

MARIA DA SILVA PITOMBEIRA

DOENÇA DE HODGKIN

Análise de uma experiência

Tese apresentada ao Con-
curso de Professor - Titular de
Clínica Médica do Departamento
de Medicina Clínica do Centro
de Ciências da Saúde da Univer-
sidade Federal do Ceará.

Tese
616.02
P. 625
1980

FC 00002635-8

FORTALEZA - CEARÁ

1980

Ao Ricardo
Alaidinha
Aline e
João Paulo

... "si tu m'apprivoises, nous aurons
besoin l'un de l'autre. Tu seras
pour moi unique au monde. Je se
rai pour toi unique au monde..."

Saint-Exupéry
Le petit prince

Ao mestre e amigo
Professor José Murilo Martins

— modelo de dedicação e amor ao ensino,
cuja capacidade inabalável de trabalho, organi-
zação e esmero no registro dos dados dos paci-
entes, permite hoje a realização desta análi-
se. É seu o mérito que este trabalho possa ter.

Aos meus doentes hodgkinianos e seus familiares

a minha amizade e gratidão

Ao Professor Michel Jamra

a quem devo a minha formação hematológica básica,
o meu profundo reconhecimento.

Ao Professor Jean Bernard

o testemunho da minha gratidão e da mi
nha admiração pela sua obra científi-
ca, social e humanística.

Ao Dr. Jean Marie Andrieu

a minha modesta homenagem pelos ensinamentos
recebidos durante meu estágio no Comitê Hodgkin.

Aos Professores Melquiades Pinto Paiva e
Paulo Sawaya

-- o reconhecimento sincero pela orienta
ção no decurso da minha formação uni-
versitária.

Este trabalho representa um esforço que não foi só meu. A todos aqueles que assumiram comigo a responsabilidade de torná-lo realidade, o meu mais profundo e sincero reconhecimento.

Aos patologistas, Valdeci Almeida Ferreira, Geraldo de Souza Tomé e Hamilton Monteiro, pela cuidadosa revisão do material histológico.

Ao acadêmico Cláudio Falcão e à Dra. Adgine Dantas, pelo inestimável auxílio na revisão dos prontuários.

Aos radiologistas Pedro Mauro Rôla de Souza, Emirton Holanda Teófilo e Marta Maria Soares Pinheiro, pelo paciente trabalho de reanálise das radiografias.

Aos colegas Claudia Castro e Silva, Brasilina Gonçalves, Enildo Alves e José Bandeira de Melo Filho e à bibliotecária Cleide Ancilon Pereira, pela preciosa ajuda na pesquisa bibliográfica.

Aos residentes de Hematologia, Rosângela de Albuquerque Ribeiro, Joaquina Vilmaci de Oliveira e Iracema Salatiel Barbosa de Alencar, que organizaram comigo a leitura e as fichas da bibliografia consultada.

Ao Dr. Marcelo Gurgel, doutorando Ernesto Sizenando Lima Jr. e à secretária Ivanete Ferreira do Nascimento, do Registro do Câncer do Ceará, pela valiosa colaboração na obtenção dos dados naquele Serviço.

À Maria Aurenice Holanda Pinheiro e Diógenes Pinheiro Diógenes, do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Hospital das Clínicas, pela prestimosidade na seleção dos prontuários.

Aos professores Roberto Claudio Frota Bezerra e Mateus Mosca Viana do Departamento de Estatística e Matemática Aplicada e Maria das Graças Rodrigues Bezerra, pelo dedicado trabalho de planejamento estatístico e análise computarizada dos dados.

Aos radioterapeutas Bolivar Pimentel e Lúcia Alcântara pela elevada cooperação que sempre dispensaram no seguimento dos doentes.

Ao Chefe do Departamento de Medicina Clínica, Professor José Edisio da Silva Tavares e aos meus colegas de Departamento, pelo constante estímulo na minha vida universitária.

Ao Sr. José Alves Ferreira, pelo dedicado trabalho dactilográfico que permitiu a apresentação final desta tese.

A todos os funcionários do Hospital das Clínicas e do IHPC que direta ou indirectamente contribuíram com ajuda e estímulo.

Aos meus colegas e amigos, pela incansável ajuda e sobretudo pelo apoio moral, que está acima de qualquer agradecimento.

CLARA Bastos

VÂNIA Barreto Gomes

Ana Maria Lage (BIA)

ERNESTO Pitombeira

PAULO MARCELO Martins Rodrigues

Dr. APRIGIO Quixadá Furtado

ROBERTO CLÁUDIO Frota Bezerra

VÂNIA Barroso Gradvohl

JAYRON Brasileiro

NILSON Pitombeira

AGAMENON Libório

BEATRIZ Pitombeira

NAIR Pitombeira

IVONETE Maia

MARIA JOSÉ Benício

HERMINIA de Holanda Lima

SUMÁRIO

- I - INTRODUÇÃO
- II - REVISÃO DA LITERATURA
 - 1. Histórico: trabalhos básicos iniciais
 - 2. Etiopatogenia
 - 3. Epidemiologia
 - 4. Estágios clínicos, Formas de extensão
 - 5. Classificações histopatológicas
 - 6. Evolução dos conceitos de tratamento
- III - REVISÃO DA LITERATURA BRASILEIRA
- IV - MATERIAL E MÉTODOS
 - 1. Recrutamento dos pacientes
 - 2. Diagnóstico
 - 2.1 - Abordagem clínica
 - 2.2 - Diagnóstico histopatológico
 - 3. Critérios de estagiamento clínico
 - 3.1 - Localização do primeiro gânglio
 - 3.2 - Estagiamento anatômico
 - 3.3 - Sintomas constitucionais
 - 3.4 - Critérios biológicos de atividade evolutiva
 - 4. Linfografia
 - 5. Laparotomia
 - 6. Tratamento
 - 7. Análise estatística
 - 8. Fontes de revisão da literatura brasileira

V - RESULTADOS

1. Dados do Registro de Câncer do Ceará
2. Casuística
3. Descrição das variáveis
 - 3.1 - Idade
 - 3.2 - Sexo
 - 3.3 - Cor
 - 3.4 - Profissão
 - 3.5 - Procedência
 - 3.6 - Estado civil
 - 3.7 - Tipos histológicos
 - 3.8 - Tempo de doença
 - 3.9 - Localização do primeiro gânglio
 - 3.10- Estágios clínicos
 - 3.11- Extensão da doença
 - 3.12- Sintomas constitucionais
 - 3.13- Sintomas que precederam ao aparecimento do primeiro gânglio.
 - 3.14- Critérios biológicos de atividade evolutiva
 - 3.15- Linfografia
 - 3.16- Laparotomia
 - 3.17- Aspectos clínicos peculiares. Doenças associadas
 - 3.18- Formas de tratamento
 - 3.19- Resposta ao tratamento
 - 3.20- Recidivas
 - 3.21- Rastreo
 - 3.22- Curvas de sobrevida

4. Relações entre algumas variáveis

4.1 - Estudo comparativo entre grupos etários

4.1.1 - Idade e sexo

4.1.2 - Idade e procedência

4.1.3 - Idade e tipo histológico

4.1.4 - Idade e sede do primeiro gânglio

4.1.5 - Idade e estágios clínicos

4.1.6 - Idade e sintomas constitucionais

4.1.7 - Idade e critérios biológicos

4.1.8 - Idade e resposta ao tratamento

4.2 - Estudo das relações de dependência entre algumas variáveis

4.2.1 - Tipo histológico e sexo

4.2.2 - Tipo histológico e localização do primeiro gânglio

4.2.3 - Tipo histológico e estágios clínicos

4.2.4 - Tipo histológico e resposta ao tratamento

4.2.5 - Estágios clínicos e sintomas constitucionais

4.2.6 - Estágios clínicos e critérios biológicos

4.2.7 - Sintomas constitucionais e critérios biológicos

4.2.8 - Resposta ao tratamento e localização do primeiro gânglio

4.2.9 - Resposta ao tratamento e estágios clínicos

4.2.10 - Resposta ao tratamento e critérios biológicos de atividade evolutiva

VI - DISCUSSÃO

1. Discussão das variáveis

2. Discussão das relações entre algumas variáveis

2.1 - Estudo comparativo entre grupos etários

2.2 - Relações de dependência entre algumas variáveis

VII - CONCLUSÕES

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

I - INTRODUÇÃO

... "Et récemment l'origine même de la cellule de Sternberg, longtemps considérée comme réticulaire, a été remise en question. Une filiation lymphoïde a été proposée.

Tout était réticulaire il y a trente ans.

Tout est lymphocytaire aujourd'hui."

Jean BERNARD

"Actualités Hematologiques"

Transcorridos quase 150 anos da primeira descrição clínica, a doença de Hodgkin continua a estimular pesquisas, principalmente no que se refere a etiologia, fisiopatologia, epidemiologia e terapêutica.

Até o final da década de 50 a doença de Hodgkin apresentava evolução grave, com êxito letal na grande maioria dos casos. A aquisição de novos métodos propedêuticos, o reconhecimento das formas de extensão do processo e o aparecimento de drogas eficazes modificaram o prognóstico da enfermidade e vislumbrou-se a possibilidade da cura. Com o uso racional das associações quimioterápicas e irradiação, atingiu-se este objetivo em um número substancial de casos, surgindo remissões prolongadas sem evidências de atividade da doença.

A abordagem epidemiológica tem sido exaustiva nos últimos anos. Elaboradas pesquisas tem tentado definir a enfermidade em termos de incidência em relação a vários parâmetros. Acredita-se que haja uma variação nacional e internacional da doença.

Considerando a distribuição geográfica heterogênea da doença de Hodgkin, decidimos analisar a nossa experiência ob-

tida no decurso de 20 anos no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará e no Instituto de Hematologia e Patologia do Ceará.

O objetivo principal desta análise é obter melhor conhecimento da doença de Hodgkin no nosso meio e colher subsídios que nos permitam melhorar as características prognósticas daqueles que padecem dessa enfermidade.

II - REVISÃO DA LITERATURA

1. Histórico: trabalhos básicos iniciais

Foi a 10 de janeiro de 1832 que o mundo médico tomou conhecimento do trabalho de Thomas Hodgkin intitulado "On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen" (128). A comunicação foi apresentada à Royal Society of Medicine de Londres, por Robert Lee, secretário da entidade. Hodgkin descreveu os achados de sete pacientes que haviam falecido com quadro de febre, emagrecimento acentuado, infartamento ganglionar periférico e profundo, aumento do baço com aspecto tumoral e alguns com ascite.

Anos depois (324) Samuel Wilks relatou alguns casos que tinham praticamente as mesmas características dos descritos por Hodgkin - aumento dos gânglios e do baço. Em homenagem ao autor da primeira descrição da enfermidade, Wilks propôs a denominação de doença de Hodgkin.

Inúmeras denominações surgiram, ao longo do tempo, para esta enfermidade: hipertrofia ganglionar múltipla progressiva (Wunderlich); linfoma maligno (Bilroth); linfadenia (Ranvier); linfoma ganglionar (Lancereaux); linfadenoma aleucêmico maligno (Orth); linfadenomatose aleucêmica (Pappenheim); caquexia linfática (Mursich); adenia (Trousseau); granuloma maligno (Benda); anemia linfática e tuberculose ganglionar pseudo-linfática (Wilks); linfossarcoma (Virchow); pseudo-leucemia (Conheim); pseudo-leucemia verdadeira (Pinks); caquexia sem leucemia (Bonfils); linfogranulomatose (Paltauf-Sternberg); linfomatose granulomatose (Fraenkel); moléstia de Paltauf-Sternberg (Fabian); linfosarcomatose (Kundrat); linfoblastoma esquirroso (Mallory). Entretanto é a denominação inicial de doença de Hodgkin a universalmente usada e aceita.

A segunda metade do século XIX assistiu a importantes contribuições para o conhecimento da doença, com a descrição clínica de Trousseau (311) e Kundrat (159); e os estudos anatomopatológicos de Virchow (320), Conheim (54), Paltauf (221) e Sternberg (298).

O estudo minucioso do quadro histológico feito inicialmente por Sternberg (298), foi posteriormente detalhado e definido por Dorothy Reed (258). O trabalho destes dois autores levou à identificação de uma célula gigante, de aspecto reticular, intensamente dismórfica, considerada como patognomônica da doença e que ficou conhecida como célula de Reed-Sternberg.

2. Etiopatogenia

O estudo das características etiopatogênicas da doença de Hodgkin tem sido um interesse constante dos pesquisadores, desde o princípio deste século. Duas grandes controvérsias centralizavam o problema: a caracterização de uma afecção de natureza inflamatória ou de uma afecção de caráter neoplásico.

A natureza inflamatória e/ou infecciosa do processo Hodgkiniano foi apoiada por elementos clínicos e laboratoriais. Favoreciam esta hipótese a história freqüente de inflamação regional antes do aparecimento dos gânglios, regressão espontânea inicial da hipertrofia ganglionar, quadro clínico de febre, mal estar, anorexia, aumento da velocidade de sedimentação das hemácias e leucocitose. Do ponto de vista histológico foi demonstrado polimorfismo celular com presença de granuloma inflamatório e fibrose (301).

Por outro lado, são incontestáveis algumas expressões neoplásicas da doença: extensão progressiva loco-regional e metastática da patologia, não respostas aos tratamentos clássicos anti-inflamatórios e anti-infecciosos e, sobretudo, as alterações anatômicas de malignidade como homogeneização e subversão completa da arquitetura ganglionar (301).

O não isolamento de um agente causal tem sido uma das razões de manutenção das controvérsias iniciais.

Com base na freqüente associação da doença de Hodgkin com tuberculose, tentou-se correlacionar o bacilo de Koch na etiologia das duas enfermidades (149), hoje totalmente afastada.

Em 1913, Bunting e Yates (30) isolaram um bacilo difteroides de gânglios de portadores da enfermidade e o denominaram Corynebacterium hodgkinii. O achado foi confirmado por vários

autores (18, 150, 163, 164), mas sem expressão na etiologia do processo.

A pesquisa de fungos e protozoários em extrato de gânglios de doentes hodgkinianos buscava determinar um elemento responsável pelo desencadeamento da enfermidade (77,78).

A identificação de vírus determinantes de câncer em animais estimulou algumas hipóteses do possível papel de um agente viral na etiologia da doença de Hodgkin.

A partir de 1908 Ellerman e Bang (88), reconheceram a etiologia viral da leucemia e sarcoma de aves. Em 1951 Gross (121) evidenciou a natureza da leucemia espontânea do camundongo e a transmissão vertical do vírus responsável pela doença. Desde então, tem sido identificado outros vírus oncogênicos tipo RNA que poderiam ser tipos antigênicos diferentes de um mesmo vírus (29).

As idéias foram retomadas em 1954 com os trabalhos experimentais de Dunn (86). Este autor identificou dois tipos de sarcoma hematopoiéticos no camundongo - tipo A e tipo B, sendo que o segundo apresentava alguns aspectos semelhantes aos encontrados na doença de Hodgkin. Todavia, ao contrário do sarcoma tipo A, a origem viral do sarcoma tipo B não pôde ser afirmada (330).

A descrição de um tipo especial de vírus do grupo herpes (vírus de Epstein-Barr ou vírus EB) em cultura de linfoblastos de pacientes portadores de linfoma de Burkitt(90) veio refazer esperanças nos conceitos da participação viral na oncogênese animal.

Existem evidências de que o vírus EB possa representar papel de importância na etiologia da doença de Hodgkin (141) pela detecção em muitos desses pacientes de altos títulos de anticorpos antivírus EB (135, 244).

Estes anticorpos, entretanto, alcançam níveis mais elevados em portadores do linfoma de Burkitt e em pacientes com mononucleose infecciosa e carcinoma do nasofaringe (91, 127, 332). Anticorpos contra vírus EB têm também sido descritos em crianças e adultos normais (31, 39).

O estudo da imunidade dos pacientes portadores da doen

ça de Hodgkin tem sido exaustivo nos últimos 20 anos, o que permitiu a caracterização de um comprometimento eletivo da imunidade à mediação celular (2, 114, 329). É largamente conhecido o estado de anergia ao teste cutâneo tuberculínico mesmo nos portadores de tuberculose ativa (297) e a diminuição ou ausência de resposta aos testes cutâneos com antígeno da Cândida albicans e Trichophytum gypseum. Semelhantes resultados foram obtidos através do uso de agentes químicos como o DNCB (dinitroclorobenzeno) e o DNFB (dinotrofluorobenzeno) (4, 148).

Foram comprovadas alterações imunológicas comprometendo as funções dos linfócitos timo-dependentes através do estudo de rejeição de homoenxertos (119), comportamento dos linfócitos "in vitro" (217) e transferência passiva da hipersensibilidade (153).

Ao lado disso, há uma maior suscetibilidade dos pacientes hodgkinianos à contraírem tuberculose, sarcoidose, criptococose, histoplasmoses, micoses e afecções virais diversas como herpes, varicelas, hepatites etc. (160, 270).

Este déficit imunitário, que existe desde o início da doença, (2, 99, 306) passa a ser mais acentuado com a progressão do processo. Young e colaboradores (329) investigaram em 103 pacientes não tratados, a hipersensibilidade retardada frente a vários antígenos. Observaram que nenhum paciente em estágio I era anérgico, que havia correlação positiva com a ausência de sintomas gerais e que pacientes com tipo histológico predominância linfocitária e esclerose nodular apresentavam reatividade cutânea maior do que aqueles com padrão histológico-celularidade mista e depleção linfocitária. Entretanto, não encontraram correlação entre a reatividade cutânea com o tempo de doença, a sobrevida, a frequência de recidivas ou com a duração da remissão.

A diminuição da reserva de tecido linfóide do indivíduo pode ser considerada como fator agravante da sua imunocompetência. Em 1966, Mc Vay (195), em estudo controlado, relatou um possível aumento na frequência de câncer do colon entre indivíduos previamente apendicetomizados. Mc Vay levantou a hipótese de que o tecido linfóide do apêndice exerceria um provã

vel mecanismo de defesa contra os agentes determinantes de um processo maligno no trato gastro-intestinal. Estes achados foram confirmados por Blerman (22) também para outros tipos de câncer - colon, ovário e mama, bem como uma maior prevalência entre os 57 portadores de doença de Hodgkin incluídos no grupo analisado. Gross, em 1966, (122) não encontrou esta diferença, observando, entretanto, que os portadores de câncer assinavam a apendicectomia em idade superior a dos indivíduos controles.

Uma possível relação entre amigdalectomia e doença de Hodgkin foi primeiro levantada por Miller (202) em estudo de mortalidade desta doença nos Estados Unidos. A idéia foi retomada por Vianna (318) em um estudo retrospectivo de 109 portadores da doença, utilizando um grupo controle. Ele concluiu que a retirada das amígdalas aumentava o risco de desenvolvimento da doença de Hodgkin em 2,9 vezes do que entre os indivíduos não operados.

No Brasil uma pesquisa desenvolvida por Kirchoff (154) em São Paulo, mostrou um risco de 2,7 vezes a doença entre os amigdalectomizados.

Autores como Newell (215), e Teillet (306), no entanto, não constatarem nenhuma diferença significativa na ocorrência de doença de Hodgkin entre apendicectomizados e amigdalectomizados.

O papel do fator genético na determinação da doença de Hodgkin tem sido aventado, mas não perfeitamente elucidado. Rzis e colaboradores (256) mostraram um aumento na incidência da doença de Hodgkin nos parentes em primeiro grau de portadores desta enfermidade. A partir daí, o assunto tem despertado interesse, produzindo-se muitos trabalhos (24, 66, 76, 123, 194, 317, 120).

A associação entre HL-A e doença de Hodgkin foi primeiro relatada por Amiel (10), que encontrou um significativo aumento de frequência do antígeno 4c em pacientes desta enfermidade. Entretanto, tem sido relatado com mais frequência o au-

mento significativo da associação da doença de Hodgkin com HL-A1 e A8 (25, 155). Mais recentemente foram divulgadas correlações entre HL-A e tipo histopatológico, HL-A1 e A8 seriam mais freqüentes naqueles doentes com celularidade mista e predominância linfocitária e HL-A5 naqueles com histologia de esclerose nodular (126).

O real significado destes achados não está suficientemente esclarecido, e ao que parece sujeito a um grande número de variáveis ainda não identificadas.

Anormalidades cromossômicas foram demonstradas em pacientes de doença de Hodgkin, incluindo a identificação de um cromossoma marcador (41, 62, 296). Atkin (16) apresentou uma revisão do assunto, não havendo, entretanto, explicação definida destes achados na patogenia da enfermidade.

— A ação dos agentes físicos e químicos tem sido avaliada na patogenia da doença de Hodgkin.

As irradiações não parecem exercer papel relevante na determinação desta enfermidade, embora seja registrada uma incidência um pouco mais elevada da doença de Hodgkin nos sobreviventes de Hiroshima (12).

O aparecimento de uma síndrome de hipertrofia ganglionar, mimetizando um linfoma, secundária ao uso de anticonvulsivantes, foi largamente revisto por Saltzstein e colaboradores (268).

Trabalhos posteriores mostraram alterações significativas histológicas nos gânglios de indivíduos em uso de anticonvulsivantes, com o aparecimento do padrão histopatológico semelhante ao da doença de Hodgkin (85), exigindo assim um maior cuidado na definição diagnóstica e melhor entrosamento clínico-patologista.

Hyman e Sommers (133) apresentaram o relato de seis pacientes que desenvolveram linfoma, três dos quais revelaram a doença de Hodgkin durante o uso de difenilhidantoína. Li e co-

laboradores (169) em estudo organizado com população controle encontraram história de uso de difenilhidantoína em 1,6% dos pacientes de linfomas Hodgkin e não Hodgkin contra 0,4% no grupo controle. Sugeriu que os efeitos imunossupressivos determinados pela terapêutica prolongada desta droga poderiam estar envolvidos na patogênese das neoplasias.

3. Epidemiologia

A doença de Hodgkin tem distribuição universal com uma incidência anual de cerca de três casos para 100.000 habitantes e é aproximadamente duas vezes mais comum no homem do que na mulher (89, 315). Epidemiologicamente pode sofrer variações na dependência de vários fatores como área geográfica, idade, sexo, raça, estado civil, classe social, profissão, etc. (55, 283).

A doença incide em qualquer idade com exceção, talvez, dos recém-nascidos (301). O estudo da incidência por grupos etários tem mostrado, em alguns países, uma curva bimodal, com um pico ocorrendo entre adultos jovens, em torno dos 30 anos, e um segundo pico em idade avançada, em torno dos 65 anos. Este tipo de perfil é bem conhecido na Europa e nos Estados Unidos (146, 188, 189). No Japão parece haver um comportamento epidemiológico diferente, observando-se uma curva unimodal, sem o aparecimento do primeiro pico (281).

A observação de diferentes curvas etárias originou a hipótese defendida por Mac Mahon (188, 189) de uma dualidade na natureza da doença: nos adultos jovens a doença de Hodgkin seria um processo inflamatório granulomatoso crônico, enquanto nas pessoas acima de 50 anos teria um caráter neoplásico. Em contrapartida, não foi constatada uma gravidade maior nos pacientes idosos com relação aos jovens (301).

Variações do padrão epidemiológico tem sido observadas dentro de um mesmo país.

Cole, Mac Mahon e Aisenberg (55), em estudos posteriores, encontraram dados para reforço de suas idéias, mostrando

a diferença da incidência na mortalidade, por sexo e idade, em adultos jovens com doença de Hodgkin no sul dos Estados Unidos quando comparado com o resto do país. Em crianças foi observado por Fraumeni e Li (105) um maior índice de mortalidade no Sul do que no Norte.

Na Noruega (23,58) foram determinadas diferenças nas curvas etárias dos pacientes oriundos da zona rural e urbana. Nesta última foi encontrada baixa incidência em crianças, um pico na terceira década, seguido por uma ligeira queda e uma segunda ascensão após os 40 anos. Entretanto, a zona rural apresentava um padrão intermediário com maior nível de incidência nas crianças e menor nos adultos jovens.

Tem sido observadas estreitas relações entre o desenvolvimento sócio-econômico da área geográfica e a incidência da doença de Hodgkin em relação à idade, sexo e tipo histológico.

Estudo realizado na América Latina mostrou uma acentuada diminuição da doença no adulto jovem, uma grande incidência em crianças, principalmente do sexo masculino, e predominância dos tipos histológicos considerados de pior prognóstico (57).

Correa e O'Connor (56), na Colombia, descreveram uma curva bimodal para o sexo masculino com um primeiro pico em torno dos 15 anos e outro após os 50 anos, enquanto para o sexo feminino havia baixa incidência nas duas primeiras décadas, um aumento na terceira década e um nível máximo aos 70 anos.

Estes autores definiram três padrões básicos da doença de Hodgkin:

Tipo I - caracterizado por uma alta relativa da incidência e da mortalidade em crianças do sexo masculino, baixa incidência na terceira década e uma segunda maior incidência nos grupos etários mais elevados. Este padrão seria mais freqüente nos países tropicais em desenvolvimento.

Tipo II - encontrado em áreas tropicais e subtropicais de alguns países em desenvolvimento e caracterizado pela grande incidência em crianças e um aumento na freqüência dos adultos jovens.

A maioria dos casos dessas populações I e II seria classificada histologicamente como celularidade mista e depleção linfocitária, com prognóstico menos favorável.

Tipo III - caracterizado pela baixa incidência em crianças e um pronunciado pico inicial nos adultos jovens.

O tipo histológico prevalente seria o de esclerose nodular e a curva encontrada nas áreas urbanas dos países desenvolvidos.

Existiria, possivelmente, o tipo IV marcado pela baixa incidência em todas as idades, como ocorre em alguns países do Leste, mas faltaram dados suficientes, de natureza histológica, para substanciar este padrão.

O tipo I foi encontrado no Peru, Colombia e América Central (56); o tipo II na zona rural da Noruega (23, 58) no Sul dos Estados Unidos (55), e em Porto Rico; o tipo III no resto dos Estados Unidos (55), na Europa, na Argentina, no Chile (57), na zona urbana da Noruega (23, 58) e na Finlândia (104).

No Brasil estudos realizados no Recife (36) e em São Paulo (183) permitiram classificar, para a zona urbana, o padrão epidemiológico do tipo II. Todavia, foram observadas diferenças do padrão histológico nas duas áreas, com predomínio de celularidade mista em São Paulo e de esclerose nodular e predominância linfocitária em Pernambuco.

Estudo mais recente elaborado por Kirchoff, com dados provenientes do Registro de Tumores da Faculdade de Higiene e Saúde Pública e do Hospital A.C. Camargo em São Paulo (154), mostrou um padrão unimodal com aumento de incidência entre as maiores idades. Este perfil seria do tipo I, característico dos países tropicais em desenvolvimento.

Em Fortaleza, Ferreira e colaboradores (94) apresentaram a distribuição etária específica de 120 casos de doença de Hodgkin registrados até dezembro de 76 no Registro de Câncer do Ceará. Foi observada maior frequência dos 20 aos 49 anos, predomínio da ocorrência no sexo masculino entre as crianças e dos tipos histológicos de pior prognóstico.

Outros estudos foram realizados no Brasil, no que se refere aos tipos histológicos da doença de Hodgkin, em material proveniente de serviços especializados e que serão posteriormente discutidos (46, 59).

Trabalhos de epidemiologia têm procurado mostrar a incidência de doença em relação à profissão (1, 201) e a vários fatores ambientais (66, 199, 202).

4. Estágios clínicos. Formas de extensão da doença

As primeiras tentativas de classificação clínica da doença de Hodgkin devem-se a Dorothy Reed (258), com a identificação de dois estágios: uma forma localizada, geralmente cervical, e uma forma generalizada com comprometimento ganglionar difuso e presença de sintomas gerais.

Longcope e Mc Alpin, em 1920, (171), dividiram a doença de Hodgkin em sete formas clínicas: aguda, localizada, generalizada, mediastínica, larvária, esplenomegálica e osteoperiostótica. Esta classificação se limitava a ser descritiva, mas sem correlação com o prognóstico e a sobrevida.

Nova avaliação clínica proposta por Craver em 1948 (65) dividiu a doença de Hodgkin em 3 classes:

Classe I - doença localizada.

Classe II - doença delimitada à região supra ou infra-diafragmática.

Classe III - doença generalizada com sintomas e sinais constitucionais.

Em 1950, Peters (232) analisou 112 casos de doença de Hodgkin, tratados pela radioterapia entre os anos de 1924 a 1942 e obteve em 39% uma sobrevida de cinco anos. A autora elaborou, então, uma classificação clínica utilizando dados da extensão do processo e a presença ou ausência de sintomas constitucionais:

Estágio I - doença limitada a uma única região anatômica ganglionar, sem sintomas constitucionais;

Estágio II - doença comprometendo duas ou três regiões ganglionares próximas, situadas acima ou abaixo do diafragma, com ou sem sintomas constitucionais;

Estágio III - doença comprometendo duas ou mais regiões ganglionares distantes entre si, com ou sem sintomas constitucionais ou doença aguda sem envolvimento linfático evidente.

Esta classificação, ligeiramente modificada por Peters e Middlemiss (234) permitiu rápida difusão do estagiamento clínico. Entretanto, o estagiamento completo representava dificuldades, pois não eram computados os gânglios profundos por não serem acessíveis à palpação.

Métodos complementares de diagnóstico, como a cavografia e urografia excretora, contribuíram na identificação de adenomegalias profundas. Outro grande avanço foi conseguido com a introdução da linfografia (144, 282) na rotina de avaliação dos pacientes de doença de Hodgkin.

Com a aquisição destes novos métodos propedêuticos, Kaplan (143) ampliou a classificação de Peters, acrescentando mais dois estágios. Com a finalidade de uniformizar o estagiamento clínico foi realizado um simpósio sobre a doença de Hodgkin em Paris, em fevereiro de 1965. Simultaneamente e com o mesmo objetivo um outro encontro foi organizado em Rye, Nova York, (178). De acordo com as resoluções do comitê, a doença de Hodgkin foi dividida nos seguintes estágios:

Estágio I - doença limitada a uma região anatômica ou a duas regiões anatômicas contíguas do mesmo lado do diafragma;

Estágio II - doença em mais de duas regiões anatômicas ou em regiões não contíguas, do mesmo lado do diafragma;

Estágio III - doença observada em ambos os lados do diafragma, sem, contudo, se estender além dos gânglios linfáticos, baço e/ou anel de Waldeyer;

Estágio IV - doença comprometendo a medula óssea, parênquima pulmonar, pleura, tecido ósseo, tubo digestivo e

qualquer outro tecido ou órgão além dos gânglios linfáticos baço e anel de Waldeyer.

Todos os estágios classificados em A ou B indicando a ausência ou presença de sintomas constitucionais: emagrecimento, febre, sudorese noturna e prurido.

Com a introdução da laparotomia com esplenectomia em pacientes portadores de doença de Hodgkin, foi elaborada uma nova classificação, reunindo os critérios clínicos, as informações obtidas com a exploração cirúrgica e os resultados das múltiplas biópsias. A partir de 1971, em Simpósio realizado em Ann Arbor, Michigan, foi reconhecida nova classificação, atualmente a mais aceita (32).

A grande característica desta classificação foi o reconhecimento da possibilidade de extensão cutânea da doença sem modificação do estágio clínico.

Como este foi o método adotado no presente estudo, a classificação será descrita no capítulo IV (Material e Métodos)

A ausência de paralelismo entre os sintomas constitucionais e os sinais biológicos de atividade evolutiva da doença, estimulou a escola francesa dirigida pelo Professor Jean Bernard (Hôpital Saint Louis) a acrescentar aos grupos A e B novos critérios de avaliação (303). Deste modo, foram distinguidos dois subgrupos a e b de acordo com a ausência ou a presença de pelo menos duas alterações das seguintes provas biológicas (pormenores no capítulo IV):

- Hemossedimentação
- Fibrinogenemia
- Ferro sérico
- Alfa-2-globulinemia
- Albuminemia
- Leucocitose
- Neutrofilia

Estes critérios não são considerados pelos autores an-

glo-saxões (301) e são pouco usados na rotina pelos estudiosos brasileiros.

O conceito de doença de Hodgkin localizada era mantido pela observação de sobrevida prolongada em pacientes submetidos à extirpação cirúrgica de massa ganglionar como única forma de tratamento (21, 289).

A idéia justificava os princípios gerais de radioterapia localizada em doses tumorícidas (64, 97, 110, 111, 143). Todavia, os insucessos obtidos com esta forma de tratamento e as recidivas viscerais chamaram a atenção para o estudo das sedes primárias da doença e suas formas de extensão (303, 304, 305).

A larga experiência da equipe francesa de pesquisadores sobre doença de Hodgkin definiu quatro territórios principais de localização inicial:

– localização cervical alta, nas quais não existiriam adenopatias mediastinais, sendo freqüente a extensão para as fossas supraclaviculares e axilares;

– localização cervical baixa, nas quais seria grande a freqüência de comprometimento do mediastino, levando a crer ser esta a sede primária, podendo, no entanto, ser isolada em pequeno número de pacientes;

– localização infradiafragmática, sendo mais freqüente as adenopatias inguino-cruais e retroperitoneais, não existindo, nestas formas, no momento do diagnóstico, comprometimento mediastinal;

– localização axilar, como sendo a mais rara e com freqüência associada ao comprometimento do mediastino, cervical baixo e, algumas vezes, infradiafragmática.

Existem duas teorias básicas de extensão do processo. Kaplan (144, 145, 147), da equipe de Stanford, considera a propagação linfática quase exclusiva, com o sólido argumento do sucesso obtido pela radioterapia sobre as regiões atingidas e áreas adjacentes, que seriam as mais vulneráveis à recidiva da

doença. O comprometimento esplênico e hepático seria, deste modo, secundário ao comprometimento dos gânglios lomboaórticos e estes invadidos, nas formas supradiafragmáticas, por intermédio do canal linfático torácico.

Entretanto, considerar integralmente esta forma de disseminação implicaria em aceitar um mecanismo de contra-corrente, principalmente ao nível do canal linfático onde a circulação se faz de baixo para cima, sob pressão. Por outro lado, a invasão esplênica seria difícil de definir, considerando que a circulação linfática ao nível do baço é unicamente eferente (155, 293). As mesmas observações seriam válidas para os linfáticos intratorácicos, onde a circulação é centrípeta (293).

A equipe francesa dirigida por Teillet (301, 303) creditou uma segunda hipótese: a extensão da doença se faria por contiguidade sobre o plano loco-regional e por via hematogênica, nas formas abdominais de início supradiafragmáticas.

Haveria um "tropismo linfóide" dos gânglios e do baço pelo agente disseminador do processo. A teoria de Teillet estaria apoiada no "ilogismo de certas localizações hodgkinianas ganglionares, hepáticas e ósseas; pela existência de formas inicialmente difusas; pela presença de comprometimento esplênico isolado, longe do foco inicial e sem adenopatias intermediárias". A partir da invasão do baço se explicaria a disseminação do processo para os gânglios lomboaórticos e para o fígado pelo sistema porta.

Estas considerações foram corroboradas posteriormente por outros autores (5, 291). É possível concluir a validade dos dois mecanismos de extensão, linfático e sanguíneo, que frequentemente se associam.

5. Classificações histopatológicas

São dois os aspectos básicos para o diagnóstico histopatológico da doença de Hodgkin: a presença da célula de Reed-Sternberg e as diferenças morfológicas dependentes do estágio evolutivo da doença.

A identificação da célula de Reed-Sternberg, que durante muitas décadas foi de caráter decisório para o diagnóstico, atravessa atualmente uma fase discutível. Isto se deve às recentes descrições de entidades clínicas, cujo exame histopatológico de gânglios revelou células semelhantes às de Reed-Sternberg; quadro pós-vacinação, mononucleose infecciosa (1979), toxoplasmose, herpes zoster, artrite reumatoide (210), linfadenite sífilítica (325), etc. Este problema está a exigir um melhor entrosamento entre clínicos e patologistas, para que seja possível uma análise conjunta dos quadros clínico e histológico de cada doente.

Diversas classificações histológicas foram elaboradas, na tentativa de organizar o conjunto de alterações morfológicas encontradas nos gânglios linfáticos e outros tecidos dos portadores da doença de Hodgkin.

Em 1944 Jackson e Parker (134) reconheceram três tipos distintos da enfermidade: paragranuloma, granuloma e sarcoma. Durante duas décadas esta classificação foi difundida e aceita por clínicos e patologistas. Todavia, segundo esta classificação, 80% dos casos se situavam num único tipo, o chamado "granuloma de Hodgkin", dificultando sobremaneira as avaliações de prognóstico.

Em 1966, Lukes e Butler (176, 177) propuseram classificar a doença de Hodgkin em seis tipos, neles considerados a presença ou ausência de depleção linfocitária, a intensidade da fibrose, o padrão histiocitário e o número de células de Reed-Sternberg. Deste modo, foram reconhecidos os seguintes tipos histológicos:

- 1 - Linfocítico e/ou histiocítico difuso
- 2 - Linfocítico e/ou histiocítico nodular
- 3 - Esclerose nodular
- 4 - Mista
- 5 - Fibrosa difusa
- 6 - Padrão reticular

Esta classificação foi revista e modificada em Rye (178) tendo sido considerados quatro tipos clínico-histológicos atualmente aceitos:

- 1 - Predominância linfocitária
- 2 - Esclerose nodular
- 3 - Celularidade mista
- 4 - Depleção linfocitária

No tipo histológico predominância linfocitária, os linfócitos normais representam o elemento celular dominante e tem sido considerada a forma de melhor prognóstico. A variedade esclerose nodular representaria, do ponto de vista clínico, um tipo especial da doença de Hodgkin, cursando com bom prognóstico, maior incidência em mulheres jovens e nas formas com comprometimento do mediastino (177). Os dois últimos tipos histológicos - celularidade mista e depleção linfocitária - são considerados de pior prognóstico. Rappaport e colaboradores (254) acreditam que a invasão vascular observada nos gânglios linfáticos e baço de pacientes com a forma depleção linfocitária poderiam representar um elemento responsável pela disseminação da doença por via hematogênica.

6. Evolução dos conceitos de tratamento

Durante a primeira metade do século XX o tratamento da doença de Hodgkin foi quase que exclusivamente radioterápico. Apesar dos esforços de estudiosos como Minot e Isaacs (203, 204), Gilbert e Babaiantz (110), Marchal e Mallet, (190) e Craver (64) os resultados eram precários.

Em alguns casos de doença localizada, tentaram a extirpação cirúrgica dos gânglios comprometidos, seguida ou não de irradiação (21, 97). Esta conduta resultou, na maioria dos casos, em fracasso, se bem que alguns autores referem casos de cura com cirurgia exclusiva (21, 289).

Após a 2ª Guerra Mundial, com o aparecimento de agentes quimioterápicos eficazes, como a mostarda nitrogenada (118) muitos doentes passaram a se beneficiar com esta nova terapêutica. Entretanto, a monoquimioterapia levava a remissões relativamente curtas.

Peters (232) reviu a terapêutica exclusiva em estudo de 113 casos de doença de Hodgkin. Verificou a importância do conhecimento do nível de extensão da doença e sugeriu a irra-

dição profilática das áreas adjacentes aos gânglios linfomatosos (233).

Alguns anos depois Peters e Middlemiss (234) fizeram nova revisão de casos, confirmaram sua sugestão anterior e acreditaram que a associação com a quimioterapia possivelmente aumentaria a sobrevivência dos pacientes.

A terapêutica combinada de radioterapia e quimioterapia passou a ser difundida, com resultados positivos para uns (211, 307) e discordantes para outros (166), tendo despertado maior interesse do seu uso nas formas avançadas da doença.

A associação poliquimioterápica MOPP (mustarda nitrogenada, sulfato de vincristina, procarbazona e prednisona) foi introduzida por De Vita (73) como altamente eficaz na indução de remissão em estágios avançados da doença de Hodgkin. A partir de então surgiu um grande número de trabalhos mostrando resultados favoráveis com este novo esquema terapêutico (132, 206, 212, 238, 266) bem como experiências com outras associações de quimioterápicos (207, 208, 243, 313, 314).

O aparecimento de métodos propedêuticos como a linfografia (282), a laparotomia com esplenectomia (112, 113, 142, 222, 247) modificaram substancialmente as estratégias terapêuticas pelo reconhecimento das formas de extensão da doença de Hodgkin.

Existem duas tendências básicas na elaboração do tratamento. A primeira que propõe, após o estagiamento cirúrgico rigoroso inicial, realizar nos estágios I e II irradiação em doses tumorílicas sobre o conjunto de regiões atingidas e próximas. A poliquimioterapia seria iniciada nos estágios III e IV (147).

Uma segunda estratégia (302) que abdica da laparotomia inicial, aconselha a quimioterapia precoce visando esterilizar os microfocos ocultos ganglionares e esplênicos, bem como reduzir o volume do tumor hodgkiniano, o que permitiria uma radioterapia mais limitada. Mais recentemente tem sido observado uma aproximação de idéias das duas escolas, com novas perspectivas terapêuticas.

III - "REVISÃO DA LITERATURA BRASILEIRA"

"... O primeiro doente que vos trago hoje dá a impressão do horrível na pathologia, pelo sofrimento ao extremo do incomportável, pelo disforme até às raias da monstruosidade."

Miguel Couto

"Lições de Clínica Médica"

Datam do início deste século as primeiras publicações de estudiosos brasileiros sobre a doença de Hodgkin. Os autores da época não se limitaram exclusivamente ao registro de casos, mas cedo preocuparam-se com pesquisas básicas que pudessem evidenciar o agente causal da enfermidade.

No dia 1º de março de 1913, Jesuino Maciel e Ulisses Paranhos, do Instituto Pasteur de São Paulo, comunicaram à Sociedade de Medicina e Cirurgia local um caso de um paciente de 24 anos, masculino, italiano, residente em São Paulo. O enfermo apresentava uma extensa tumoração cervical direita, febre, emagrecimento e comprometimento amigdaliano, confirmando-se o diagnóstico de doença de Hodgkin após biópsia ganglionar (186, 223).

Em 1914, Ezequiel Dias, do Instituto Oswaldo Cruz de Belo-Horizonte, publicou uma nota prévia dos seus achados sobre a presença de um "cogumelo cultivável" no extrato de gânglios e no sangue periférico de um paciente com acentuada hipertrofia ganglionar. Denominou este agente de Adenomyces cruzi e a moléstia de "adenomycose endêmica". E levantou, então, a possibilidade de que o cogumelo isolado pudesse ser elemento de importância na etiologia da doença de Hodgkin (77,78).

Em 1916 o mestre Miguel Couto, na sua expressiva e eloqüente linguagem, apresentou um estudo clínico da doença e resumiu o pensamento da época sobre as diversas teorias etiopatogênicas do processo hodgkiniano (63); no mesmo ano, Habberfeld

e Lordy (124) revisaram o assunto e discutiram os diversos tipos de granuloma.

Soares, em 1917, (292) na sua tese inaugural, fez uma extensa análise da doença de Hodgkin, com apresentação de casos, e estudo experimental, não conseguindo, no entanto, reproduzir os achados de Dias.

Em 1918, Lordy (172), em São Paulo, praticou a primeira necrópsia em paciente de doença de Hodgkin, fez a comprovação histopatológica e inoculou o material granulomatoso em cobaia. Obteve no animal de experiência, o aparecimento de tuberculose rica em bacilos. Considerando que o paciente não apresentava aquele processo, macro ou microscopicamente, concluiu pela existência do bacilo de Koch em estado latente nos gânglios linfomatosos.

Ayrosa, em 1923 (18), elaborou sua tese inaugural sobre a doença de Hodgkin. Mostrou a extensa sinonímia existente para esta enfermidade e tentou sistematizar a classificação dos diversos tipos de granuloma. O seu trabalho foi enriquecido por estudo experimental bacteriológico na procura do agente causador do processo hodgkiniano. Embora sem condições de definição exata dos seus achados, concluiu pela possibilidade do encontro do Corynebacterium hodgkinii ou grânulos de Franckel e Munch, considerado por muitos pesquisadores como o agente etiológico da doença de Hodgkin.

Anos depois, retomando as pesquisa iniciais bacteriológicas, Pessoa, Correa e Ayrosa (231), utilizando material ganglionar de dois pacientes com comprovação histopatológica do linfoma, procederam a cultura em diferentes meios e a inoculação em animais, chegando, em resumo, às seguintes conclusões:

- "obteve-se nos meios de Petroff e de Besançon a cultura de um germe, de um Corynebacterium, cuja colônia se apresenta com coloração rósea, úmida e brilhante.
- em casos de tuberculose ganglionar, linfossarcoma e leucemia linfática crônica, observando-se a mesma técnica, não se obteve o crescimento do Corynebacterium;

- o Corynebacterium não se desenvolve, inicialmente, nos meios comuns de laboratórios;
- a reação de desvio do complemento, usando-se o antígeno preparado com o Corynebacterium, foi levemente positiva num caso de moléstia de Hodgkin e negativa em outras adenopatias;
- a inoculação da colônia determinou, em cobaia e no bezerro, infartamento ganglionares, não apresentando os gânglios examinados o quadro histológico da moléstia de Hodgkin."

Prosseguindo o estudo sobre problemas etiológicos da doença de Hodgkin, Lacorte (162, 163, 164) realizou várias experiências tentando isolar o Corynebacterium hodgkinii. Obteve sucesso no isolamento da bactéria, embora não tenha conseguido reproduzir alterações em animais de laboratório inoculados com o material do gânglio contaminado.

Donati (81) apresentou os resultados de suas pesquisas iniciadas em 1930, que culminaram com a descoberta de corpúsculos no sangue e em esfragaços e cortes de gânglios. Concluiu pela natureza infecciosa da doença de Hodgkin, "tendo como agente patógeno um "vírus" filtrável cuja forma visível é representada por corpúsculos elementares". Pouco depois, este autor demonstrou um estado alérgico nos portadores de doença de Hodgkin, ensaiou nas formas profundas uma intradermorreação, com finalidade diagnóstica, nas quais não era possível uma biópsia. Descreveu, ainda, as inconveniências do tratamento radioterápico por determinarem "processo de citólise nas glândulas e estes produtos pelos quais é sensibilizado o doente, inundam o organismo, determinando uma queda das defesas e favorecendo outras localizações bem como a generalização do processo". Donati depositava suas esperanças na vacinoterapia (82).

Além da preocupação com a pesquisa básica do fator etiológico, muitos autores apresentaram suas experiências através de registro de casos, visando a divulgação de meios para o diagnóstico ou mostrando as limitações do tratamento (3, 14, 42, 80, 174, 192, 205, 228, 241, 250, 251, 262, 309, 323).

Encontramos outros registros com conotações especiais pela raridade da ocorrência.

Flosi (101) relatou o surgimento de diabetes insípida secundária à invasão tumoral da hipófise pelo processo linfomatoso, sendo possivelmente o terceiro caso registrado na literatura médica mundial.

A baixa frequência do acometimento do tubo gastrointestinal pela doença de Hodgkin incentivou vários autores a publicarem suas experiências.

Donati e Bragaglia (83) relataram um caso de doença de Hodgkin primitiva do intestino. No mesmo ano Ribeiro (259) observou um paciente com quadro de obstrução do delgado, de início súbito, obtendo comprovação cirúrgica e anatomopatológica do processo hodgkiniano e concluiu que o comprometimento do delgado era uma extensão da doença ao nível dos gânglios mesentéricos.

Em 1952 Fry e Rego publicaram mais uma ocorrência com comprometimento jejunal (107) e Jamra, Lorenzi e Milder (138) referiram um caso com invasão tumoral do colon pela doença de Hodgkin, forma rara de expressão da doença.

Cardoso e colaboradores (33) apresentaram um paciente com a forma visceral da doença de Hodgkin. Havia um propósito especial: focalizar as lesões do intestino grosso, principalmente as retais. Fizeram, então, uma revisão da literatura mostrando o excepcional acometimento isolado do colon e reto pela doença.

A constatação é endossada por Matos e colaboradores (193), uma década depois, com a exposição de um caso de localização retal. Já em 1967 Almeida Jr. relatou a raridade e as dificuldades diagnósticas quando a doença tem localização gástrica (7). Comunicação semelhante foi feita por Fujimuro e colaboradores (108).

Lacaz, Faria e Moura (160) comunicaram um caso raríssimo de concomitância da doença de Hodgkin e Blastomycose Sul-americana, tendo mostrado na autópsia a ausência de parasitas

nos tecidos comprometidos pelo linfoma, possivelmente por não oferecerem condições ao desenvolvimento do Paracoccidioides brasilienses. Vários anos depois foi publicado novo registro da associação das duas entidades (8).

Soerensen e colaboradores, (294) fizeram o primeiro registro na literatura nacional de um caso de criptococose associado à doença de Hodgkin. O paciente veio a falecer sem resposta à terapêutica pela Anfotericina-B.

Ressalte-se a comunicação de Neves e colaboradores (214) sobre a ocorrência de metástase cerebral na doença de Hodgkin, uma "verdadeira raridade".

Em muitas publicações o intuito não era mostrar casos raros e sim aspectos importantes a serem considerados no contexto da doença:

- formas de manifestações iniciais da doença: pleuropneumopatia (67), e acometimentos da região parotídea sem envolver a mandíbula (287).
- associações invulgares com a doença de Hodgkin: com gravidez normal (230); com síndrome nefrótica (156); artrite reumatoide (131).
- complicações: freqüência do aparecimento de herpes zoster (270); complicações neurológicas (272); morte por trombose venosa e embolia (185); abdominais (109); hepáticas (15, 116, 187); agravamento por tuberculose pulmonar, presença de síndrome paraneoplásica (53); e quadro de hiperesplenismo (102).
- formas de extensão da moléstia: comprometimento pericárdico e cardíaco (6, 45, 198, 263, 273); e do peritônio (240).

Os autores nacionais preocuparam-se também, com aspectos laboratoriais da doença de Hodgkin. Paula e Silva (227) estudando a medula óssea nesta enfermidade encontraram um quadro celular hiperplástico semelhante ao observado nos processos infecciosos e raramente encontrando células de Sternberg. Estes achados foram corroborados posteriormente por Sawaya (279). O comportamento proteico na doença de Hodgkin foi estudado por Fiorilo e Jamra (98) e Rabelo (257) através da eletroforese do

soro, que mostrou uma maior freqüência de hipoalbuminemia, aumento da fração alfa-2-globulina e à hipogamaglobulinemia.

Posteriormente, outros autores chamaram a atenção para a mudança desses achados pelo tratamento e evolução da doença (252).

Simon (288), conhecendo as alterações da lipasemia na tuberculose e a associação freqüente desta enfermidade com a doença de Hodgkin, resolveu estudar sistematicamente aquela enzima nos paciente hodgkinianos. O autor observou baixos Índices de lipasemia, como na tuberculose, incentivou a introdução desse recurso na semiologia laboratorial nos casos de doença sistêmica e sugeriu o emprego nos referidos doentes, de medicamentos lipasogênicos.

Tivemos ainda artigos de revisão que objetivaram atualizar o assunto e discutir formas de evolução clínica (20, 27, 28, 43, 95, 96, 103, 170, 209, 236, 237, 242, 246, 248, 316, 326, 331).

Muitos trabalhos de casuística enriqueceram a literatura nacional ao longo dos anos. Em 1958, Santos Silva (275) analisou uma série de 100 doentes de linfoma, procurando determinar a responsabilidade na demora do diagnóstico e tratamento. Em 25% das vezes o próprio paciente foi o culpado pelo atraso em procurar assistência médica; em 46% a culpa foi exclusivamente do médico assistente; em 11% das vezes houve responsabilidade dividida entre médico e paciente e em 18% dos casos não houve demora na definição do diagnóstico e instalação do tratamento.

Milder, Araujo e Jamra (200) analisaram a incidência da doença de Hodgkin quanto à idade, sexo, cor e a sobrevida, a partir dos primeiros sintomas. Entre os 109 pacientes do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da USP a maior incidência ocorreu no segundo quinquênio da vida, 79,8% no sexo masculino e a maioria de cor branca. A sobrevida foi avaliada em 30 pacientes com seguimento completo, variando de 3 meses a 8 anos, revelando uma média de 20 meses. Todos os pacientes haviam sido tratados, por diversos esquemas de radiotera

pia e monoquimioterapia.

Torloni (310) reviu 627 casos de neoplasia primária de gânglios linfáticos, dos quais 172 de doença de Hodgkin e 83 rotulados como linfoma maligno. Nestes o autor analisou a necessidade de repetição da biópsia para confirmação diagnóstica, sendo a doença de Hodgkin a que mostrou menor exigência deste procedimento. Torloni apresentou sugestões valiosas para diminuir os fatores de erro do diagnóstico e ressaltou a importância da colaboração entre patologista e hemocitologista.

Ainda em 1962, Machado (180) estudou a freqüência da trombose venosa espontânea em portadores de neoplasia com mais de 20 anos de idade. Incluiu 15 casos de doença de Hodgkin e um deles apresentava esta complicação.

Em 1967, por ocasião do Simpósio Internacional sobre doença de Hodgkin, organizado pelo Serviço Nacional do Câncer e Instituto Nacional do Câncer, Silvany Filho e colaboradores, (286) apresentaram a experiência da equipe do Hospital Aristides Maltez (Salvador) relatando os resultados de 35 pacientes.

Em 1968 Cintra e Lins (52) analisaram 194 casos de doença de Hodgkin registrados no Instituto Central - Hospital A. C. Camargo de 1953 a 1961. Quanto à faixa etária, 75,2% dos pacientes tinham menos de 40 anos com predominância na terceira década, a duração da queixa em 40,7% foi de 0-6 anos e 53% dos casos em estágio III. A região cervical foi a sede primária em 126 casos e a radioterapia o tratamento básico mais empregado.

As lesões ósseas nas hemopatias foi apresentada por Wollner e colaboradores (327) que mostraram a importância do estudo radiológico do esqueleto nas hemopatias e os tipos mais freqüentes, embora não patognomônicas, como a presença de estrias longitudinais de rarefação. Hoette e colaboradores (129), mostraram 10% de comprometimento ósseo nos portadores de doença de Hodgkin contra 34% naqueles com diagnóstico de linfossarcoma.

Outras publicações chamaram a atenção para a freqüência de alguns aspectos na doença de Hodgkin como a compressão

medular por tumores extradurais (267), alterações testiculares (249) e envolvimento pulmonar no processo sistêmico Hodgkiniano (239, 277).

Do ponto de vista da terapêutica nota-se uma evolução nos conceitos a partir da década de 40. Uma variada gama de medicamentos à base de iodo, manganês, benzol, mercúrio, quini^o, bismuto, ouro, cêrio foi utilizada no tratamento da doença de Hodgkin (20, 242). Os compostos arsenicais, como o licor de Fowler, Cacodiline James e outros eram os de uso mais frequente, com resultados precários.

Começaram a surgir as primeiras avaliações sobre os efeitos da radioterapia profunda com o trabalho de Winter (326).

Este autor apresentou quatro casos tratados pelos arsenicais associados à radioterapia. Em todos houve melhora visível logo após o início da irradiação com regressão acentuada das massas, "sem, no entanto, haver modificação do curso fatal da afecção."

Este período nos trouxe, também, as primeiras notícias sobre o emprego, por ingleses e norte-americanos, do "gáz mostarda - nitrogênio mostarda - Methyl-bis-B-cloro-etil amina hidroclorídê" no tratamento da doença de Hodgkin e de outras afecções ganglionares (216, 326). Entre nós, a mostarda nitrogenada foi aplicada pela primeira vez em 1947 por De Lorenzo e Janini em pacientes portadores de leucemias e linfomas, entre os quais três pacientes em estado avançado de doença de Hodgkin anteriormente tratados pela radioterapia. A ação do medicamento foi mais evidente neste tipo de linfoma. Em seguida, Lacerda e Laureano (161) em João Pessoa, comunicaram o uso da mostarda nitrogenada (Dichloren) em uma paciente com quadro grave de compressão do mediastino por massas tumorais e obtiveram bons resultados imediatos.

O uso do quimioterápico começou então a ser difundido, seus efeitos analisados e passou a ser considerado um "tratamento de sucesso" para a doença de Hodgkin (60, 61, 98, 328).

Um estudo sistematizado do emprego da radioterapia foi

feito por Carvalho, em 1950 (38). O autor apresentou os resultados de sua experiência em 49 portadores da doença de Hodgkin na faixa etária entre os 20 e 40 anos. Os pacientes foram divididos em dois grupos: GRUPO I - 17 casos, com doença em fase avançada de evolução, nos quais utilizou irradiações locais repetidas; GRUPO II - 32 casos, com tempo de doença variando de uma semana a quatro meses. Nestes foi possível irradiar as regiões atingidas e as suspeitas. No grupo I foi obtida uma sobrevivência de 23% a mais de 3 anos, e no grupo II de 62,5% em igual período. Foi possível, portanto, demonstrar que a radioterapia profunda prolongava a vida dos pacientes com doença de Hodgkin, "mas que deve ser empregada em tempo útil e deve ser sistematizada".

Uma vez estabelecida a eficácia da radioterapia (278, 308), surgiram experimentações de outros esquemas de tratamento, agora sob a forma de monoquimioterapia (319). A ciclofosfamida foi ensaiada em vários serviços (139, 260, 271, 276) e ainda o uso isolado de drogas como a colchicina (264), o fósforo radioativo (137), o TEM (196, 224), sendo este com resposta excelente imediata, mas de grande toxicidade. A ciclofosfamida também foi utilizada por via retal (253) ou intralinfática (229) na tentativa de obtenção de melhores resultados e menores efeitos colaterais que por via endovenosa.

Gonzaga e Santos Silva (117), ensaiaram o sulfato de vincristina sem resultado na doença de Hodgkin, como droga isolada.

A partir de 1966 começaram a surgir novas informações sobre o emprego de uma outra aquisição quimioterápica - a metil-hidrazina (RO 4-6467) - Natulan ou Natulanar. Usada inicialmente em esquemas de monoquimioterapia, foram obtidas boas respostas, porém de curta duração, por grupos de especialistas da Escola Paulista de Medicina (224), do Hospital dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro (219); do Hospital Felício Rocho de Minas Gerais (79) e do Hospital JK de Brasília (168). Deste modo a metil-hidrazina foi mais uma droga incorporada aos esquemas básicos dos grandes serviços de Hematologia (173, 274, 280, 286).

O final da década de 60 foi marcado pela introdução na literatura médica das novas classificações histológicas e de métodos de estagiamento da doença de Hodgkin. E a literatura brasileira se enriqueceu de conceitos novos e reavaliações de condutas. Em 1969 Fagundes (92) reclassificou os seus casos na nova nomenclatura histológica, encontrando esta frequência: predominância linfocitária - 23%, esclerose nodular - 25%, celularidade mista - 44% e depleção linfocitária - 8%. Surgiram, depois, alguns trabalhos tentando sistematizar os critérios de estagiamento clínico e/ou cirúrgico (9, 197, 226, 235).

Alguns temas discutidos durante os Congressos Integrados de Cancerologia em São Paulo, 1969, chamaram a atenção para peculiaridades da doença de Hodgkin no nosso meio. O trabalho conjunto de patologistas de vários centros do País veio mostrar ser a doença de Hodgkin, entre os linfomas malignos e afecções correlatas, a de maior incidência entre as crianças brasileiras, excluindo as leucemias (34, 35, 46, 181). Estas informações foram corroboradas em excelentes publicações de autores brasileiros no exterior (47, 69, 191).

Destacam-se os achados de Machado e colaboradores (184) sobre a epidemiologia da doença de Hodgkin em crianças. Estudando 36 casos de crianças procedente do Sul do País, nas fronteiras entre as zonas temperada e tropical, constataram:

— a máxima incidência entre 5/6 anos e outro pico aos 9 anos, relação M/F - 4: 1, e maior incidência do início clínico da doença no outono, dados estes concordantes com os de pesquisadores que estudaram crianças no hemisfério norte, possibilitando reforçar a hipótese de ser a moléstia de Hodgkin possivelmente afecção a vírus.

Abordando diferentes aspectos da enfermidade, a doença de Hodgkin serviu como tema para teses de doutoramento:

— Neves (213) apresentou o estudo correlativo clínico-patológico de 69 pacientes do Hospital dos Servidores do Estado (Rio de Janeiro) revistos do ponto de vista clínico e histopatológico concluindo do material estudado:

— maior número de pacientes no estágio IV;

- predomínio do tipo histopatológico - forma mista;
- maior incidência do tipo esclerose nodular naqueles com alargamento do mediastino;
- sobrevida média à partir do diagnóstico
 - estágio I - 35,5 meses
 - estágio II - 18,0 meses
 - estágio III - 10,5 meses
 - estágio IV - 4,0 meses
- 16 pacientes (23,2%) classificados como A.
- 53 pacientes (76,8%) classificados como B.
- a radioterapia foi o mais eficaz método de tratamento nos estágios I e II, com melhores resultados nos que receberam doses totais superiores a 2.000 rads.

- Tamigaki (300) abordou os métodos de estagiamento na doença de Hodgkin, mostrando a linfografia como valioso método no estudo do comprometimento infradiafragmático, com índice de confirmação posterior, pela laparotomia exploradora com esplenectomia. Foi encontrado um avanço no estágio em 20% dos casos e recuo para um estágio anterior em 14%, em 66% dos casos houve correspondência no estagiamento clínico e cirúrgico.

- Pozzi (244) apresentou os resultados do grupo de pesquisadores da Fundação Maria Cecília Souto Vidigal (Michel Jamra - São Paulo) sobre os títulos de anticorpos anti-vírus EB na moléstia de Hodgkin, ao lado do estudo da capacidade imunológica dos mesmos pacientes: número de linfócitos, função linfocitária e níveis de globulinas séricas. Pozzi observou:

- os títulos de anticorpos anti-vírus EB variaram conforme o quadro histológico, sendo mais baixos em pacientes com maior número de linfócitos (199) e naqueles com pequeno número de linfócitos (1;123).
- os títulos foram mais baixos em pacientes com doença localizada (estágio I-1;67) e naqueles com moléstia disseminada (estágio IV-1;50);
- os títulos foram mais elevados nos pacientes com sensibilidade tardia presente em relação aos com sensibilidade tardia ausente;

- houve elevação nos títulos naqueles pacientes que entraram em remissão total ou parcial, o que não aconteceu com aqueles que não entraram em remissão.

Dois excelentes artigos vieram nos dar uma visão epidemiológica da doença de Hodgkin em áreas diferentes do País. Carvalho (36, 37) trabalhando com dados de pacientes provenientes do Recife e com dados obtidos do Registro do Câncer de Pernambuco, analisou a distribuição e características histopatológicas de diferentes linfomas naquela área do Nordeste. Para a doença de Hodgkin foi observado:

- maior incidência no sexo masculino;
- maior incidência na faixa etária 20 - 39 anos;
- de acordo com o tipo histológico (88 casos) predominância linfocitária-33%; esclerose nodular-26%; celularidade mista-25% e depleção linfocitária-13%. A partir destes dados o autor fez estudo comparativo com a incidência da doença em outras áreas geográficas. Na mesma época Machado e colaboradores (183), em São Paulo, mostraram a posição dos tumores linforeticulares em 4 hospitais da cidade de São Paulo. E a doença de Hodgkin se situou do seguinte modo:
- relação M/F - 2,5:1;
- 28% dos pacientes (total 703) tinham menos de 20 anos de idade;
- a frequência dos tipos histopatológicos mostrou (141 casos)- predominância linfocitária-21%; esclerose nodular-35%; celularidade mista-17% e depleção linfocitária-14%;
- quanto à idade, maior incidência na faixa etária 20-44 anos com pico entre 30-34 anos.

Considerações do ponto de vista imunopatológico foram apresentadas no relato de Machado e Denaro (182) pela ocorrência de citologia típica do sarampo (celulas de Warthin - Finkeldey) em portador de doença de Hodgkin sem qualquer sintomatologia da virose. Neste mesmo paciente foram estudados os aspectos cromossômicos observando-se aberrações estruturais (falhas e "quebras") e algumas alterações numéricas (72). Coutinho e colabo

radores (62) haviam anteriormente descrito alterações numéricas e a formação de um cromossoma marcador.

Mais recentemente temos uma série de artigos de Chaves, (48, 49, 50, 51) com a abordagem de interessantes aspectos imunológicos e histopatológicos da doença de Hodgkin, complementada pela publicação do seu livro "Linfomas Malignos na Criança" (1978). Apoiado na literatura Chaves chamou a atenção para o aspecto particular do tipo histológico esclerose nodular que parece ser um tipo especial da doença de Hodgkin, com curso clínico mais favorável, maior incidência em jovens do sexo feminino e freqüente envolvimento do mediastino e mais raramente dos linfonodos hilares (51).

No aspecto terapêutico mais moderno, encontramos resultados de Pozzi e Jamra sobre os efeitos da bleomicina nos estágios III e IV da doença de Hodgkin e de outros linfomas. Concluíram os autores que os efeitos foram parciais em todos os casos, limitando-se o uso da droga em esquemas de poliquimioterapia ou talvez, naqueles casos onde é exigido descompressão por regressão rápida de massas tumorais.

Costa (59), da Universidade Federal do Paraná, apresentou ao Concurso de Livre-Docência uma bem elaborada revisão histológica de 127 pacientes anteriormente classificados como paragranuloma, granuloma e sarcoma de Hodgkin. De acordo com a classificação proposta em Rye, o autor encontrou resultados concordantes, com os, obtidos em São Paulo (183) e na Paraíba (47) e diferentes dos de Recife (36). Entre outros resultados refere: -foram revistos 135 pacientes e em 13 destes o diagnóstico inicial de doença de Hodgkin não pôde ser mantido; a freqüência dos tipos histopatológicos foram: predominância linfocitária-3,9%; esclerose nodular-14,2%; celularidade mista.62,2% e depleção linfocitária-19,7%; entre os 13 e 15 anos houve predomínio acentuado de pacientes do sexo masculino.

— Abrão (333), em São Paulo, apresentou um exaustivo trabalho, fruto da análise de uma bem programada conduta no estagiamento cirúrgico da doença de Hodgkin. Em 150 pacientes nos quais foi empregado este critério, o estagiamento cirúrgico modificou o estagiamento clínico em 64 (42,7%). Esta mo-

dificação não mostrou relação com o estágio clínico inicial, com a presença ou não de sintomas gerais ou com idade. O autor encontrou invasão esplênica em 48,6% dos pacientes, mostrando ainda menor incidência deste comprometimento nos portadores do tipo histológico com predominância linfocitária. Ocorreram infecções tardias nas crianças esplenectomizadas em 46,2% (25 pacientes), sendo mais freqüente o aparecimento de varicelazoster e meningite. Houve 10 óbitos tardios por infecções em crianças de 4 a 10 anos, durante ou após tratamento radioterápico, quimioterápico ou corticóides.

Kirchoff (154) apresentou à Universidade de Yale (Estados Unidos) os resultados de uma pesquisa conduzida em São Paulo entre 70 pacientes portadores de doença de Hodgkin, 70 indivíduos-controle e 123 irmãos dos pacientes referidos. De suas análises Kirchoff demonstrou:

- ocorrência de um padrão unimodal em relação às várias idades com aumento da incidência nas idades maiores;
- que os indivíduos amigdalectomizados apresentavam um risco três vezes maior no aparecimento da doença de Hodgkin do que aqueles não amigdalectomizados;
- a média de idade dos pacientes foi significativamente maior do que dos irmãos - controle.

Jamra (136) fez uma revisão completa do quadro epidemiológico das leucemias, linfomas e demais hemopatias malignas, englobando e discutindo todos os dados acima referidos.

Entre nós, Ferreira e colaboradores (93, 94) mostraram algumas peculiaridades da doença de Hodgkin em Fortaleza e discutiram aspectos citológicos que poderiam ser considerados na análise do prognóstico.

IV - MATERIAL E MÉTODOS

1. Dados do Registro do Câncer do Ceará

Com o objetivo de determinar a incidência da doença de Hodgkin no nosso meio, foram levantadas informações junto ao Registro do Câncer do Ceará com dados relativos à cidade de Fortaleza. As informações obtidas correspondiam ao período de 1974 à 1978, em intervalos de idade de 5 anos.

Para cálculo da incidência em relação a população foi usada uma estimativa da população de Fortaleza para 1976, segundo sexo e idade, projetada pelo método geométrico, baseada nos censos de 1960 e 1970.

2. Recrutamento dos pacientes

Foram incluídos no presente estudo 194 pacientes portadores da doença de Hodgkin atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará (HCUFC), no período de dezembro de 1957 à 31 de maio de 1980, na clínica particular do Prof. José Murilo Martins de julho de 1959 à janeiro de 1970 e no Instituto de Hematologia e Patologia do Ceará (IHPC) de fevereiro de 1970 à 31 de maio de 1980.

O HCUFC é um Hospital-Escola que de agosto de 1957 à abril de 1971, funcionou exclusivamente para não pagantes, recebendo pacientes provenientes de todo o Estado. Em maio de 1971 estendeu seu campo de ação para previdenciários do Fundo de Assistência ao Trabalhador Rural (FUNRURAL) e a partir de abril de 1975 para o INPS, hoje Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social (INAMPS). O HCUFC não possui facilidades para atendimento a enfermos de clínica privada.

Foram registrados no HCUFC até 31 de maio de 1980 um total de 222.286 pacientes e o Serviço de Hematologia deste Hospital registrou, de 14 de agosto de 1959 à 31 de maio de 1980, 2.173 pacientes, sendo 258 portadores de linfomas (269).

O IHPC é uma sociedade civil que funciona desde fevereiro de 1970 como continuação das clínicas particulares dos Professores José Murilo Martins e Maria da Silva Pitombeira com um total de 5.141 pacientes registrados.

Inicialmente foram listados 201 pacientes portadores de doença de Hodgkin sendo elegíveis para a presente análise 194, 139 do HCUFC e 55 do IHPC.

3. Diagnóstico

3.1. Abordagem clínica - A história clínica e o exame físico dos pacientes atendidos no HCUFC seguem um roteiro elaborado pelo Departamento de Medicina Clínica onde são registrados todas as informações positivas e negativas.

As fichas de consultas do IHPC possuem um questionário de anamnese e exame físico dirigidos para o diagnóstico das doenças hematológicas.

Para avaliação dos pacientes, na medida do possível, foi seguida a seguinte rotina de métodos complementares:

3.1.1 - Exames laboratoriais

- Hemograma completo
- Contagem de plaquetas
- Hemossedimentação
- Dosagem do ferro sérico
- Fibrinogenemia
- Bilirrubinemia
- Transaminases
- Fosfatase alcalina
- Acido úrico
- Colesterol
- Ureia

- Creatinina
- Glicemia
- Eletroforese das proteínas
- Mielograma
- Biópsia óssea

3.1.2 - Estudo radiológico - Foi realizado estudo radiológico do torax em posição pósterio-anterior e perfil em todos pacientes. O exame tomográfico foi realizado naqueles casos que apresentavam dúvidas quanto ao comprometimento do mediastino ou região hilar, enquanto que o estudo radiológico do esqueleto foi efetuado somente nos pacientes com queixas ósseas.

3.2. Diagnóstico histopatológico - Os 194 pacientes elegíveis para análise tiveram o diagnóstico firmado por biópsia de ganglio linfático. Em alguns casos havia resultados de biópsia hepática ou de cortes do baço.

O estudo histopatológico foi feito em cortes com cinco micrômetros de espessura a partir do material incluído em parafina e, em seguida, corados pela hematoxilina-eosina. Em alguns casos foi utilizada a coloração pela prata para reticulina.

Para elaboração do presente trabalho foi feita revisão do material da biópsia de pré-tratamento, pelos patologistas do Departamento de Patologia e Medicina Legal, Professores Valdecir Ferreira de Almeida e Geraldo de Souza Tomé.

A classificação histológica adotada na revisão seguiu os critérios de Rye (175, 178) que distingue 4 tipos histológicos: predominância linfocitária, esclerose nodular, celularidade mista e depleção linfocitária.

Predominância linfocitária - neste tipo morfológico os linfócitos normais, bem diferenciados, representam o elemento celular dominante. A proliferação linfocitária pode ter aspecto difuso ou nodular. Podem ser encontrados histiócitos de aspecto normal e ocasionalmente elementos anormais com núcleo lo

bulado e nucléolo grosseiro. As células de Reed-Sternberg são raras, sendo necessário, às vezes, múltiplos cortes para identificá-la. Os eosinófilos, neutrófilos e células plasmáticas estão comumente ausentes ou em pequeno número. Necrose e fibrose não fazem parte do quadro do tipo predominância linfocitária.

Esclerose nodular - é um tipo histológico bem definido. Nesta variedade é observada uma extensa fibrose colagênica, identificada à luz polarizada, substituindo grande parte do tecido linfóide do gânglio, que fica reduzido a pequenas ilhotas. Uma característica marcante, é o aparecimento da chamada "célula lacunar", uma variante da célula de Reed-Sternberg.

Estas "células lacunares" apresentam citoplasma claro, cromatina nuclear fina, nucléolos de pequeno e médio tamanho, e se dispõem no interior de lacunas que se formam devido à retração citoplasmática deixando em torno um espaço claro lacunar (11). Podem ser encontrados em número variável os neutrófilos, linfócitos e plasmócitos.

Celularidade mista - é uma variedade histológica intermediária entre predomínio linfocítico e a depleção linfocítica. Com freqüência, são demonstrados elementos mononucleares e células gigantes anormais. Há o aparecimento freqüente de eosinófilos, neutrófilos, plasmócitos e histiócitos, embora não sejam requisitos para o diagnóstico. As células de Reed-Sternberg são facilmente identificáveis. Podem ser encontrados focos irregulares de necrose e fibrose difusa ou focal (não colagênica).

Depleção linfocitária - variedade histológica caracterizada por marcada pobreza de linfócitos e de histiócitos de aspecto normal. Há relativa abundância de células reticulares atípicas com cromatina grosseira e nucléolos gigantes. Aparecem, com freqüência, figuras de mitose e células de Reed-Sternberg dismórficas. São observadas áreas de necrose e fibrose difusa. Podem estar ausentes os neutrófilos, eosinófilos e plasmócitos.

4. Crítério de estagiamento clínicó

Todos os prontuários foram rigorosamente revisados e vários pacientes reexaminados de modo a se obter os dados necessários para preenchimento de uma ficha (anexo 1) contendo os principais elementos para classificação. Foi dada ênfase especial à data de aparecimento dos primeiros sintomas, data e localização do primeiro gânglio e surgimento posterior de outras massas ganglionares.

Deste modo foi possível definir os critérios de classificação clínica adotados:

4.1. Localização do primeiro gânglio - Os dados de anamnese e exame físico permitiram definir os seguintes territórios de aparecimento do 1º gânglio (figura 1):

- comprometimento cervical alto-compreendendo todos os gânglios situados acima de um plano transversal imaginário que passe ao centro da cartilagem cricoide (gânglios submentonianos, submaxilares, pré e retro-auriculares, jùgulo-carótídeos);

- comprometimento cervical baixo-compreendendo os gânglios situados abaixo do referido plano (cervicais inferiores e supraclaviculares);

- comprometimento axilar;

- comprometimento inguinal;

4.2. Estagiamento anatômico - Os pacientes foram estagiados de acordo com os critérios de Ann Arbor (32) (figura 2):

Estágio I - comprometimento de uma região anatômica ganglionar (I);

Estágio II - comprometimento de duas ou mais regiões ganglionares do mesmo lado do diafragma(II); o número de territórios comprometidos sendo definido por um índice (II₂, II₃, etc);

Estágio III - comprometimento de regiões ganglionares de ambos os lados do diafragma(III), podendo haver comprom

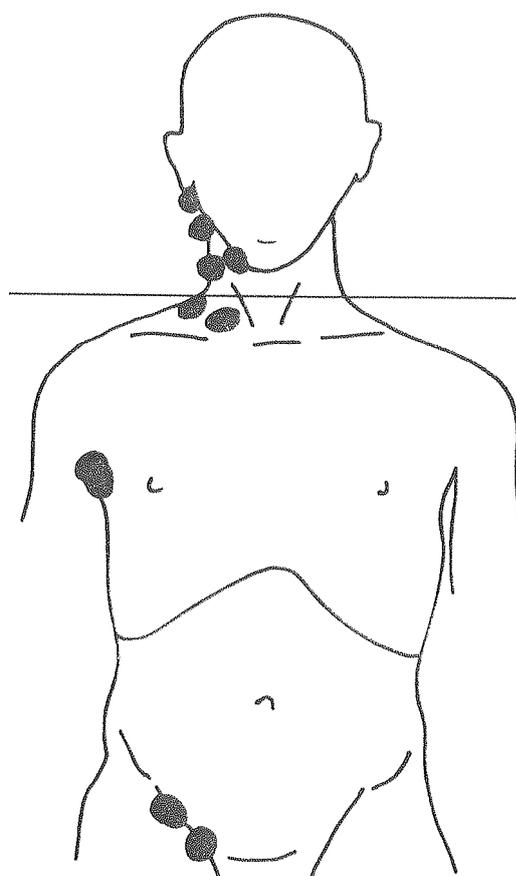
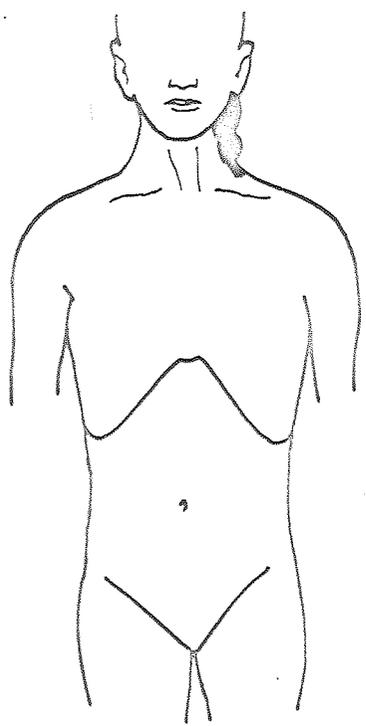
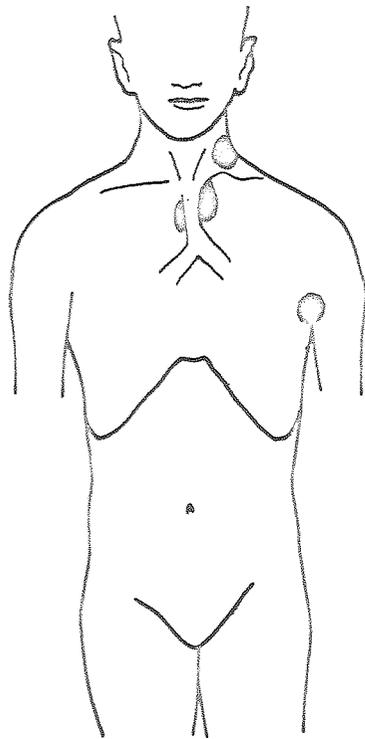


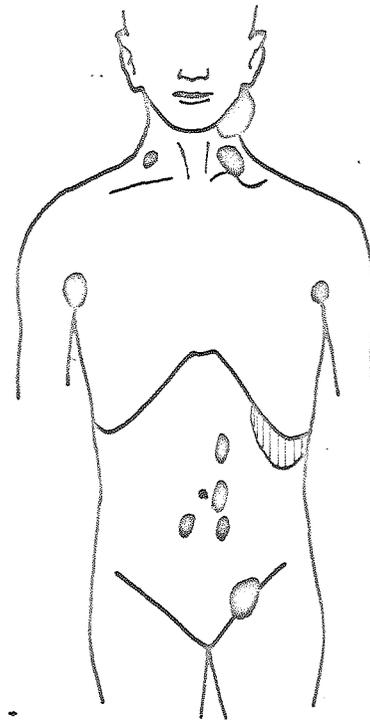
Figura 1 - Territórios de localização aparente do primeiro gânglio.



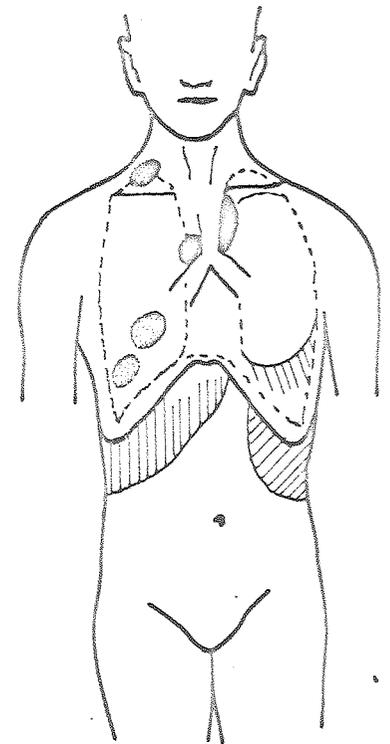
ESTÁGIO I



ESTÁGIO II



ESTÁGIO III



ESTÁGIO IV

Figura 2 - Estágios clínicos da doença de Hodgkin

comprometimento do baço;

Estádio IV - comprometimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos ou tecido extraganglionares, com ou sem envolvimento de regiões ganglionares.

- E - este índice é ajuntado aos estágios I, II, III, IV e significa a existência de comprometimento extraganglionar por contiguidade.

4.3. Sintomas constitucionais - a presença ou não de sintomas clínicos permitiu separar os pacientes em dois grupos (175, 178):

GRUPO A - ausência de sintomas gerais.

GRUPO B - presença de pelo menos uma das seguintes alterações:

- emagrecimento igual ou superior a 10% do peso habitual ocorrido nos últimos 6 meses, sem causa explicável;
- febre superior a 38°C, com duração de pelo menos uma semana, sem causa infecciosa detectável;
- sudorese noturna profusa;
- prurido no corpo, sem lesão dermatológica evidente. Somente prurido, como sintoma isolado, não classifica o paciente no grupo B.

4.4. Critérios biológicos de atividade evolutiva - aos critérios clínicos A e B foram reunidos critérios biológicos que permitiram dividir os pacientes em 2 subgrupos (303): a e b. Foi utilizada, em respeito à escola francesa que a instituiu, a terminologia "critérios biológicos" para as alterações laboratoriais abaixo relacionadas.

Subgrupo a - ausência de alterações biológicas.

Subgrupo b - presença de pelo menos duas das seguintes alterações:

- hemossedimentação igual ou superior a 40mm na 1ª hora;
- fibrinogenemia igual ou superior a 5 g/litro;
- ferro sérico igual ou inferior a 70 gamas/100ml;

- albuminemia igual ou inferior à 35 g/litro;
- alfa - 2 - globulinemia igual ou superior à 10 g/litro;
- leucocitose igual ou superior à 12.000/mm³ com neutrofilia igual ou superior à 70%.

5. Linfografia

Este método de exploração foi realizado somente em alguns pacientes não tendo sido computado como critério de avaliação.

6. Laparotomia

Não foi utilizada sistematicamente como método de estagiamento, tendo sido realizada em pequeno número de pacientes.

7. Tratamento

7.1 - Irradiação - de 1959 à 1969 os pacientes foram tratados com roentgenterapia convencional utilizando um aparelho Maximar 200 em condições técnicas muito irregulares de funcionamento.

A partir de 1970 foi instalado pelo Instituto do Câncer do Ceará uma unidade de telecobaltoterapia sob a direção dos Drs. G. Bolivar S. Pimentel e Lúcia M. Alcantara de Albuquerque, que substituiu a radioterapia convencional, com regularidade de funcionamento.

De 1970 à 1977 aquele serviço utilizou o Gamatron R-30-60 com distância fonte-pele de 60 cm. A partir de 1978 os pacientes foram distribuídos entre o Gamatron R-30-60 e o Gamatron S-180, com distância fonte-pele de 80 cm.

De um modo geral até 1978 foi indicado radioterapia exclusiva para os estágios clínicos I e II e como complemento da quimioterapia nos estágios mais avançados.

As doses empregadas variaram em torno de 4.000 rads nas regiões com evidências de doença, num período de 4 semanas

7.2. Quimioterapia - esquemas quimioterápicos, os mais diversos, foram utilizados no decorrer destes 23 anos de estudo, inicialmente com a monoquimioterapia, e posteriormente com a poliquimioterapia.

As drogas mais usadas nos esquemas de monoquimioterapia foram: mustarda nitrogenada, trietilenomelamina, clorambucil, ciclofosfamida, procarbazina e o sulfato de vinblastina. A partir de 1972 foi iniciado o uso dos esquemas poliquimioterápicos MOPP (mustarda nitrogenada, oncovin, procarbazina e prednisona) ou COPP (ciclofosfamida, oncovin, procarbazina e prednisona), substituindo a mustarda nitrogenada pelo derivado ciclofosfamida. Até 1978 não foi possível manter esquemas regulares de tratamento por questões econômico-financeiras, sendo necessário utilizar as drogas de que dispunhamos.

7.3. Protocolo atual - a partir de outubro de 1978 o Serviço de Hematologia elaborou um protocolo de tratamento, em caráter experimental, constando de poliquimioterapia inicial, seguida de cobaltoterapia. (anexo 2).

Após o estagiamento clínico, os pacientes eram separados aleatoriamente em dois grupos iniciais para o esquema quimioterápico com CVPP - (ciclofosfamida, velban, procarbazina e prednisona), administrados em 3 ou 6 ciclos.

Três semanas após a quimioterapia (3 ou 6 ciclos), os pacientes foram reavaliados clínica e laboratorialmente e classificados como: remissão completa; remissão incompleta ou insucesso.

Os pacientes em remissão completa, foram encaminhados à cobaltoterapia; aqueles em remissão incompleta do grupo CVPP-3 ciclos, receberam mais 3 ciclos; os remissão incompleta do grupo CVPP-6 ciclos, foram encaminhados à cobaltoterapia e os insucessos submetidos a outros esquemas terapêuticos.

Nas mulheres jovens, foi discutido, com a paciente ou com o responsável, uma cirurgia para deslocamento dos ovários para o fundo do saco de Douglas, antes de iniciada a irradiação.

O acompanhamento dos casos após terminado os esquemas previstos se fez do seguinte modo:

- um mês após o fim da irradiação, os pacientes foram reavaliados clínicamente e laboratorialmente; os pacientes em remissão completa continuaram sem nenhum tratamento; aqueles em remissão incompleta foram discutidos pelo grupo médico, para nova orientação terapêutica.
- as reavaliações continuaram para os pacientes em remissão completa a cada 3 meses nos 2 primeiros anos e a cada 6 meses nos anos seguintes:
- Controle - antes de iniciar cada ciclo quimioterápico, foi repetido o hemograma completo e a contagem de plaquetas para ajustamento das doses.

7.4. Critérios de avaliação da resposta ao tratamento - ao fim do tratamento os pacientes foram classificados quanto à resposta:

- Remissão completa - definida pelo desaparecimento completo de todos os gânglios inicialmente patológicos, normalização de imagens radiológicas observadas no início e desaparecimento dos sinais clínicos e biológicos;

- Remissão incompleta - persistência de gânglios residuais ou de imagens radiológicas suspeitas e persistência de sinais clínicos ou biológicos de atividade da doença;

- Insucesso - quadro clínico, biológico e/ou radiológico inalterados em relação ao estado inicial;

- Abandono - aqueles que tiveram alta à pedido ou não mais voltaram ao hospital para continuação do tratamento, estando em remissão completa, remissão incompleta ou insucesso.

- Recidiva - definida como o aparecimento em um paciente em remissão completa aparente há pelo menos um mês, de sinais clínicos, biológicos ou radiológicos imputáveis à doença de Hodgkin.

7.5. Imunoterapia - em poucos casos foi ensaiado o BCG, por

escarificação da pele ou aplicação subcutânea (material procedente da Fundação Atauilho de Paiva, Rio de Janeiro).

8. Análise estatística dos dados

As informações obtidas junto às fichas dos pacientes, (aqui para a frente chamadas de variáveis) foram codificadas para posterior análise em computador.

O esquema de análise dos dados obedeceu a duas fases: uma cujo objetivo era descrever as variáveis de maneira isolada e outra em que se procurou investigar as relações entre as referidas variáveis, sempre tomadas duas a duas.

Na primeira fase foi usado o pacote de análise estatística SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) que apresentava como saída uma tabela de freqüência de cada variável. Nesta mesma fase, foram determinadas as curvas de sobrevivência usando um método atuarial.

Numa segunda etapa, usou-se novamente o SPSS que apresentava como saída uma tabela de dupla entrada acompanhada da estatística χ^2 e da significância correspondente.

Todas as análises foram processadas num computador Digital modelo DEC-10 pertencente ao Núcleo de Processamento de Dados da Universidade Federal do Ceará.

9. Fontes da revisão da literatura brasileira

A revisão da literatura brasileira foi apoiada em pesquisa realizada no Índice - Catálogo Médico Paulista (1860 - 1936), no Índice - Catálogo Médico Brasileiro (1941-1952), Bibliografia Brasileira de Medicina (1958-1977), nas referências bibliográficas citadas por Sylvany (236) e Neves (213), Índice-Médico Latino-Americano e na coleção da Revista Brasileira de Pesquisas Médica e Biológica.

Foram consultados os arquivos da biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e os arquivos da biblioteca da Fundação Maria Cecília Souto Vidigal (Instituto de Hematologia) em São Paulo.

V - RESULTADOS

1. Dados do Registro do Câncer do Ceará

Noventa e um pacientes portadores da doença de Hodgkin, oriundos do Registro de Câncer no período de 1974 - 1978 são procedentes de Fortaleza e estão distribuídos, de acordo com o sexo e idade, na tabela 1.

A curva de incidência da doença por intervalo de idade está representada na figura 3.

2. Casuística

Duzentos e um pacientes registrados como portadores da doença de Hodgkin, foram inicialmente recrutados. Destes, 5 foram excluídos por não haver sido encontrados seus prontuários contendo os documentos de diagnóstico e tratamento e 2 por não apresentarem resultados dos exames anátomopatológicos. Restaram, portanto, 194 pacientes para análise.

Tabela 1

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com a idade e sexo, registrados no Registro de Câncer do Ceará no período de 1974 - 1978.

IDADE SEXO	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 +	IGN.	TOTAL
Masculino	2	4	1	5	7	10	8	6	3	2	6	1	55
Feminino	0	1	0	2	3	4	4	5	9	2	4	2	36
Total	2	5	1	7	10	14	12	11	12	4	10	3	91

Relação masculino/feminino - 1,53.

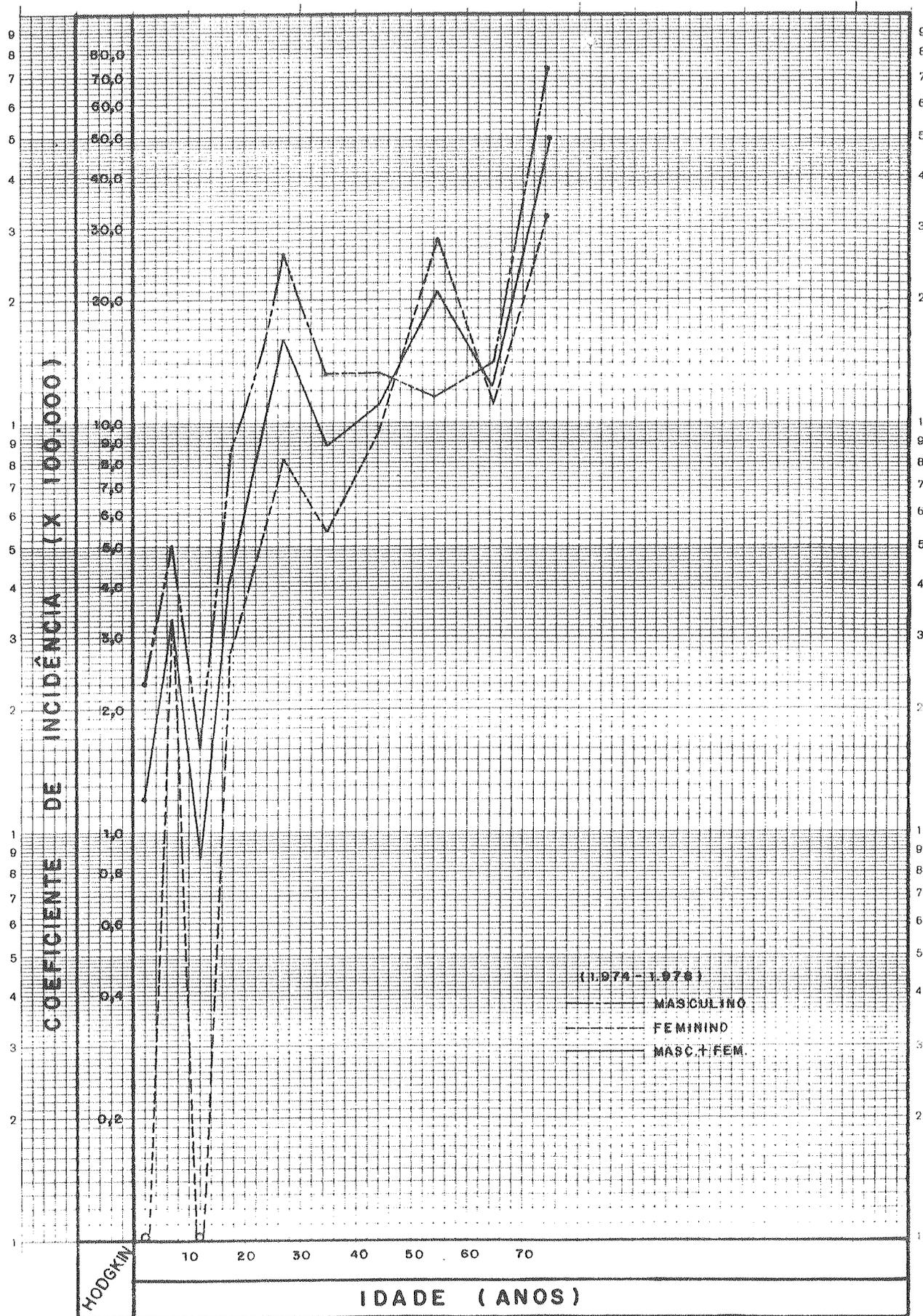


Figura 3 - Curva de incidência da doença de Hodgkin por intervalo de idade. População do Registro do Câncer do Ceará no período de 1974-1978.

3. Descrição das variáveis

3.1 - Idade - variou de 2 a 83 anos, com idade média de 31 anos. A distribuição dos pacientes em faixas etárias de 5 anos está expressa na tabela II, figura 4.

3.2 - Sexo - a população estudada está composta de 123 homens e 71 mulheres (tabelas II a III)

Tabela III

Distribuição dos pacientes portadores da
doença de Hodgkin de acordo com o sexo
HCUFC-IHPC - 1957/1980

SEXO	Número de pacientes	%
Masculino	123	63,4
Feminino	71	36,6
Total	194	100,0

Relação masculino/feminino: 1,73

Tabela II

Distribuição dos pacientes portadores da doença
de Hodgkin de acordo com o sexo e idade
HCUFC - IHPC - 1957/1980

SEXO \ IDADE	0 4	5 9	10 14	15 19	20 24	25 29	30 34	35 39	40 44	45 49	50 54	55 59	60 64	65 69	70 74	75 79	80 84	Total
Masculino	5	16	10	16	12	9	13	9	11	4	6	2	4	1	5	0	0	123
Feminino	1	2	5	8	6	10	9	8	5	5	4	2	0	1	2	0	3	71
Total	6	18	15	24	18	19	22	17	16	9	10	4	4	2	7	0	3	194

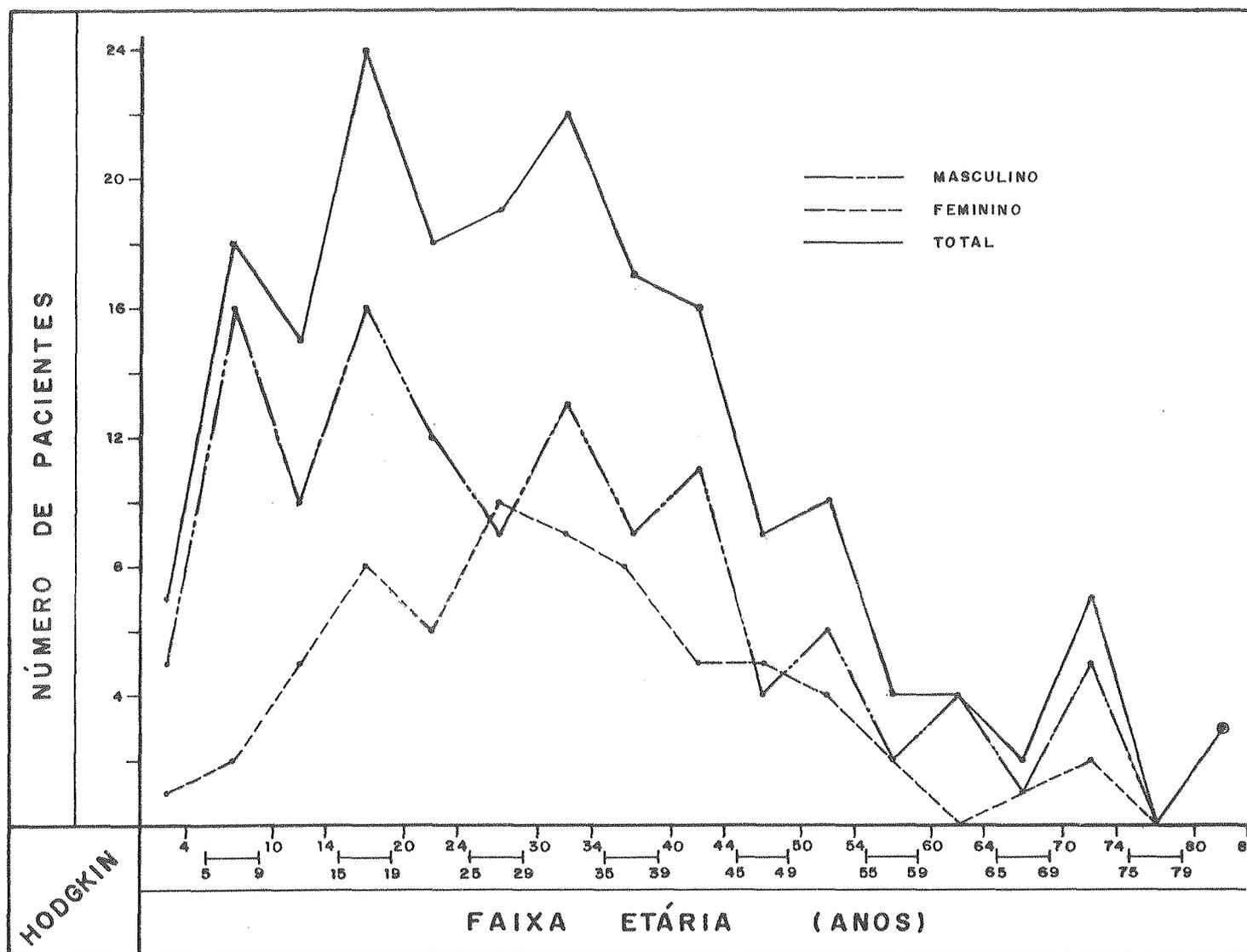


Figura 4 - Curvas de distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin, de acordo com o sexo e idade.

HCUFC - IHPC 1957/1980

3.3 - Cor - a distribuição dos indivíduos estudados, de acordo com a cor, está na tabela IV.

Tabela IV

Distribuição dos pacientes portadores da
doença de Hodgkin de acordo com a cor
HCUFC - IHPC - 1957/1980

COR	Número de pacientes	%
Branca	99	51,0
Parda	93	48,0
Negra	1	0,5
Sem referência	1	0,5
Total	194	100,0

3.4 - Profissão - os 194 pacientes estudados foram distribuídos de acordo com a atividade exercida conforme a tabela V. Quinze (7,7%) foram incluídos num grupo denominado "sem profissão" formado na sua maior parte por menores que ainda não frequentavam a escola. O grupo mais numeroso foi o das domésticas, 49 pacientes (25,3%); o segundo maior grupo foi o dos agricultores, 42 (21,6%) e os estudantes representaram o terceiro grupo, com 41 pacientes (21,1%).

Dentre as profissões de nível superior foram observados 3 farmacêuticos (1,5%), 1 advogado (0,5%), 1 médico (0,5%) e 3 enfermeiras (1,5%).

Tabela V

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com a profissão.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

PROFISSÃO	Número de pacientes	%
Agricultor	42	21,6
Doméstica	49	25,3
Estudante	41	21,1
Sem profissão	15	7,7
Comerciante	6	3,4
Motorista	4	2,1
Ambulante	3	1,5
Farmacêutico	3	1,5
Pedreiro	2	1,0
Carpinteiro	2	1,0
Aposentado	1	0,5
Religioso	2	1,0
Funcionário público	2	1,0
Marítimo	2	1,0
Bancário	2	1,0
Pescador	1	0,5
Enfermeira	1	0,5
Costureira	1	0,5
Agente de D.A.	1	0,5
Servente	1	0,5
Confeiteiro	1	0,5
Corretor	1	0,5
Peixeiro	1	0,5
Lavadeira	1	0,5
Militar	1	0,5
Professora	1	0,5
Advogado	1	0,5
Secretária	1	0,5
Contador	1	0,5
Médico	1	0,5
Marceneiro	1	0,5
Mecânico	1	0,5
Operário	1	0,5
Total	194	100,00

3.5 - Procedência - os pacientes de doença de Hodgkin analisados no presente estudo procederam de Fortaleza (capital do Estado), de 65 cidades do interior do Estado, de 7 outros Estados brasileiros e de um outro país (tabela VI)

Tabela VI

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com a procedência
HCUFC - IHPC - 1957/1980

PROCEDÊNCIA	Número de pacientes	%
Fortaleza	58	29,9
Interior do Estado	117	60,3
Outros Estados	17	8,8
Outros países	1	0,5
Sem procedência identificada	1	0,5
Total	194	100,0

A distribuição dos pacientes de acordo com a cidade procedente está explícita na tabela VII e VIII.

A distribuição das cidades cearenses de procedência dos doentes hodgkinianos estão assinaladas na figura 5, de acordo com um índice elaborado em relação à população de cada cidade.

Tabela VII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com a procedência (Estado do Ceará).

HCUFC - IHPC - 1957/1980

PROCEDÊNCIA	Número de pacientes	%	População* (hab.)	Número de pacientes por 100.000hab.
Acopiara	1	0,5	57.769	1,73
Alto Santo	1	0,5	13.994	7,15
Apuiarês	2	1,0	10.849	18,43
Aracati	3	1,5	58.795	5,10
Aracoiaba	2	1,0	36.477	5,48
Assaré	1	0,5	32.690	3,06
Baturité	2	1,0	24.237	8,25
Beberibe	1	0,5	33.292	3,00
Boa Viagem	2	1,0	48.083	4,16
Camocim	1	0,5	40.531	2,47
Canindê	5	2,6	60.013	8,33
Cascavel	1	0,5	44.246	2,26
Caucaia	2	1,0	63.376	3,16
Crateús	1	0,5	72.101	1,39
Crato	3	1,5	81.131	3,70
FORTALEZA	58	29,9	1.109.837	5,23
Freixeirinha	1	0,5	9.120	10,96
Granja	1	0,5	41.190	2,43
Hidrolândia	1	0,5	20.772	4,81
Icó	1	0,5	45.166	2,21
Iguatú	2	1,0	90.870	2,20
Independência	1	0,5	45.572	2,19
Ipú	3	1,5	47.077	6,37
Ipueiras	1	0,5	34.656	2,89
Iracema	1	0,5	22.187	4,51
Irauçuba	1	0,5	17.347	5,76
Itapagé	3	1,5	37.845	7,93
Itapipoca	1	0,5	106.729	0,94
Itapiuna	1	0,5	14.884	6,72

Tabela VII (continuação)

PROCEDÊNCIA	Número de pacientes	%	População* (hab.)	Número pacientes por 100.000hab.
Jaguaretama	1	0,5	19.134	5,23
Jaguaribara	1	0,5	9.840	10,16
Jaguaruana	1	0,5	26.150	3,82
Juazeiro do Norte	2	1,0	109.532	1,83
Lavras da Mangabeira	3	1,5	33.983	8,83
Maranguape	3	1,0	69.693	4,30
Milagres	1	0,5	21.381	4,68
Mombaça	1	0,5	46.564	2,15
Mons. Tabosa	1	0,5	16.454	6,08
Morada Nova	4	2,1	61.536	6,50
Nova Russas	4	2,1	46.952	8,52
Pacajūs	1	0,5	37.594	2,66
Pacatuba	1	0,5	36.997	2,70
Paracurū	2	1,0	27.549	7,26
Parambū	1	0,5	31.334	3,19
Pedra Branca	1	0,5	36.096	2,77
Pentecoste	3	1,5	38.618	7,77
Pereiro	1	0,5	22.325	4,48
Quixadá	7	3,6	113.601	6,16
Quixeramobim	3	1,5	77.297	3,88
Redenção	4	2,1	40.472	9,88
Reriutaba	1	0,5	31.127	3,21
Russas	2	1,0	40.497	4,94
Santana do Acaraū	3	1,5	25.816	11,62
São Gonçalo	1	0,5	23.416	4,27
Senador Pompeu	2	1,0	28.473	7,02
Sobral	3	1,5	122.539	2,45
Solonópolis	1	0,5	38.270	2,61
Santa Quitéria	3	1,5	50.895	5,89
Tabuleiro do Norte	1	0,5	22.888	4,37
Tamboril	1	0,5	24.788	4,03
Trairí	1	0,5	29.492	3,39

Tabela VII (continuação)

PROCEDÊNCIA	Número de pacientes	%	População* (hab.)	Múmero de pacientes por 100.000hab.
Tauã	1	0,5	53.993	1,85
Uruburetama	3	1,5	33.647	8,92
Varzea Alegre	2	1,0	30.821	6,49
Sem referência	1	0,5	—	—

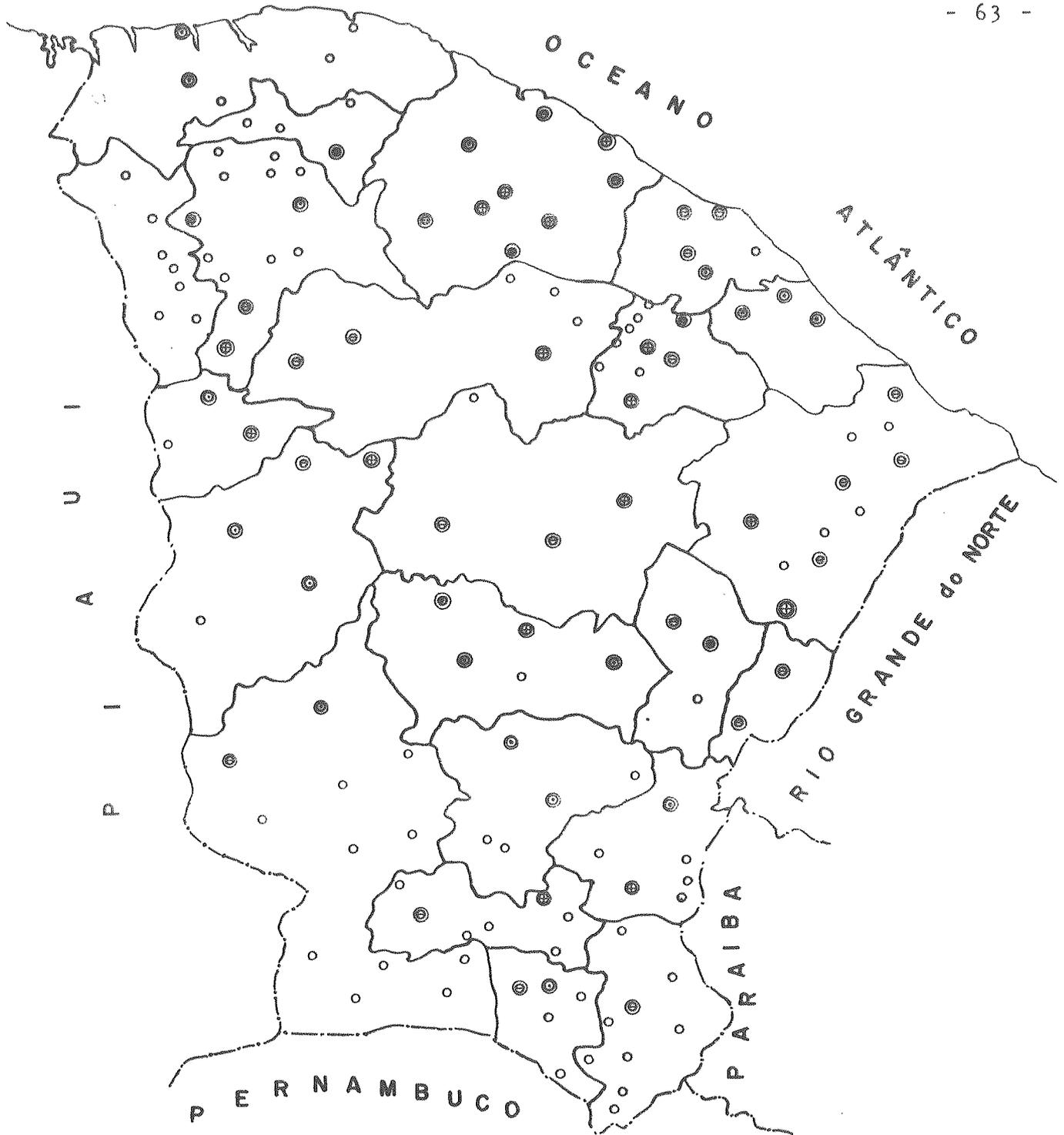
* Fonte: FIBGE - Anuário Estatístico do Brasil, 1976

Tabela VIII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin procedentes de outros Estados.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

PROCEDÊNCIA	Número de pacientes	%
<u>Amazonas</u>		
Manaus	1	0,5
<u>Maranhão</u>		
Barra do Corda	1	0,5
Vitorino Freire	1	0,5
<u>Piauí</u>		
Terezina	2	1,0
Parnaíba	2	1,0
Piri-piri	1	0,5
Jaicós	1	0,5
<u>R G Norte</u>		
São Miguel	1	0,5
Ceará Mirim	1	0,5
Mossoró	3	1,5
<u>Pernambuco</u>		
Nova Exú	1	0,5
<u>Rio de Janeiro</u>		
Rio de Janeiro	1	0,5
<u>São Paulo</u>		
São Paulo	1	0,5
<u>LÍBANO</u>		
LÍBANO	1	0,5



LEGENDA	
-----	LIMITE INTERESTADUAL
————	LIMITE DAS MICRO-REGIÕES
○	= 0
⊙	1-3
⊖	3-6
⊕	6-9
⊗	9-12

Figura 5 - Distribuição das cidades do Ceará de procedência dos pacientes portadores da doença de Hodgkin.

3.6 - Estado civil - os 194⁰ pacientes foram identificados também de acordo com o estado civil (tabela IX).

Tabela IX

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com o estado civil.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

ESTADO CIVIL	Número de pacientes	%
Solteiro	99	51,0
Casado	92	47,5
Viuvo	2	1,0
Sem referência	1	0,5
Total	194	100,0

3.7 - Tipos histológicos - a revisão do material histológico foi possível em 129 casos; nos 65 restantes não conseguimos reaver as lâminas ou os cortes estavam imprestáveis à leitura. Os resultados estão expressos na tabela X.

Tabela X

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com a classificação histológica de Rye.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

TIPOS HISTOLÓGICOS	Número de pacientes	%
Predominância linfocitária	8	6,2
Esclerose nodular	28	21,7
Celularidade mista	62	48,1
Depleção linfocitária	26	20,2
Inconclusivo	5	3,8
Total	129	100,0

3.8 - Tempo de doença - no presente estudo chamamos de tempo de doença ao período de tempo transcorrido entre o início dos primeiros sintomas e a data do diagnóstico. Os resultados estão expressos na tabela XI.

Tabela XI

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com o tempo de doença.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

TEMPO DE DOENÇA (meses)	Número de pacientes	%
1 - 3	39	20,2
4 - 6	38	19,6
7 - 9	22	11,3
10 - 12	31	16,0
13 - 15	9	4,6
16 - 18	5	2,6
19 - 21	2	1,0
22 - 24	26	13,4
> 24	22	11,3
Total	194	100,0

3.9 - Localização do primeiro gânglio - em 193 pacientes foi possível identificar a sede do gânglio revelador da doença. A distribuição dos pacientes de acordo com esta localização está referida na tabela XII. As figuras 6 a 12 ilustram formas de comprometimento da doença de Hodgkin.

Tabela XII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com a localização do primeiro gânglio.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

LOCALIZAÇÃO DO PRIMEIRO GÂGLIO		Número de pacientes	%
Cervical alta	direito	50	25,8
	esquerdo	50	25,8
	bilateral	4	2,1
Cervical baixa	direito	24	12,4
	esquerdo	26	13,4
	bilateral	1	0,5
Axilar	direito	9	4,6
	esquerdo	5	2,6
Mediastinal		2	1,0
Inguinal	direito	8	4,1
	esquerdo	5	2,6
	bilateral	1	0,5
Abdominal		6	3,1
Extranodal		2	1,0
Sem referência		1	0,5
Total		194	100,0

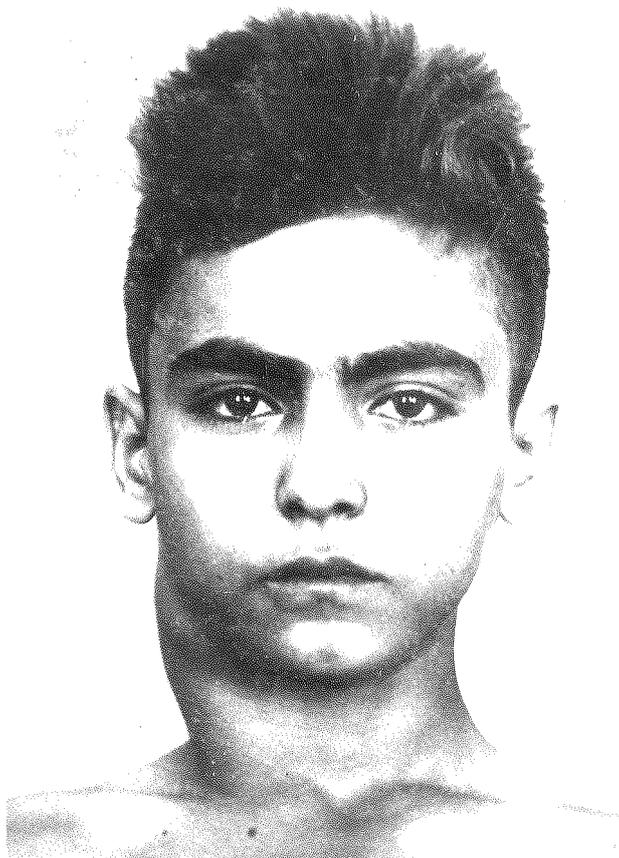


Figura 6 - Doença de Hodgkin. Com prometimento cervical unilateral.



Figura 7 - Doença de Hodgkin. Com prometimento cervical bilateral.



Figura 8 - Doença de Hodgkin. Extenso comprometimento cervical.

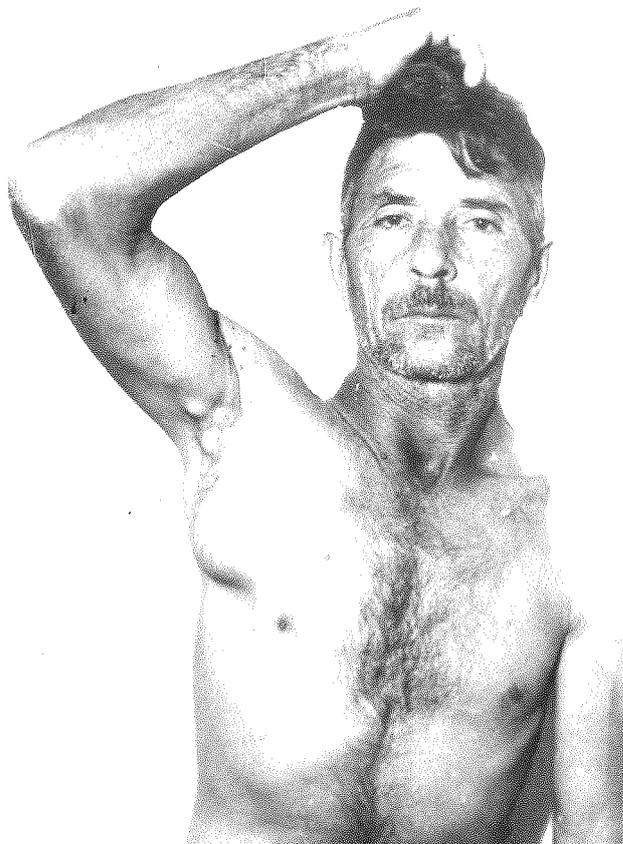


Figura 9 - Doença de Hodgkin.
Comprometimento axilar.



Figura 10 - Doença de Hodgkin. Com-
prometimento inguinal. Hepato espleno-
megalia com ascite.

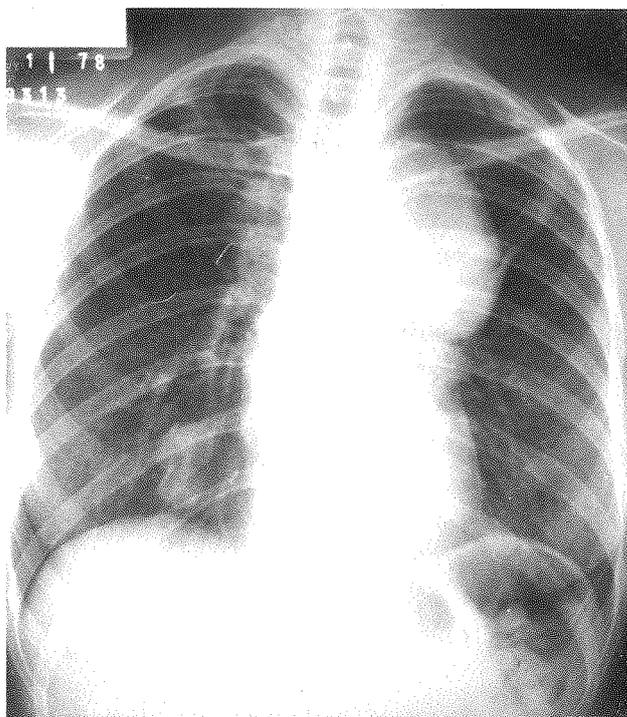


Figura 11 - Doença de Hodgkin.
Comprometimento mediastinal.

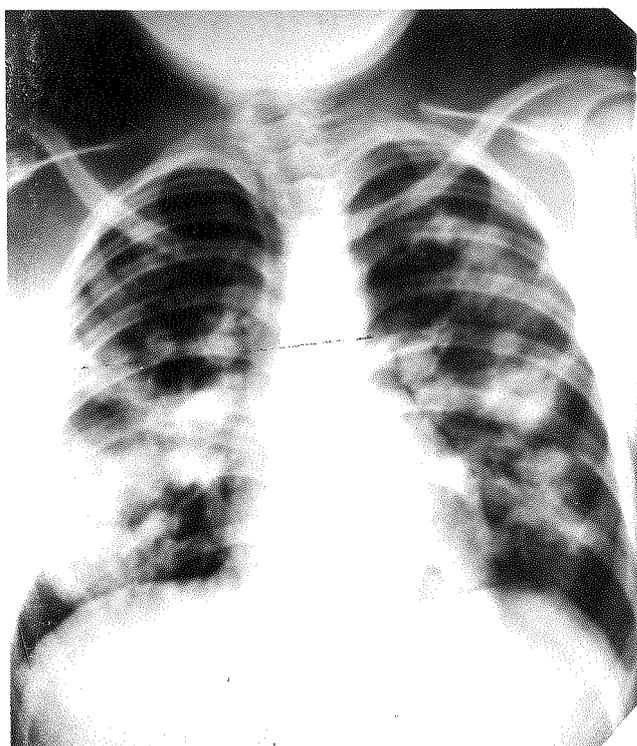


Figura 12 - Doença de Hodgkin.
Comprometimento pulmonar.

3.10 - Estágios clínicos - todos os pacientes foram estagiados clinicamente, demonstrados na tabela XIII.

Tabela XIII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com os estágios clínicos (Ann Arbor)

HCUFC - IHPC - 1957/1980

ESTÁGIOS CLÍNICOS	Número de pacientes	%
I	40	20,6
II	73	37,7
II ₂	39	20,1
II ₃	22	11,4
II ₄	11	5,7
II ₅	0	0,0
II ₆	1	0,5
III	46	23,7
IV	35	18,0
Total	194	100,0

3.11 - Extensão da doença

Estágio I - 40 pacientes (20,6%) apresentaram doença clinicamente localizada, sendo mais freqüente a forma cervical alta (30 pacientes - 75%). Não houve diferença entre as localizações esquerda e direita. A maior parte dos pacientes com doença localizada apresentou 2 regiões comprometidas - cervical alta e cervical baixa (figura 13). A forma cervical baixa localizada ocorreu em pequeno número de casos e o mesmo percentual nas formas axilar e inguinal (tabela XIV).

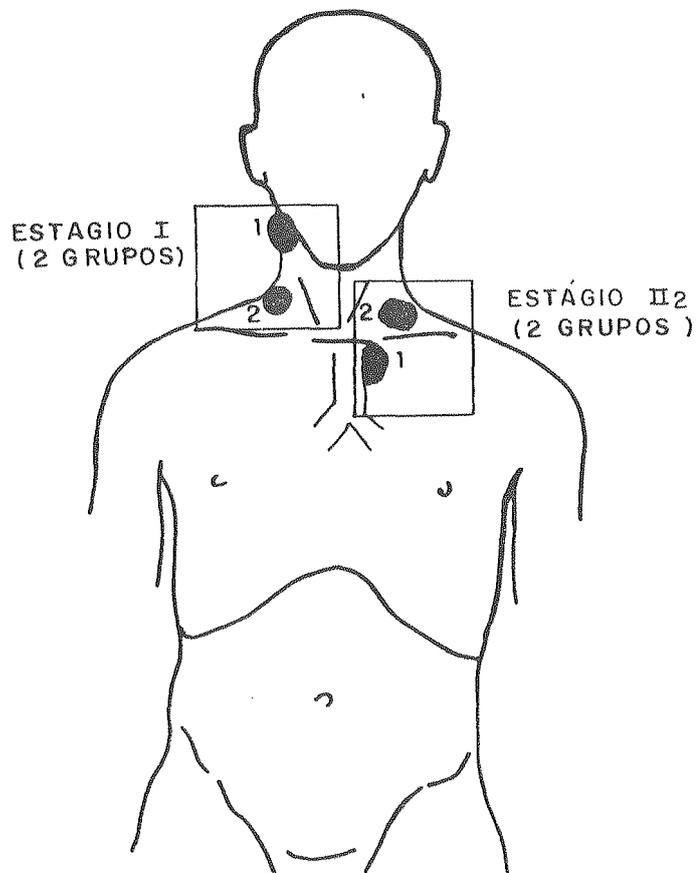


Figura 13 - Estágio I da doença de Hodgkin, forma cervical alta.

Tabela XIV

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin classificados no estágio I, de acordo com as regiões comprometidas.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

LOCALIZAÇÃO DO PRIMEIRO GÂNGLIO		Territórios comprometidos					Total
		Cervical alto	Cervical baixo	Cerv.alto Cerv.baixo	Axilar	Inguinal	
Cervical alto	direito	5	—	11	—	—	16
	esquerdo	7	—	7	—	—	14
Cervical baixo	direito	—	3	—	—	—	3
	esquerdo	—	1	—	—	—	1
Axilar	direito	—	—	—	3	—	3
	esquerdo	—	—	—	0	—	0
Inguinal	direito	—	—	—	—	2	2
	esquerdo	—	—	—	—	1	1
Total		12	4	18	3	3	40

- Estágio II - foi o grupo que apresentou maior número de pacientes (74 - 38,1%), todos com doença limitada ao setor supradiaphragmático. Com extensão da doença limitada à região cervical - alta e baixa - tivemos 17 pacientes (23%) e observamos que o mediastino foi a região mais comprometida no processo de extensão da doença - 31 pacientes (41,9%); a forma de doença inicial cervical baixa com comprometimento do mediastino foi observada em 26 dos 31 casos referidos; nos 2 pacientes com doença inicialmente identificada no mediastino, um deles apresentou extensão para os gânglios supraclaviculares.

Os resultados estão resumidos na tabela XV.

- Estágio III - 44 pacientes (22,7%) foram diagnosticados com doença inicial comprometendo os setores supra e infra-diaphragmáticos, sendo que 28 deles apresentaram a localização aparente da doença no setor supradiaphragmático (tabela XVI).

- Estágio IV - 36 pacientes foram estagiados desde o início como doença sistêmica, sendo que 10 pacientes (27,8%) apresentaram comprometimento pulmonar, 2 (5,6%) lesão cutânea não contígua ao comprometimento ganglionar, 2 (5,6%) infiltração mamária bilateral, 1 (2,7%) lesão óssea e em 4 pacientes (11,1%) o estágio IV foi determinado após laparotomia, com o resultado da biópsia hepática positivo para doença de Hodgkin. Os 17 casos (47,2%) restantes foram considerados clinicamente neste estágio por apresentarem estado geral intensamente comprometido, hipertrofia ganglionar generalizada, acentuada hepatoesplenomegalia e sinais de ascite (tabela XVII).

Tabela XV

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin classificados no estágio clínico II de acordo com os territórios comprometidos.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

LOCALIZAÇÃO DO PRIMEIRO GÂNGLIO	Territórios comprometidos									Total
	Cervical alto bilateral	Cervical baixo bilateral	Cervical alto bilateral + Cervical baixo	Cervical alto e Cervical baixo + axilar	Cervical alto e axilar	Axilar bilateral	Cervical baixo e mediastino	Mediastino e axilar	Mediastino, cervical baixo e axilar	
Cervical direito	7	2	1	4	—	3	—	—	—	17
Alto esquerdo	3	1	1	6	—	6	3	—	—	21
Cervical direito	2	—	—	—	1	1	4	6	—	14
baixo esquerdo	—	—	—	—	—	2	13	2	1	17
Axilar direito	—	1	—	—	—	1	—	—	—	2
esquerdo	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1
Mediastino	1	—	—	—	—	—	1	—	—	2
Total	13	4	2	10	1	14	21	8	1	74

Tabela XVI

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin classificados no estágio III de acordo com as regiões comprometidas

HCUFC - IHPC - 1957/1980

LOCALIZAÇÃO DO PRIMEIRO GÂGLIO	Territórios comprometidos									Total
	Cervical alto	Cervical alto e axilar	Cervical baixo e inguinal	Axilar e Inguinal	Axilar e Abdominal*	Mediastino e Inguinal	Mediastino Axilar e Inguinal	Inguinal	Abdominal*	
Cervical alto direito	—	—	1	8	1	—	—	1	2	13
Cervical alto esquerdo	—	—	2	5	1	—	1	2	—	11
Cervical baixo direito	—	—	—	—	—	—	4	—	1	5
Cervical baixo esquerdo	—	—	—	2	—	—	6	—	1	9
Axilar direito	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Axilar esquerdo	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Inguinal direito	—	2	—	—	1	—	—	—	—	3
Inguinal esquerdo	2	—	—	—	—	—	—	—	—	2
Abdominal	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
Total	2	3	3	15	3	—	11	3	4	44

* a extensão "abdominal" inclui a presença de massas abdominais palpáveis e/ou esplenomegalia.

Tabela XVII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin classificados no estágio clínico IV de acordo com os elementos que firmaram o estagiamento.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

ELEMENTOS PARA DIAGNÓSTICO DO ESTÁGIO CLÍNICO IV	Número de pacientes	%
Comprometimento pulmonar	10	27,8
Lesão cutânea não contígua aos gânglios	2	5,6
Infiltração mamária	2	5,6
Lesão óssea	1	2,7
Comprometimento hepático por biópsia	4	11,1
Acentuada hepato-esplenomegalia e/ou ascite	17	47,2
Total	36	100,0

3.12 - Sintomas constitucionais - em 186 pacientes foi possível precisar a existência ou não de sintomas gerais, isolados ou em conjunto, como demonstram as tabelas XVIII, XIX e XX.

Tabela XVIII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com os sintomas gerais

HCUFC - IHPC - 1957/1980

PARÂMETROS	Número de pacientes	%
Ausência de sintomas	51	26,3
Emagrecimento	24	12,4
Febre	9	4,6
Sudorese noturna	1	0,5
Prurido	3	1,5
Emagrecimento e febre	43	22,2
Emagrecimento e sudorese noturna	3	1,5
Emagrecimento e prurido	2	1,0
Emagrecimento, febre e sudorese noturna	13	6,7
Emagrecimento, febre e prurido	13	6,7
Emagrecimento, sudorese noturna e prurido	1	0,5
Emagrecimento, febre, sudorese noturna e prurido	15	7,7
Febre e sudorese noturna	4	2,1
Febre e prurido	1	0,5
Febre, sudorese noturna e prurido	2	1,0
Sudorese noturna e prurido	1	0,5
Sem referência	8	4,1
Total	194	100,0

Tabela XIX

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin que apresentavam sintomas gerais, isolados ou em conjunto (186 pacientes)

HCUF - IHPC - 1957/1980

SINTOMAS CLÍNICOS	Número de pacientes	% sobre o total de pacientes com sintomas (135 pacientes)	% sobre o total de pacientes avaliados (A e B)-186 pacientes)
Emagrecimento	114	84,4	61,3
Febre	100	74,0	53,7
Sudorese noturna	40	29,6	21,5
Prurido	38	28,1	20,4

Tabela XX

Distribuição dos pacientes, portadores da doença de Hodgkin classificados de acordo com a ausência ou presença de sintomas gerais (A e B)

HCUFC - IHPC - 1957/1980

GRUPOS	Número de pacientes	%
A	54	29,0
B	132	71,0
Total	186	100,0

Foram incluídos no Grupo A os 3 pacientes que apresentavam unicamente prurido (tabela XVIII)

3.13 - Sintomas que precederam ao aparecimento do primeiro gânglio - Trinta e quatro pacientes (16,5%) apresentaram sintomas clínicos vários, relacionados com a doença de Hodgkin e que precederam ao aparecimento de gânglios clinicamente palpáveis. O espaço de tempo entre as duas ocorrências variou de um mes (paciente com dispneia) a dois anos (paciente com prurido). A febre foi o sintoma precoce mais freqüente, isoladamente (11 casos - 32%) ou em conjunto (15 casos - 44%), seguido pela presença de prurido (8 casos - 23%).

Os resultados estão expressos na tabela XXI

3.14 - Critérios biológicos - em 99 casos (51%) os exames laboratoriais realizados permitiram classificar os pacientes de acordo com os critérios biológicos - a e b de atividade evolutiva da doença (tabela XXII).

Tabela XXII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com os critérios biológicos - a e b (99 pacientes)

HCUFC - IHPC - 1957/1980

CRITÉRIOS BIOLÓGICOS	Número de pacientes	%
a	19	19,2
b	80	80,8
Total	99	100,0

Tabela XXI

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com os sintomas que precederam ao aparecimento do primeiro gânglio.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

SINTOMAS	Número de pacientes	%	% sobre o total de pacientes com sintomas (34 pacientes)
Febre	11	5,7	32,5
Febre e sudorese	1	0,5	2,9
Febre e prurido	1	0,5	2,9
Febre e emagrecimento	2	1,0	5,9
Emagrecimento	3	1,5	8,8
Prurido	7	3,6	20,7
Emagrecimento e prurido	1	0,5	2,9
Tosse	2	1,0	5,9
Dispneia	2	1,0	5,9
Dificuldade de deglutir	1	0,5	2,9
Anemia hemolítica	1	0,5	2,9
Dores e astenia	1	0,5	2,9
Aumento do abdome	1	0,5	2,9
Sem sintomas	160	82,5	—
Total	194	100,0	100,0

3.15 - Linfografia - foi realizada em 5 pacientes, sendo 1 deles em estágio clínico I, 3 em estágio II e 1 em estágio III. O resultado foi normal em 3 casos e anormal em 2 (estágios II₄ e III). As características dos pacientes estão resumidas na tabela XXIII.

3.16 - Laparotomia - 21 pacientes (10,8%) foram submetidos à laparotomia com esplenectomia. Dos 4 pacientes em estágio clínico I, 3 não apresentaram doença infradiafragmática e 1 teve resultado positivo, com mudança para estágio clínico III; os 4 pacientes em estágio clínico II tiveram laparotomia negativa; dos 8 pacientes em estágio clínico III apenas 1 apresentou resultado negativo, recuando para o estágio II₄ e dos 5 em estágio clínico IV todos tiveram confirmação da doença infradiafragmática (tabela XXIV).

Dois dos 21 pacientes (9,5%) esplenectomizados apresentaram quadro infeccioso grave - 1 deles desenvolveu meningite e outro faleceu por septicemia.

Tabela XXIII

Características dos pacientes portadores da doença de Hodgkin
que foram submetidos à linfografia (5 pacientes)

HCUFC - IHPC - 1957/1980

Nome	Idade (anos)	Sexo	Estádio clínico	Tipo histológico	1º gânglio e linfografia	Resultado da linfografia	Trata- mento	Resultado em maio/80
JAGF	38	M	I A	—	Axilar isolado	Normal	Cobalto terapia	Remissão completa
JGFG	72	M	II ₂ A	—	Axilar bilateral	Normal	Cobalto terapia	Morte súbita
CPP	27	F	II ₂ A	—	Cervical baixo e mediastino	Normal	cobalto terapia	Remissão completa
VT	57	M	II ₄ B	E N	Cervical bilateral e axilar bilateral	Anormal	cobalto terapia	Morte súbita
ATO	26	M	III B	—	Inguinal e cervical alto	Anormal	Cobalto terapia	Remissão completa

Tabela XXIV

Características dos pacientes portadores da doença de Hodgkin que foram submetidos à laparotomia (21 pacientes)

HCUFC - IHPC - 1957/1980

NOME	Idade (anos)	Sexo	Estágio clínico	Tipo histológico	1º gânglio e extensão	Resultado da laparotomia	Tratamento	Resultado maio 80
MCBP	26	F	IA	EN	Cb. isolado	neg.	Cobaltot.	RC
MPP	23	M	IA	—	Cb. isolado	neg.	Cobaltot.	RC
AMCM	46	F	IAb ↓ III	—	Ax. isolado	posit.	Cobaltot. e poliqt.	Faleceu em atividade
FEF	31	M	IB	CM	Ing. isolado	neg.	Cobaltot. e poliqt.	RC
ASN	38	M	II ₂ A _a	—	Cb. e ax.	neg.	Cobaltot.	RC
ABS	50	M	II ₂ B	CM	Ca. e ax.	neg.	Poliqt. e cobaltot.	RC
JRCP	15	M	II ₄ B	EN	Cb. med. e ax.	neg.	Cobaltot.	RC
LMTR	21	F	II ₄ A	CM	Cb. med. e ax.	neg.	Cobaltot.	Meningite faleceu e atividade
SCR	32	F	IIIAb	EN	Cb. esq.	posit.	Cobaltot.	RC
ESR	6	M	IIIB	—	Ca. e HE	posit.	Cobaltot.	Faleceu e atividade
MZS	13	F	IIIB	CM	Ca., cb. e ing.	posit.	não fez	Perdido n rastreio em RI
MAS	22	F	IIIB ↓ II ₄	CM	Cb., ca., med., ax. e ing.	neg.	Cobaltot. e poliqt.	RC
MBF	37	F	IIIB	—	Abd, Ca. e Ax.	posit.	Cobaltot. e poliqt.	RC
ASC	3	M	IIIB	EN	Ca., cb., ing. e baço	posit.	Cobaltot. e poliqt.	Septicemia Faleceu
MSSL	34	F	IIIBb	PL	Ca., Cb., Ax. e baço	posit.	Poliqt. e Cobaltot.	RC
FOT	13	M	IIIBb	CM	Cb., Ca., Med., Ax.	posit.	Cobaltot. e poliqt.	RC

3.17 - Aspectos clínicos peculiares. Doenças associadas.

- Anemia hemolítica - quadro de hemólise com teste de Coombs positivo foi observado em seis pacientes (3%), sendo que em um caso a anemia hemolítica precedeu ao aparecimento do primeiro gânglio e em cinco surgiu no decorrer da doença.

- Síndrome de Sézary - em um paciente (0,5%) com lesão cutânea o resultado da biópsia foi compatível com aquele observado na Síndrome de Sézary.

- Herpes Zoster - 12 pacientes (6,1%) desenvolveram herpes durante a evolução da doença de Hodgkin, sendo que 2 deles apresentaram a virose em duas oportunidades diferentes e um outro faleceu por disseminação do processo.

Foi diagnosticado tuberculose pulmonar - em 3 casos (1,5%), diabetes mellitus em 2 (1,0%), esquistossomose em 2 (1,0%) - ambos procedentes de zona endêmica e 1 caso de lepra (0,5%). A associação com lupus eritematoso sistêmico foi comprovada em 2 pacientes (1%) do sexo feminino e em um terceiro caso do sexo masculino, não incluído neste estudo por perda de documentos do prontuário médico.

3.18 - Formas de tratamento - 182 pacientes receberam tratamento, enquanto 12 não foram tratados. (tabelas XXV e XXVI)

Tabela XXV

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com o tratamento utilizado.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

FORMAS DE TRATAMENTO	Número de pacientes	%
Roentgenterapia	10	5,2
Monoquimioterapia	28	14,4
Roentgenterapia e Monoquimioterapia	20	10,3
Cobaltoterapia	52	26,8
Cobaltoterapia e Monoquimioterapia	7	3,6
Poliquimioterapia	22	11,3
Cobaltoterapia e Poliquimioterapia	36	18,6
Cobaltoterapia, Poliquimioterapia e Imunoterapia	5	2,6
Cobaltoterapia e Imunoterapia	2	1,0
Sem tratamento	12	6,2
Total	194	100,0

Tabela XXVI

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com o período do diagnóstico e formas de tratamento empregadas.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

PERÍODO DO DIAGNÓSTICO	Formas de tratamento	Número de pacientes	Total	%
Antes de 1960	Roentgenterapia	1	4	2,0
	Sem tratamento	3		
1960 - 1964	Roentgenterapia	7	24	12,4
	Monoquimioterapia	9		
	Roentg. e Monoqt.	6		
	Sem tratamento	2		
1965 - 1969	Roentgenterapia	2	35	18,0
	Monoquimioterapia	17		
	Roentg. e Monoqt.	14		
	Sem tratamento	2		
1970 - 1974	Cobaltoterapia	35	61	31,5
	Monoquimioterapia	1		
	Cobaltot. e Monoqt.	7		
	Poliquimioterapia	4		
	Cobaltot. e Poliqt.	5		
	Cobaltoterapia e Poliqt. e BCG	5		
Sem tratamento	4			
1975 - 1979	Cobaltoterapia	17	61	31,5
	Monoquimioterapia	1		
	Poliquimioterapia	18		
	Cobaltot. e Poliqt.	22		
	Cobaltot. e BCG	2		
	Sem tratamento	1		
1980 (até maio)	Cobaltot. e Poliqt.	9	9	4,6
Total	—	—	194	100%

3.19 - Resposta ao tratamento - dos 182 pacientes que receberam tratamento, os resultados clínicos puderam ser avaliados em 177 deles, conforme tabela XXVII. A remissão completa com o primeiro tratamento foi obtida em 75 pacientes (41,3%) e a remissão incompleta em 59 (32,4%). Em 18 casos (9,9%) não foi obtido nenhum resultado com a primeira terapêutica instituída; o abandono foi de 13,7% (25 casos), sendo 15 (8,2%) em remissão incompleta e 10 (5,5%) em insucesso.

Em conjunto o índice de remissão incompleta foi de 40,6% - 74 casos e 15,4% de insucessos - 28 casos.

Tabela XXVII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com a resposta ao primeiro tratamento.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

TIPOS DE RESPOSTA	Número de pacientes	%
Ignorada	5	2,7
Remissão completa	75	41,3
Remissão incompleta	59	32,4
Insucesso	18	9,9
Abandono em remissão incompleta	15	8,2
Abandono em insucesso	10	5,5
Total	182	100,0

3.20 - Recidivas - do total de 75 pacientes que entrou em remissão completa após o primeiro tratamento, 39 (52%) mantiveram esta resposta até 31 de maio de 1980 e 24 (32%) apresentaram recidiva em diferentes localizações, expressas na tabela XXVIII. Na maioria, a doença recidivou no mesmo local da primeira sede aparente (localização "in situ" - 14 casos, 58,6%; 10 pacientes tiveram recidiva à distância, sendo 6 (25%) infradiafragmática, 1 caso em bordo de campo irradiado, 1 caso com infiltração pulmonar, 1 caso com lesão óssea e 1 caso com comprometimento do mediastino.

As características dos pacientes que recidivaram estão expressas nas tabelas XXIX e XXX.

Tabela XXVIII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com a localização da recidiva - após a primeira remissão.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

LOCALIZAÇÃO DA RECIDIVA	Número de pacientes	%
" in situ "	14	58,6
Bordo de campo irradiado	1	4,1
Pulmonar	1	4,1
Óssea	1	4,1
Mediastínica	1	4,1
Infradiafragmática	6	25,0
Total	24	100,0

Tabela XXIX

Características dos pacientes portadores da doença de Hodgkin que recidivaram após o primeiro tratamento (grupo ≤ 15 anos)

HCUFC - IHPC - 1957/1980

NOME	Idade (anos)	Sexo	Tipo histológico	Estágio clínico	1º gânglio e extensão	Tratamento Inicial	Sobrevida sem recidiva (meses)	Sede da recidiva	Resultado maio 80
FGA	10	M	—	II ₂ A	Cerv. alto bilateral	Roentg. e monoqt.	4	"In situ"	Faleceu em atividade da doença
CBS	3	M	—	IA	Cerv. alto isolado	Cobaltoterapia	14	"In situ"	Perdido no rastreo em RI
FMF	11	M	CM	II ₂ A	Cerv. alto bilateral	Cobaltoterapia	15	"In situ"	RC
JBR	7	M	CM	IAa	Cerv. alto isolado	Cobaltoterapia	23	"In situ"	RC
JBO	6	F	CM	III	Cerv. alto e inguinal e baço	Cobaltoterapia	7	"In situ"	RC
MZS	13	F	EM	III	Cerv. alto e cerv. baixo e inguinal	Roentgente- rapia	41	Mediastino	Perdido no rastreo em RI
VADP	6	F	—	IBb	Cerv. alto isolado	Roentgente- rapia	15	Infradiafr. fragmático	Faleceu em atividade da doença
JHR	15	M	—	IA	Cerv. alto isolado	Cobaltoterapia	52	Infradia- fragmático	Faleceu em atividade da doença
FMS	8	M	CM	II ₃ Bb	Cerv. alto e cerv. baixo e infraclav.	Cobaltoterapia	38	Infradia- fragmático	Faleceu em atividade da doença

Tabela XXX

Características dos pacientes portadores da doença de Hodgkin que recidivaram após o primeiro tratamento (grupo > 15 anos)

HCUFC - IHPC - 1957/1980

NOME	Idade (anos)	Sexo	Tipo histológico	Estágio clínico	1º gânglio e extensão	Tratamento inicial	Sobrevida sem recidiva (meses)	sede da recidiva	Resultado maio 80
DVM	25	M	EN	II ₄	Cerv. baixo, cerv. alto, med. e ax.	Roent. e Monoq.	155	"In situ"	RC
JFM	32	M	Inconclusivo	II _{3A}	Cerv. baixo, cerv. alto e med.	Cobaltoterapia	21	"In situ"	Faleceu em atividade da doença
JPS	32	M	EN	II _{2A}	Cerv. baixo, cerv. alto e med.	Cobaltoterapia	8	"In situ"	Perdido no rastreamento em RI
LAP	72	M	-	II _{2A}	Cerv. alto bilateral	Cobaltoterapia	18	"In situ"	RC
ITMC	39	F	-	II _{2Bb}	Cerv. alto e axilar	Cobaltoterapia	24	"In situ"	Faleceu com atividade da doença
JAVM	31	M	-	IBb	Cerv. alto e cerv. baixo	Roentgen-terapia	48	"In situ"	Faleceu com atividade
SGB	40	F	-	II _{2Bb}	Mediastino	Cobaltoterapia	120	"In situ"	RC → faleceu infarto do miocárdio
FXL	36	M	CM	II _{4Bb}	Cerv. alto, cerv. baixo e axilar	Cobaltoterapia	15	"In situ"	RI
MIS	24	F	-	II _{2B}	Cerv. alto bilateral	Cobaltoterapia	19	"In situ"	Faleceu em atividade

3.21 - Rastreio - o estudo da evolução do total de 194 pacientes, fixada até maio de 1980, revelou a situação expressa na tabela XXXI. Trinta e seis pacientes (18,6%) estão em remissão completa, 4 (2,1%) em remissão incompleta e 15 (7,7%) em tratamento. Foram perdidos no rastreio 54 (27,8%) e faleceram 85 pacientes sendo 80 (41,2%) em atividade da doença e 5 por outras causas (2 por infarto do miocárdio e 1 por hematêmese, em quadro de remissão completa, 2 por morte súbita, estando na quela ocasião um deles em remissão completa e outro em tratamento).

Tabela XXXI

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com o rastreio até maio de 1980.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

RASTREIO ATÉ MAIO DE 1980	Número de pacientes	%
Remissão completa	36	18,6
Remissão incompleta	4	2,1
Perdidos do rastreio	54	27,8
Em tratamento	15	7,7
Morte em atividade da doença de Hodgkin	80	41,2
Morte por outra causa	5	2,6
Total	194	100,0

3.22 - Sobrevida - as curvas de sobrevida calculadas pelo método atuarial foram as seguintes:

- Sobrevida global: incluindo todos os pacientes no período de tempo compreendido entre a data do diagnóstico e a data da última notícia. A probabilidade de sobrevida à 5 anos, considerando o total de pacientes, é de 35,1% (figura 14).
- Sobrevida por estágio clínico: as curvas atuariais de sobrevida por estágio clínico estão expressas na figura 14. Para o estágio I a probabilidade de sobrevida à 5 anos é de 50,6%, baixando para 37% à 10 anos; para os estágios II e III a probabilidade de sobrevida à 5 anos é a mesma, de 42,3% e para o estágio IV é de apenas 6,5%.

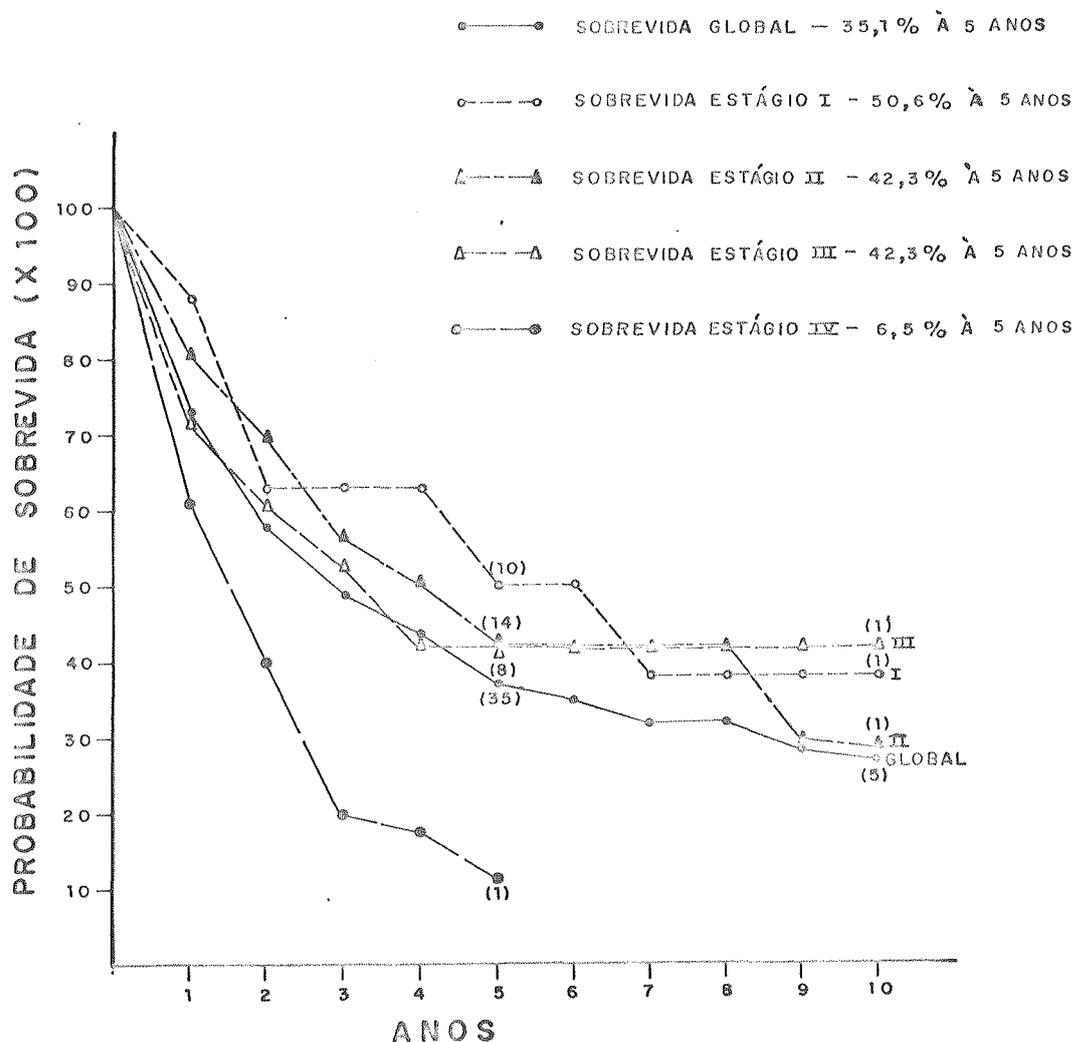


Figura 14 - Curvas atuariais de sobrevida: global e por estágio clínico.

- Sobrevida por estágio clínico e grupos de sintomas constitucionais A e B - para o estágio I A a probabilidade de sobrevida é de 70,9% à 5 anos mantendo-se em platô até 10 anos; para os pacientes em estágio I B esta probabilidade cai para 32,4% (figura 15).

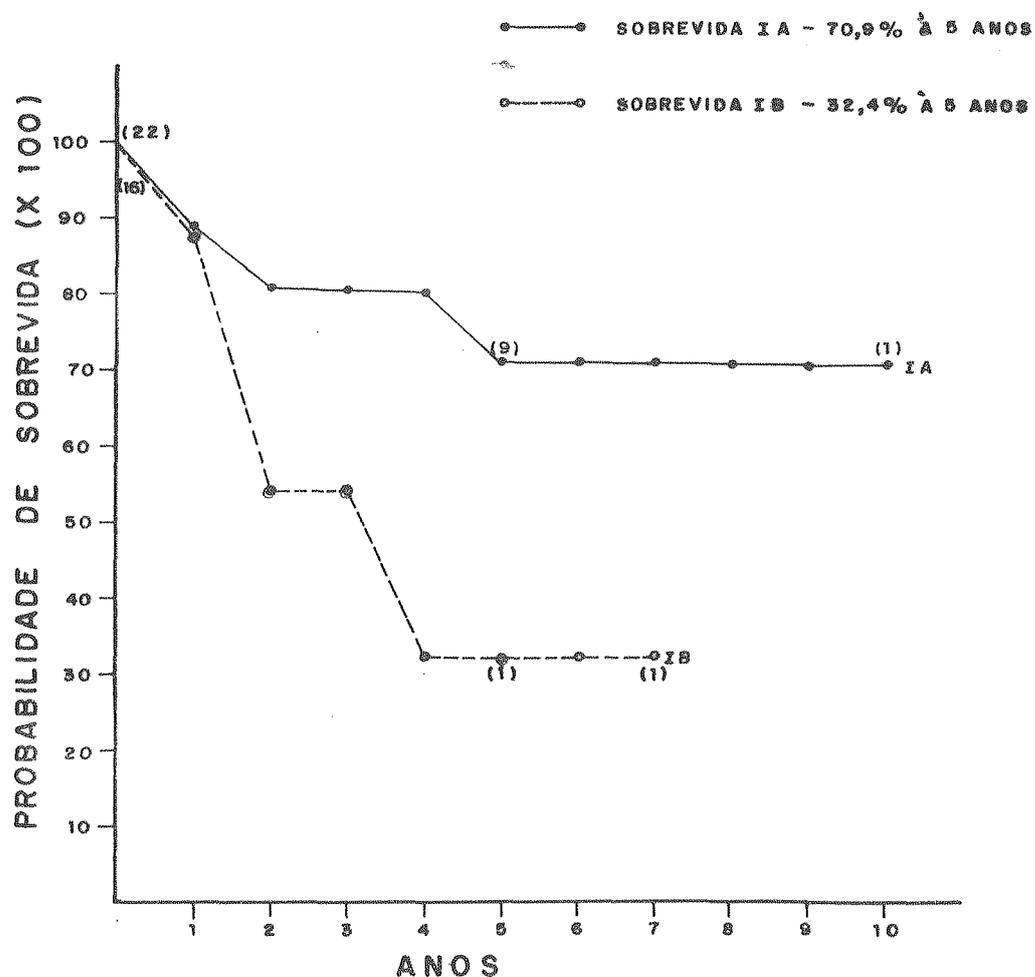


Figura 15 - Curvas atuariais de sobrevida nos estágios clínicos I A e I B .

— Para os estágios clínicos II A e II B as curvas de sobrevivência estão expressas na figura 16. A probabilidade de sobrevivência à 5 anos para o estágio II A é de 41,2% e para o estágio IIB é de 48,7%, caindo sensivelmente à 10 anos, para 12% e 25% respectivamente.

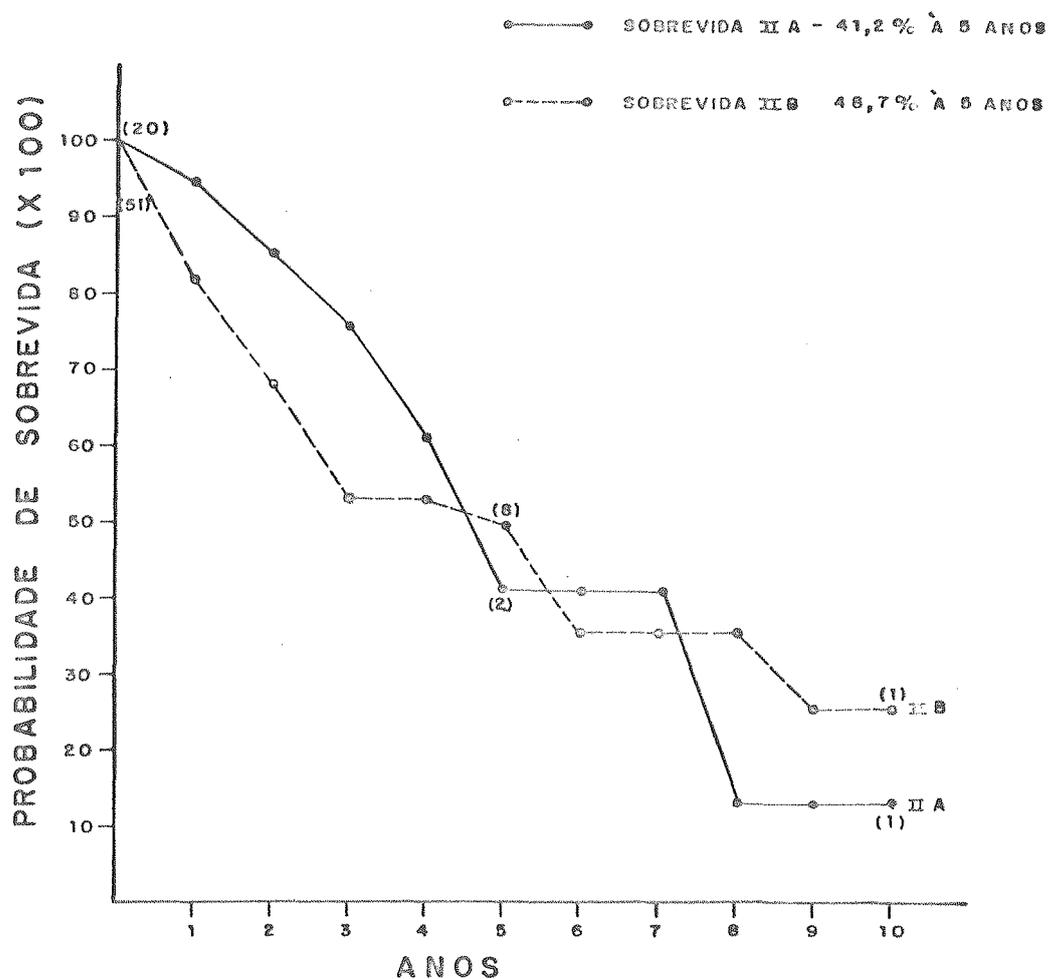


Figura 16 - Curvas atuariais de sobrevivência nos estágios clínicos II A e II B.

- A probabilidade de sobrevida para o grupo de pacientes que entrou em remissão completa é de 75,2% à 5 anos e de 60% à 10 anos; enquanto a sobrevida sem recidiva é de 72,2% à 5 anos, caindo para 44% à 10 anos (figura 17).

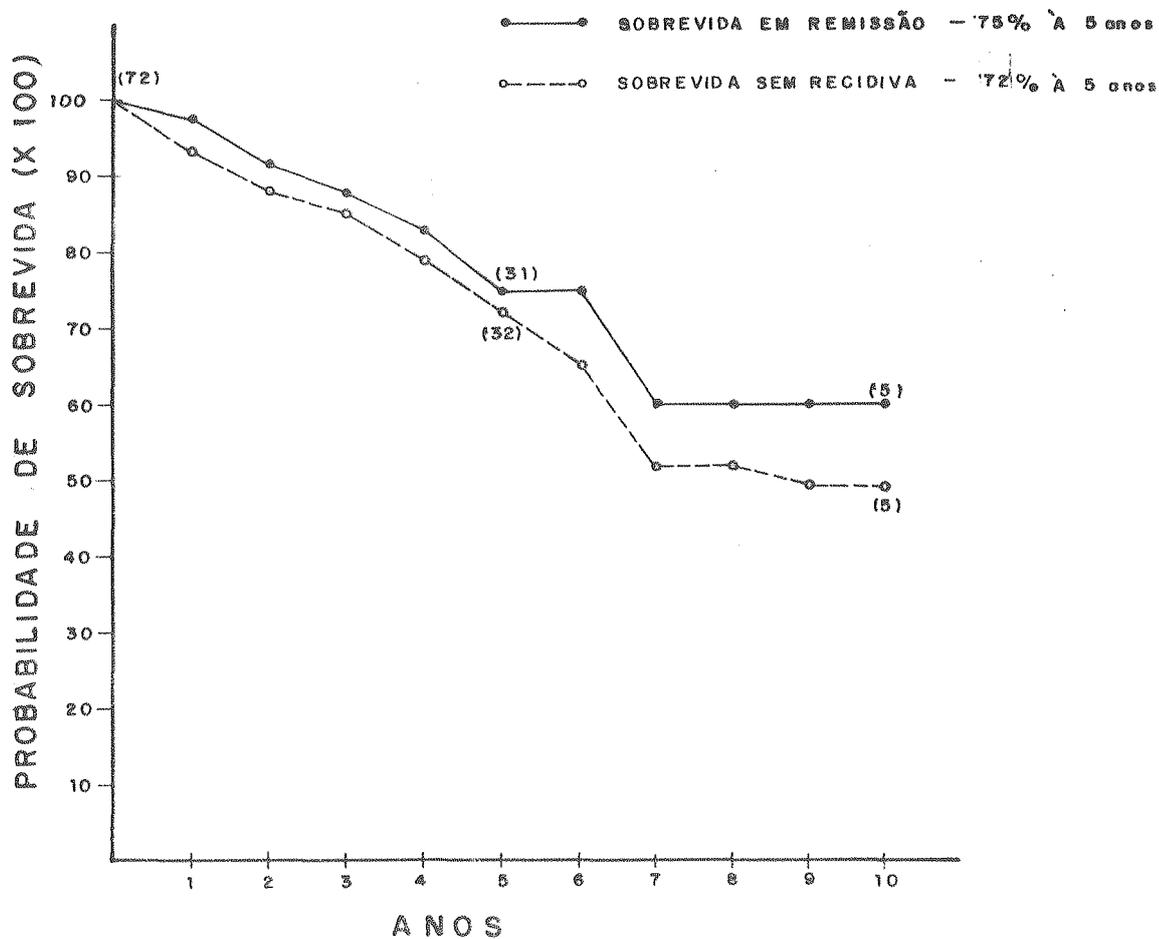


Figura 17 - Curvas atuariais de sobrevida em remissão completa e sobrevida sem recidiva.

4. Relações entre algumas variáveis

4.1. Os 194 pacientes foram divididos em 2 grupos etários: um composto dos pacientes com idade igual ou menor de 15 anos (figura 18) e outro com idade maior de 15 anos.

Foram procedidas relações da variável idade com sexo, procedência, tipo histológico, sede do primeiro gânglio, estágios clínicos, sintomas constitucionais, critérios biológicos e resposta ao primeiro tratamento. Este relacionamento foi realizado a partir de tabelas de contingência contendo as informações pertinentes a cada cruzamento.

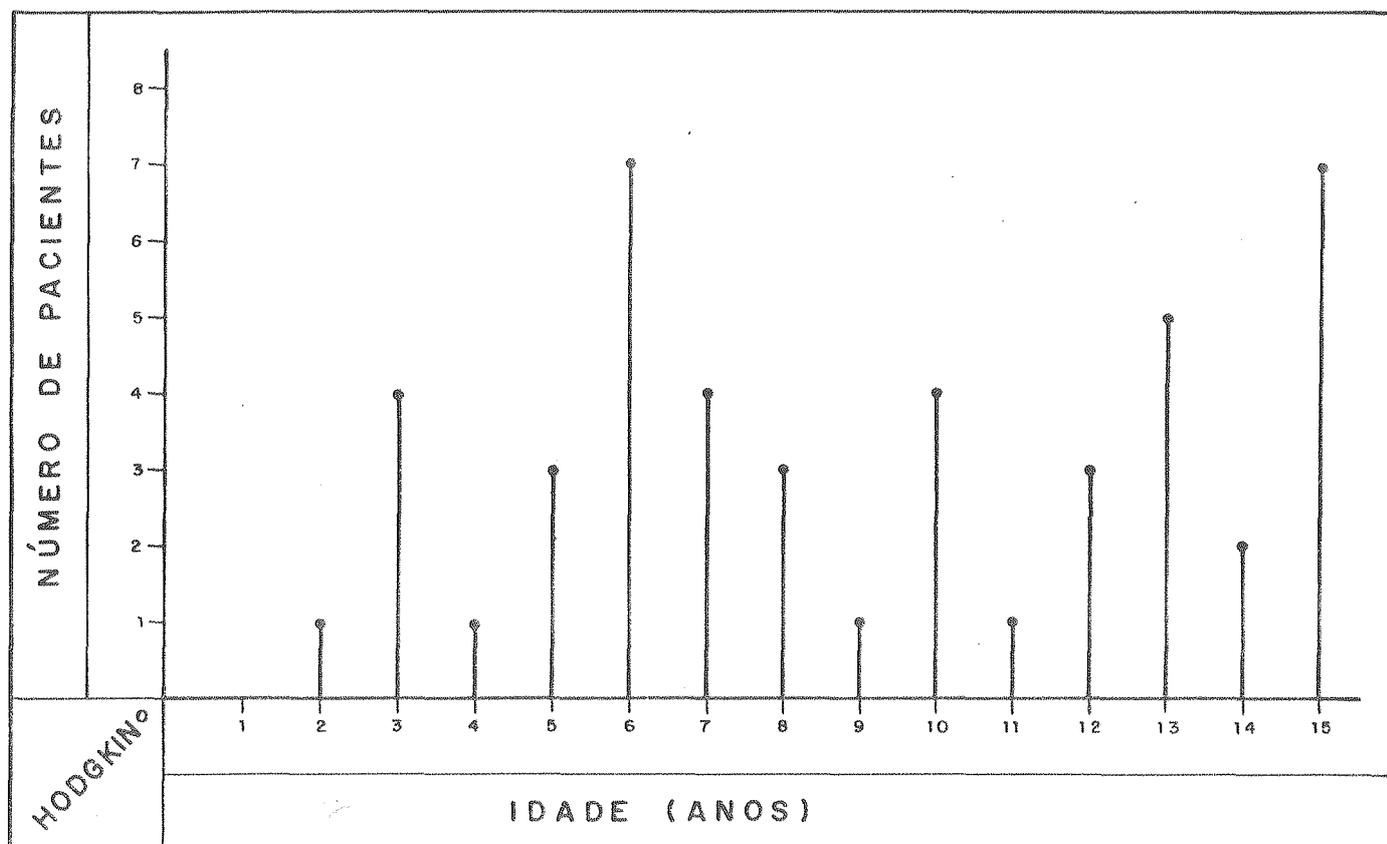


Figura 18 - Distribuição etária dos pacientes portadores da doença de Hodgkin do grupo igual e menor de 15 anos.

4.1.1 - Idade e Sexo - os resultados estão expressos na tabela XXXII

Tabela XXXII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com o grupo etário e o sexo.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

SEXO \ IDADE	≤ 15 anos		> 15 anos	
	n	%	n	%
Masculino	37	80,4	86	58,1
Feminino	9	19,6	62	41,9
Total	46	100,0	148	100,0

$\chi^2 = 7,48$ (P < 0,05)

O predomínio da população masculina no grupo de crianças é significativamente maior do que no grupo maior de 15 anos (P < 0,05).

4.1.2 - Idade e procedência - resultados na tabela XXXIII

Tabela XXXIII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com o grupo etário e a procedência.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

IDADE \ PROCEDÊNCIA	≤ 15 anos		> 15 anos	
	n	%	n	%
FORTALEZA	10	23,3	48	36,4
Interior do Estado	33	76,7	84	63,6
Total	43	100,0	132	100,0

$\chi^2 = 2,51$ (P > 0,05)

Não houve diferença significativa entre os dois grupos etários quanto à procedência.

4.1.3 - Idade e tipos histológicos - os resultados dos 2 grupos estão expressos na tabela XXXIV e XXXV.

Tabela XXXIV

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com o grupo etário e o tipo histológico.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

TIPOS HISTOLÓGICOS	IDADE			
	≤ 15 anos		> 15 anos	
	n	%	n	%
Predominância linfocitária	3	8,6	5	5,3
Esclerose nodular	6	17,1	22	23,5
Celularidade mista	21	60,0	41	43,6
Depleção linfocitária	3	8,6	23	24,5
Inconclusivo	2	5,7	3	3,1
Total	35	100,0	94	100,0

$\chi^2 = 4,42$ (P > 0,05)

Tabela XXXV

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com o grupo etário, o tipo histológico: depleção linfocitária e os demais tipos.

UCUFC - IHPC - 1957/1980

TIPOS HISTOLÓGICOS	IDADE		Total
	≤ 15 anos	> 15 anos	
Depleção linfocitária	3	23	26
Outros	32	71	103
Total	35	94	129

$\chi^2 = 4,00$ (P < 0,05)

A análise mostrou uma diferença significativa (P<0,05) do tipo histológico depleção linfocitária em relação à idade, predominando no grupo acima de 15 anos.

4.1.4 - Idade e sede do primeiro gânglio - nesta análise foram incluídos os pacientes com localização inicial cervical alta, cervical baixa, axilar e inguinal (tabela XXXVI). Excluímos aqueles com sede aparente da doença mediastinal, abdominal e extranodal por serem numericamente pouco representativos (tabela XII).

Tabela XXXVI

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com o grupo etário e a sede do primeiro gânglio.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

SEDE DO 1º GÂNGLIO	IDADE			
	≤ 15 anos		> 15 anos	
	n	%	n	%
Cervical alto	30	65,3	74	54,1
Cervical baixo	10	21,8	41	30,0
Axilar	2	4,3	12	8,7
Inguinal	4	8,6	10	7,2
Total	46	100,0	137	100,0

$$\chi^2 = 2,55 \quad (P > 0,05)$$

Não foi encontrada diferença significativa (P > 0,05) entre os dois grupos etários em relação à primeira sede aparente da doença.

4.1.5 - Idade e estágios clínicos - resultados na tabela XXXVII.

Tabela XXXVII

Distribuição dos pacientes portadores de doença de Hodgkin de acordo com o grupo etário e os estágios clínicos.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

ESTÁGIOS CLÍNICOS \ IDADE	≤ 15 anos		> 15 anos	
	n	%	n	%
I	12	26,1	28	18,9
II	15	32,6	58	39,2
III	9	19,6	37	25,0
IV	10	21,7	25	16,9
Total	46	100,0	148	100,0

$$\chi^2 = 2,18 \quad (P > 0,05)$$

Não houve diferença significativa (P > 0,05) do estágio clínico no momento do diagnóstico nos dois grupos etários.

4.1.6 - Idade e sintomas constitucionais - resultados expressos na tabela XXXVIII.

Tabela XXXVIII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com o grupo etário e a presença ou ausência de sintomas constitucionais.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

SINTOMAS CONSTITUCIONAIS	IDADE			
	< 15 anos		> 15 anos	
	n	%	n	%
A	14	31,8	37	26,1
B	30	68,2	105	73,9
Total	44	100,0	142	100,0

$$\chi^2 = 0,539 \quad (P > 0,05)$$

A ausência ou presença de sintomas constitucionais (grupos A e B) não apresentou diferença significativa nos dois grupos etários.

4.1.7 - Idade e critérios biológicos - resultados conforme tabela XXXIX.

Tabela XXXIX

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com o grupo etário e os critérios biológicos de atividade evolutiva.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

IDADE \ CRITÉRIOS BIOLÓGICOS	≤ 15 anos		> 15 anos	
	n	%	n	%
a	3	15,0	16	20,3
b	17	85,0	63	79,7
Total	20	100,0	79	100,0

$\chi^2 = 0,260 \quad (P > 0,05)$

A ausência ou presença de alterações biológicas (subgrupos a e b) não demonstrou diferença significativa nos dois grupos etários ($P > 0,05$).

4.1.8 - Idade e resposta ao primeiro tratamento - resultados distribuídos na tabela XL.

Tabela XL

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com o grupo etário e a resposta ao primeiro tratamento.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

RESPOSTA AO PRIMEIRO TRATAMENTO	≤ 15 anos		> 15 anos	
	n	%	n	%
Remissão completa	24	57,3	51	37,8
Remissão incompleta	15	35,7	59	43,7
Insucesso	3	7,0	25	18,5
Total	42	100,0	135	100,0

$\chi^2 = 5,94$ (P > 0,05)

Não houve diferença significativa (P > 0,05) entre os dois grupos etários com relação à resposta ao primeiro tratamento instituído.

4.2 - Outras relações entre variáveis foram realizadas, com o objetivo de verificar a existência ou não de dependência entre as variáveis envolvidas. Estas associações estão expressas nas tabelas que se seguem.

4.2.1 - Tipo histológico e sexo (tabela XLI)

Tabela XLI

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com os tipos histológicos e o sexo.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

TIPOS HISTOLÓGICOS \ SEXO	Masculino	Feminino	Total
	Predominância linfocitária	6	2
Esclerose nodular	14	14	28
Celularidade mista	39	23	62
Depleção linfocitária	19	7	26
Inconclusivo	3	2	5
Total	81	48	129

$$\chi^2 = 3,63 \quad (P > 0,05)$$

Os nossos dados não mostraram associação (P > 0,05) entre o tipo histológico e o sexo do paciente.

4.2.2 - Tipo histológico e localização do primeiro gânglio - tabela XLII

Tabela XLII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com o tipo histológico e a localização do primeiro gânglio.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

TIPO HISTOLÓGICO \ LOCALIZAÇÃO DO 1º GÂNGLIO	Cervi- cal alto	Cervi- cal baixo	Axilar	Ingui- nal	Abdomi- nal	Total
Predominância linfocitária	5	2	0	0	1	8
Esclerose nodular	16	11	0	1	0	28
Celularidade mista	36	12	4	9	1	62
Depleção linfocitária	13	6	2	3	2	26
Inconclusivo	3	2	0	0	0	5
Total	73	33	6	13	4	129

$$\chi^2 = 15,82$$

(P > 0,05)

Não existe associação (P > 0,05) entre o tipo histológico e a localização do primeiro gânglio.

4.2.3 - Tipo histológico e estágios clínicos - tabela XLIII

Tabela XLIII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com o tipo histológico e os estágios clínicos.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

TIPO HISTOLÓGICO \ ESTÁGIOS CLÍNICOS	ESTÁGIOS CLÍNICOS				Total
	I	II	III	IV	
Predominância linfocitária	2	4	2	0	8
Esclerose nodular	6	12	10	0	28
Celularidade mista	17	19	13	13	62
Depleção linfocitária	3	7	9	7	26
Inconclusivo	0	4	0	1	5
Total	28	46	34	21	129

$$\chi^2 = 20,05$$

$$(P > 0,05)$$

Não houve associação entre as variáveis tipo histológico e estágios clínicos (P > 0,05)

4.2.4 - Tipo histológico e resposta ao primeiro tratamento -
tabela XLIV

Tabela XLIV

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acôrdo com o tipo histológico e a resposta ao primeiro tratamento.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

TIPO HISTOLÓGICO \ RESPOSTA AO 1º TRATAMENTO	Remissão completa	Remissão incompleta	Insucesso	Total
Predominância linfocitária	2	5	1	8
Esclerose nodular	15	6	4	25
Celularidade mista	28	23	7	58
Depleção linfocitária	5	11	7	23
Inconclusivo	3	1	0	4
Total	53	46	19	118

$$\chi^2 = 13,14 \quad (P > 0,05)$$

O tipo histológico não influenciou a resposta ao tratamento clínico da doença de Hodgkin (P > 0,05)

4.2.5 - Estágios clínicos e sintomas constitucionais - tabela XLV

Tabela XLV

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acôrdo com os estágios clínicos e os sintomas constitucionais (Grupos A e B)

HCUFC - IHPC - 1957/1980

ESTÁGIOS CLÍNICOS	SINTOMAS CONSTITUCIONAIS		
	A	B	Total
I	22	16	38
II	20	51	71
III	5	36	41
IV	4	32	36
Total	51	135	186

$$\chi^2 = 27,33 \quad (P < 0,05)$$

A presença de sintomas constitucionais foi mais frequente nos estágios mais avançados da doença (P < 0,05).

4.2.6 - Estágios clínicos e critérios biológicos - tabela XLVI

Tabela XLVI

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com os estágios clínicos e os critérios biológicos de atividade evolutiva (subgrupos a e b)

HCUFC - IHPC - 1957/1980

ESTÁGIOS CLÍNICOS	CRITÉRIOS BIOLÓGICOS		Total
	a	b	
I	6	16	22
II	9	40	49
III	4	17	21
IV	0	17	17
Total	19	90	109

$$\chi^2 = 5,14 \quad (P > 0,05)$$

A ausência ou presença (subgrupos a e b) de alterações biológicas não apresentou associação ($P > 0,05$) em relação aos diversos estágios clínicos da doença de Hodgkin.

4.2.7 - Sintomas constitucionais e critérios biológicos - ta-
bela XLVII

Tabela XLVII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acôrdo com os sintomas constitucionais (Grupos A e B) e os cri-
térios biológicos (Subgrupos a e b)

HCUFC - IHPC - 1957/1980

CRITÉRIOS BIOLÓGICOS	a	b	Total
SINTOMAS CONSTITUCIONAIS			
A	15	8	23
B	4	70	74
Total	19	78	97

$$\chi^2 = 39,79$$

$$(P < 0,05)$$

Foi observada associação entre sintomas constitucionais e critérios biológicos (P < 0,05).

4.2.8 - Resposta ao primeiro tratamento e localização do primeiro gânglio - tabela XLVIII

Tabela XLVIII

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com a resposta ao primeiro tratamento e a localização do primeiro gânglio.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

RESPOSTA AO 1º TRATAMENTO LOCALIZAÇÃO DO 1º GÂGLIO	Remissão completa	Remissão incompleta	Insucesso	Total
Cervical alto	40	40	14	94
Cervical baixo	26	15	5	46
Axilar	4	8	2	14
Inguinal	3	7	3	13
Abdominal	1	1	2	4
Total	74	71	26	171

$$\chi^2 = 10,85 \quad (P > 0,05)$$

Não foi observada associação ($P > 0,05$) entre resposta ao tratamento clínico e local de início aparente da doença.

4.2.9 - Resposta ao primeiro tratamento e estágio clínico -

Tabela XLIX

Tabela XLIX

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acordo com a resposta ao primeiro tratamento e os estágios clínicos.

HCUFC - IHPC - 1957/1980

RESPOSTA AO 1º TRATAMENTO ESTÁGIOS CLÍNICOS	Remissão completa	Remissão incompleta	Insucesso	Total
I	27	8	1	36
II	35	25	7	67
III	13	21	10	44
IV	0	19	10	29
Total	75	73	28	176

$$\chi^2 = 45,14$$

(P < 0,05)

A resposta ao primeiro tratamento clínico instituído apresentou dependência significativa (P < 0,05) em relação ao estágio clínico inicial da doença.

4.2.10 - Resposta ao primeiro tratamento e critérios biológicos - tabela L.

Tabela L

Distribuição dos pacientes portadores da doença de Hodgkin de acôrdo com a resposta ao primeiro tratamento e os critérios biológicos de atividade evolutiva (subgrupos a e b)

HCUFC - IHPC - 1957/1980

RESPOSTA AO 1º TRATAMENTO / CRITÉRIOS BIOLÓGICOS	Remissão completa	Remissão incompleta	Insucesso	Total
a	14	5	0	19
b	31	34	12	77
Total	45	39	12	96

$$\chi^2 = 7,77$$

$$(P < 0,05)$$

A resposta ao primeiro tratamento pode ser influenciada pela ausência ou presença (subgrupos a e b) de alterações biológicas consideradas como critérios de atividade evolutiva da doença de Hodgkin. Houve associação ($P < 0,05$) entre as duas variáveis citadas.

VI DISCUSSÃO

1. Discussão das variáveis

A análise dos dados do Registro do Câncer do período 1974-1978 mostra uma curva de incidência etária para a doença de Hodgkin com proporção relativamente alta entre as crianças, um pico observado entre os 25-30 anos, outro aos 55 anos e uma linha ascendente acima dos 65 anos (tabela I, figura 3). O perfil deste grupo é bastante próximo do referido em Recife (36, 57) sugerindo um padrão epidemiológico tipo II, encontrado em algumas regiões tropicais em desenvolvimento (58). Kirchoff (154), em São Paulo, encontrou uma curva unimodal com um pico entre as idades mais avançadas.

Quando analisamos os dados da nossa casuística observamos, do mesmo modo, o alto percentual entre as crianças e adultos jovens até a faixa dos 30 anos e uma nova ascensão na frequência de casos acima dos 65 anos (tabela II, figura 4).

A idade média de 31 anos é próxima da observada em áreas pouco desenvolvidas (70) e inferior à referida em países industrializados (144).

Em relação às crianças, 23,7% dos nossos pacientes tem idade abaixo de 15 anos (tabela XXXII). Dawar (70) na Índia, encontrou 25% nessa faixa etária, Azzam (19) no Líbano, 23 %, enquanto em Uganda e no Peru (295) os percentuais foram mais elevados - 36% e 46%, respectivamente. Nos Estados Unidos e na França a frequência nesta faixa etária é cerca de 10% (152, 222, 322).

No Brasil existe uma incidência relativamente alta da doença de Hodgkin em crianças. Este achado é referido em vários Estados brasileiros (181).

A relação masculino/feminino é de 1,73, discretamente superior a de alguns países da Europa (13, 23, 238, 312) e dos Estados Unidos (89) e sensivelmente inferior a referida na Índia, onde varia de 3,4 a 6,9 (70). Não houve diferença em relação a outras regiões do Brasil (36, 183).

Existem dificuldades de discussão no nosso meio em relação à variável raça, principalmente devido a grande miscigenação. A cor, que foi o único elemento racial considerado neste trabalho, é uma informação que envolve avaliações pessoais subjetivas e, portanto, pouco precisa. Por outro lado, os dados da literatura a este respeito não são conclusivos (283).

A investigação do risco ocupacional nos nossos pacientes (tabela V) é pouco elucidativa, considerando que os grupos profissionais de maior incidência - doméstica, 25,3%, agricultor, 21,6% e estudante, 21,1% - representam respectivamente, a principal função exercida pela mulher no nosso meio, o contingente masculino adulto oriundo do interior do Estado e o elevado percentual de pacientes abaixo de 15 anos em idade escolar.

A literatura relata um maior risco da doença de Hodgkin entre indivíduos que trabalham com madeira (201), bem como entre manuseadores de produtos químicos (220). A observação, na nossa casuística, de 3 pacientes farmacêuticos (1,5%) merece registro, embora não tenhamos elementos para avaliação deste dado.

Houve um predomínio (60,3%) dos pacientes procedentes do interior do Estado (tabela VI). Em relação à distribuição da procedência dentro do Estado do Ceará (tabela VII, figura 5) observamos que apenas uma das microregiões situada à Oeste não enviou casos de doença de Hodgkin. O número de pacientes de cada cidade em relação à população revelou um índice muito variável, que mesmo sem valor epidemiológico, mostra uma certa predominância da doença em algumas áreas, fato que poderá eventualmente merecer atenções.

Não houve diferença quanto à variável estado civil (tabela IX). Investigação do "estado marital" tem sido considerado nas perspectivas de fatores transmissíveis na etiologia da doença de Hodgkin, embora sem subsídios significativos (23,76, 194).

A importância do conhecimento dos tipos histológicos da doença de Hodgkin na definição de padrões epidemiológicos,

tem propiciado investigações deste critério nos diferentes países (56, 57, 58, 70, 104, 183, 303).

No presente estudo encontramos uma nítida predominância do padrão celularidade mista (48,1%), proporção semelhante dos tipos esclerose nodular (21,7%) e depleção linfocitária (20,2%) e menor percentual de predominância linfocitária (6,2%). Em 3,8% dos casos a revisão histológica mostrou resultado inconclusivo (tabela X). Em valores percentuais, os nossos dados se assemelham aos de autores brasileiros do sul do país (59, 154, 183), diferindo, entretanto, dos referidos em Recife (36) (tabela LI). Dois terços dos nossos casos apresentam tipos histológicos de pior prognóstico.

O padrão celularidade mista foi também observado com maior freqüência em alguns países da América Latina (57) e na Índia (70), enquanto que nos Estados Unidos (58) e na Finlândia (104) houve um predomínio da forma de esclerose nodular. A França mostrou o maior percentual de predominância linfocitária (tabela LII).

Uma visão global destas primeiras variáveis analisadas revela que a nossa casuística possui os parâmetros da doença de Hodgkin descritos para regiões tropicais em desenvolvimento como sejam: alto percentual em crianças, elevada relação masculino/feminino e o predomínio dos tipos histológicos de pior prognóstico (56).

Os achados epidemiológicos se prestam para discussão sobre a influência da relação hospedeiro/ambiente no desenvolvimento de certas características da doença de Hodgkin. Aven-tam-se hipóteses sobre o possível papel das condições de má nutrição e/ou de exposição freqüente a agentes infecto-contagiosos, como fatores agravantes da deficiência imunológica destes pacientes ou na elaboração de uma resposta anormal linfoproliferativa. Todavia, apesar do grande volume de pesquisas desenvolvidas, o assunto continua a exigir estudo para se chegar a conclusões definitivas.

Tabela LI

Distribuição comparativa dos tipos histológicos da
doença de Hodgkin em diferentes Estados do Brasil.

AUTORES Nº de casos TIPOS HISTOLÓGICOS	Machado (183) (São Paulo) - 141 -	Kirchoff (154) (São Paulo) - 70 -	Costa (59) (Curitiba) - 121 -	Carvalho (36) (Recife) - 118 -	Presente estudo (Ceará) - 124 -
	%	%	%	%	%
Predominância linfocitária	14,9	25,7	3,9	33,9	6,4
Esclerose nodular	24,8	21,4	14,2	27,3	22,6
Célularidade mista	50,3	40,0	62,2	24,6	50,0
Depleção linfocitária	9,9	12,8	19,7	15,2	21,0

Obs.: na presente estatística não consideramos os resultados histológicos "inconclusivos".

Tabela LII

Distribuição comparativa dos tipos histológicos da doença de Hodgkin em diferentes países

TIPOS HISTOLÓGICOS	AUTORES	Correa (58)	Franssila (104)	Teillet (303)	Dawar (70)	Correa (57)	Correa (57)	Presente
	Nº de casos %	Connecticut (EEUU) 367 %	Finlândia 186 %	França 302 %	Índia 108 %	Bogotá (Colombia) 200 %	Buenos Aires (Argentina) 501 %	estudo Ceará (Brasil) 124 %
Predominância linfocitária		13,4	12,9	26,5	16,7	20,5	21,0	6,4
Esclerose nodular		43,0	64,0	30,8	8,3	14,0	21,4	22,6
Celularidade mista		31,9	15,6	32,5	50,0	53,0	46,5	50,0
Depleção linfocitária		11,7	7,5	10,2	25,0	12,5	11,2	21,0

Na presente análise o estágio clínico II foi o mais freqüente, representando 37,7% dos casos, seguido dos estágios III e I com 23,7% e 20,6% respectivamente; 18% dos nossos pacientes chegaram para diagnóstico com doença disseminada. A forma clínica da doença localizada (estágios I e II₂), considerada de melhor prognóstico (238), representou 40,7% dos enfermos (tabela XIII) e os estágios avançados, III e IV, 41,7%. Cumpre ressaltar que dos 30 pacientes classificados no estágio I (tabela XIV), 18 (60%) apresentavam doença com extensão: cervical alto e cervical baixo unilateral. Assim, somente 12 casos (40%) no estágio I procuraram o Hospital em fase precoce da doença, na qual poderiam ter maiores chances de cura.

Elevado percentual de casos em estágios clínicos avançados (III e IV) também foi referido em São Paulo - 74,6% (52) e Rio de Janeiro - 63,3% (213). Nestes centros adiantados do país esperar-se-ia que as condições mais fáceis de atendimento médico reduzisse o percentual das formas avançadas, o que aparentemente não ocorreu.

A principal sede de localização aparente da doença de Hodgkin (tabela XII) foi a cervical alta (53,7%) sem diferença de localização direita ou esquerda. A forma inicial cervical baixa foi encontrada em 26,3% dos casos, a axilar em 8,2%, a inguinal 7,2%, a abdominal em 3,1%, mediastino 1% e extranodal - 1%, concordantes com alguns dados da literatura brasileira (52, 183, 213).

Andrieu e colaboradores (13) encontraram alto percentual de comprometimento cervical baixo - 69,3% contra 18,2% de cervical alto. As formas iniciais axilares foram menos freqüentes, em torno de 6%.

Um problema atual no estudo das formas de extensão loco-regional da doença de Hodgkin é comprovar se o primeiro gânglio aparente representaria, de fato, a localização inicial da doença. Nos casos com início cervical alto parece não existir dúvida de que aquela região representa o ponto de partida do processo hodgkiniano, com extensão secundária para as fossas supra-claviculares e, provavelmente, nunca para o mediastino. Por outro lado, o comprometimento cervical baixo, com gran

de freqüência associado a presença de gânglios aumentados no mediastino, parece representar uma forma de extensão da doença intratorácica (238). Andrieu e colaboradores (13) de 230 pacientes com doença cervical baixa e mediastino examinaram, em 39 casos, uma radiografia de torax realizada dentro dos 18 meses que precederam ao aparecimento do primeiro gânglio cervical baixo. Em 38 deles, foi possível constatar a presença de comprometimento mediastinal, anterior ao primeiro gânglio clinicamente identificável.

Na nossa casuística, de 40 pacientes (29 do estágio II e 11 do estágio III) com comprometimento do mediastino, 36 apresentaram gânglio cervical baixo como localização inicial aparente (tabelas XIV e XV) e em quatro casos o primeiro gânglio referido era de localização cervical alta, o que é possível corresponder a erro de informação.

Corroborando essas idéias registramos um caso de doença de Hodgkin no estágio II que compareceu a primeira consulta com gânglio cervical baixo esquerdo, 18 meses após haver sido dispensado do Serviço Militar por apresentar radiografia do torax anormal. Análise posterior dos documentos radiográficos iniciais evidenciou que se tratava de gânglios mediastinais aumentados.

As formas axilares iniciais podem representar localizações isoladas da doença e em certos casos, extensão periférica de um processo mediastinal.

Em resumo, sabendo que as formas mediastinais são inicialmente pouco sintomáticas, é mandatório um estudo radiológico torácico criterioso, mesmo nas formas aparentemente localizadas e superficiais da doença de Hodgkin.

A variação do tempo de doença mostra que a maioria dos pacientes (60,2%) foi diagnosticada com mais de seis meses do aparecimento dos primeiros sintomas, o que poderia, em parte, explicar o número de pacientes em estágio clínico mais avançado da doença (tabela XI). Por outro lado, considerando que 94,3% dos casos apresentaram doença inicial com gânglios periféricos aumentados, devem existir explicações outras, que não a pobre-

za de sintomas, para justificar a grande demora no diagnóstico. Cintra e Lins (52) em São Paulo, encontraram valores semelhantes aos nossos, em casos atendidos no Instituto Central - Hospital A.C. Camargo. Santos Silva (275) no Rio de Janeiro, imputou responsabilidade ao doente pela demora no tratamento em 25% dos casos, definida como "levar mais de três meses a partir da data do primeiro sintoma para procurar o médico" e em 46% dos casos a responsabilidade foi atribuída ao próprio médico.

A presença dos sintomas constitucionais (grupo B) foi referida em 71,0% dos nossos pacientes (tabela XX). O emagrecimento foi o sintoma mais freqüente, quer isolado (24 pacientes) ou em conjunto com outros sintomas (90 pacientes) (tabela XVIII e XIX). É possível que a deficiência alimentar, principalmente na zona rural, seja fator contribuinte na considerável perda de peso observada nestes pacientes.

A febre que é comumente referida como o sintoma mais freqüente (213, 301) foi observada em 53,7% dos casos. Cumpre ressaltar que dos sintomas constitucionais foi o de aparecimento mais precoce, encontrado em 7,7% dos casos antes da identificação de gânglios clinicamente palpáveis (tabela XXI). Este elemento é de grande interesse clínico, principalmente nas avaliações de pacientes com febre de origem desconhecida.

O prurido foi o segundo sintoma mais precoce e o de diagnóstico mais difícil quando isolado. O prurido, considerado de ocorrência excepcional em crianças (322), na nossa casuística também só foi referido em adultos.

As avaliações laboratoriais permitiram em 99 casos classificá-los nos subgrupos a e b (tabela XXII). Destes, 80,8% apresentavam alterações dos critérios biológicos de atividade evolutiva da doença. É possível que este alto percentual represente uma amostra viciada, uma vez que, dentro das nossas restrições econômico-financeiras, haveria uma tendência a melhor avaliação laboratorial dos pacientes com quadros clínicos mais avançados. A elaboração de protocolos rigorosos tenderão minimizar estes erros.

A linfografia, reconhecida como valioso método na exploração da doença de Hodgkin infradiafragmática (300), permite o estudo das cadeias ganglionares retroperitoniais, ilíacas e lombares (301). Os inconvenientes e riscos do método são limitados, exigindo, todavia, manuseio técnico aprimorado e sobretudo treinamento de interpretação para reconhecer as insuficiências dos resultados. Quando realizada antes do tratamento permite avaliar a importância do comprometimento abdominal e acompanhar a evolução da doença (301).

No nosso serviço, a linfografia foi praticada em número insuficiente de casos para permitir uma análise conclusiva (tabela XXIII). Em um paciente (do total de 5) o resultado deste exame modificou o estágio clínico de II para III, em um outro caso confirmou a presença de doença infradiafragmática e nos 3 casos restantes (I e II) foi normal.

A laparotomia com esplenectomia foi introduzida na prática médica a partir de 1960, com o objetivo de um melhor conhecimento topográfico da doença de Hodgkin (112) e desde então o procedimento tem sido amplamente usado (26, 113, 142, 222, 247, 333) e amplamente discutido (68, 130, 255, 299, 300, 302, 321).

A identificação da elevada frequência de comprometimento esplênico (23 a 32% dos casos) suscitou diferentes abordagens: a equipe de Kaplan (145, 147) sistematizou a esplenectomia como método diagnóstico de extensão do processo e despistagem de focos ocultos intra-abdominais. Por outro lado, Teillet e colaboradores (302, 305), admitindo a disseminação hematogênica preconizaram um estudo protocolado incluindo poliquimioterapia inicial seguido de laparotomia com esplenectomia. Este procedimento (que será discutido em seguida) permitia avaliar a eficácia da poliquimioterapia precoce sobre a esterilização de focos ocultos hodgkinianos ganglionares e esplênicos.

Ao lado das informações obtidas com este tipo de exploração, deve-se ter em conta os inconvenientes do método. Dentre estes podem ser assinalados o risco de oclusão intestinal ligados aos efeitos da cirurgia abdominal e da radioterapia (301) e sobretudo os inconvenientes da esplenectomia. É fre-

qüente a ocorrência de infecções graves em indivíduos esplenectomizados e submetidos a terapêuticas imunossupressivas (157, 255, 333) exigindo excessivo critério na indicação deste método de avaliação.

Koziner (17) afirma que, atualmente, "existem somente duas indicações específicas para laparotomia com esplenectomia na doença de Hodgkin. A primeira aplica-se ao caso de uma população que está sendo estudada sob o ponto de vista de um novo programa terapêutico experimental. A segunda indicação, que tem a ver com a prática médica, pode ser assim enunciada: a laparotomia com esplenectomia somente deve ser indicada quando o seu procedimento possa trazer subsídios que modifiquem inteiramente o plano de tratamento do paciente."

Na nossa casuística 21 pacientes foram laparotomizados. Em 2 pacientes (9,5%) este procedimento modificou o estadiamento clínico anterior (tabela XXIV), sem todavia trazer alteração ao plano de tratamento pois ambos foram submetidos à associação poliquimioterapia e cobaltoterapia. Dois pacientes apresentaram quadro infeccioso grave, um foi acometido de meningite durante o tratamento e outro faleceu por septicemia, com doença em atividade.

A laparotomia com esplenectomia não é de uso corrente no nosso serviço uma vez que optamos pela conduta terapêutica de poliquimioterapia inicial, com finalidade de esterilizar microfocos ocultos, seguido da cobaltoterapia. Este procedimento evitaria o manuseio cirúrgico do doente, particularmente a remoção do baço, com seus sérios inconvenientes.

É comum a descrição da doença de Hodgkin em associação com doença autoimune. A anemia hemolítica, com prova de Coombs positiva, é considerada como integrante do quadro clínico da doença (102). Trabalhos recentes referem a associação deste linfoma com a púrpura trombocitopênica idiopática, polimiosite, esclerodermia (151) e artrite reumatoide (131). Por outro lado, não é rara a ocorrência simultânea com linfoma cutâneo primário que envolve o linfócito T (timo dependente) - micose fungoide e síndrome de Sèzary (44).

Fatores constitucionais predisponentes tem sido postulados para explicar esta associação. É possível que a proliferação desordenada de uma população de linfócitos T, como na mi cose fungóide e na síndrome de Sêzary, possa direta ou indiretamente determinar uma depleção no sistema imunitário favorecendo o desenvolvimento da doença de Hodgkin (44).

Estudos epidemiológicos sobre lupus eritematoso disse minado no nosso meio mostrou ser freqüente a existência de casos de leucemias e linfomas em seus familiares. Estes dados levantam discussão na teoria genética e/ou influências ambientais envolvidas na patogenia deste grupo de doenças (tabela LIII) (337).

Registramos no nosso estudo, seis pacientes com anemia hemolítica autoimune, três com lupus eritematoso disse minado e um com síndrome de Sêzary.

As alterações da imunidade associada aos efeitos immunossupressivos da radioterapia e/ou quimioterapia seriam ainda os responsáveis pela freqüência de quadros infecciosos registrados como herpes zoster e tuberculose pulmonar (3 casos).

Em 12 casos (6,1%) houve aparecimento de herpes zoster, sendo um de evolução fatal: Santos Silva (270, 272) numa série de 520 casos de linfomas observou ser a doença de Hodgkin a que mais apresentava comprometimento neurológico. Em 3% (16 casos) houve aparecimento de herpes zoster, freqüência maior do que na população geral (0,3%). Em ampla revisão do assunto, este autor explica não ser diferente a patogênese do herpes zoster que surge nos pacientes linfomatosos da do herpes zoster habitual. O doente hodgkiniano ficaria "mais suscetível à ação do vírus, provavelmente, por ser portador de depósito, ou de microdepósito, em um, ou vários pontos da porção aferente do arco reflexo". A ação do linfoma seria apenas traumática, "do mesmo tipo da ação que pode nesse sentido ser exercida pelas irradiações".

Tabela LIII

Leucemia e linfomas nos familiares de pacientes com lupus eritematoso sistêmico (90 famílias)

HCUFC - IHPC - 1960/1979

PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO DISSEMINADO	LEUCEMIA E LINFOMAS ENTRE FAMILIARES COM PARENTESCO
1 - L. B. G.	- Leucemia linfoide crônica (pai) - Leucemia mieloide aguda (cunhada)
2 - M. A. C.	- Leucemia linfoide aguda (prima 3º grau)
3 - D. V.	- Leucemia linfoide aguda (sobrinho)
4 - M.R.B.	- Doença de Hodgkin (prima 1º grau) - Leucemia linfoide crônica (tio)
5 - E. F. A.	- Leucemia mieloide aguda (primo 2º grau) - Linfossarcoma (primo 2º grau)
6 - M. P. G.	- Leucemia linfoide crônica (tio)
7 - N. B. P.	- Leucemia linfoide aguda (primo 1º grau) - Leucemia linfoide crônica (prima 3º grau)
8 - M. D. A.	- Doença de Hodgkin (primo 1º grau)
9 - J. D. G. P.	- Leucemia mieloide aguda (mãe) - Doença de Hodgkin (sobrinho)
10 - Z. M. V. B.	- Linfossarcoma (prima 1º grau)
11 - V. M. F.	- Leucemia linfoide crônica (primo 3º grau) - linfossarcoma (primo 3º grau)
12 - M. O. P. A.	- Doença de Hodgkin (prima 1º grau)
13 - E. R. S.	- Leucemia mieloide aguda (mãe)
14 - E. O. Q.	- Leucemia (tio)
15 - A. L. F. P.	- Leucemia (primo 1º grau)

A diversidade de esquemas terapêuticos empregados nos nossos pacientes deveu-se não só a evolução dos conceitos neste setor ao longo de 20 anos, bem como às dificuldades locais de manutenção de esquemas programados. A observação das tabelas XXV e XXVI mostra com clareza a mudança de conduta em relação ao período de tempo estudado. Deste modo, não nos propomos neste trabalho, a analisar grupos de pacientes por tipo de tratamento empregado.

Avaliação mais interessante é a do tipo de resposta ao primeiro tratamento (tabela XXVII). De 182 pacientes tratados, 41,3% entraram em remissão completa, cifra esta inferior à referida nos grandes centros (147, 307, 336). Entretanto, vale ressaltar que no presente estudo foram computados todos os pacientes independentes de estagiamento clínico da doença e esquema terapêutico empregado.

É possível que o alto percentual de remissão incompleta (40,6%) não seja devido exclusivamente a fatores inerentes a própria doença. Acreditamos na existência de um agravante sócio-cultural. Os pacientes procedentes do interior do Estado, com freqüência fazem o tratamento de maneira irregular, muitos consideram a redução inicial da hipertrofia ganglionar e o desaparecimento dos sintomas constitucionais, como "cura" da doença. Deste modo tornam-se displicentes com o seguimento da terapêutica instituída e, por vezes, a abandonam (8,2%).

A ausência de resposta ao tratamento foi observada em 28 pacientes (15,4%) sendo que 10 deles abandonaram o hospital em face do insucesso à terapêutica (tabela XXIII). Os 18 restantes vieram a falecer em franca atividade da doença. O Professor Jean Bernard solicita especial atenção para as formas de evolução maligna. Algumas vezes elas seriam explicadas por erro de diagnóstico ou por erros da terapêutica inicial.

Uma vez descartadas estas possibilidades, as formas subagudas existem e devem ser estudadas. Afirma: "este estudo se esforçará, por um lado, de reconhecer os papéis eventuais de lesões anômicas especiais, de insuficiência imunitária, de formas inéditas de extensão, por outra parte em organizar novas tentativas terapêuticas". Estas observações são de grande im-

portância ao procurarmos justificar o insucesso do tratamento nos estágios menos avançados da doença - 8 dos nossos doentes que não responderam eram classificados como I e II (tabela XLIX).

. . .

Dos 75 enfermos que entraram em remissão completa após o primeiro tratamento, em 24 foi possível identificar a localização da recidiva (tabela XXVIII). Analisando algumas características daqueles que recidivaram (tabelas XXIX e XXX) verificamos:

- não houve diferença na incidência das recidivas em função do sexo e da idade;
- o tipo histológico não exerceu influência nos casos em análise;
- as recidivas incidiram em todos os estágios clínicos, com exceção do estágio IV no qual não foi registrado nenhuma remissão completa;
- a presença de sintomas constitucionais (pacientes B), critério de importância nas avaliações de manutenção das respostas ao tratamento, no nosso estudo não exerceu papel relevante;
- a análise dos critérios biológicos ficou prejudicada pela não constância na realização dos exames laboratoriais;
- observamos que 62,7% (15/24) das recidivas ocorreram dentro dos dois primeiros anos após o fim do tratamento, não havendo, entretanto, influência deste período de tempo sobre o local de reaparecimento da doença;
- todos os pacientes que tiveram recidiva conhecida haviam sido tratados por irradiação (22 casos) ou pela associação roentgterapia-monoquimioterapia (2 casos).

Andrieu e colaboradores (13) estudando uma população de 541 pacientes da doença de Hodgkin nos estágios clínicos I e II encontraram 76 recidivas (14,0%). Constataram maior frequên

cia de recidiva nos portadores dos tipos histológicos celulari
dade mista e depleção linfocitária, nos pacientes do sexo femi
nino, no grupo Bb e naqueles tratados por irradiação e monoqui
mioterapia.

Sõmente 2 tipos de recidivas são passíveis de análise no presente estudo:

1) "in situ" e em bordo de campo irradiado (15/24) - foi a lo-
calização mais frequente (62,7%). Este tipo de recidiva é bem conhecida nos grupos de doentes tratados apenas por irradiação (125, 146, 218) ou por irradiação e monoquimioterapia (238);

2) infradiafragmática - ocorreu em 25% dos casos, todos com do-
ença inicial de localização cervical alta. Segundo vários au-
tores (142, 234, 247) este tipo de recidiva varia em torno de 20 a 40%. A explicação do mecanismo desta forma de expansão tem sido objeto de controvérsias. Alguns (145) admitem a inva-
são dos gânglios lombo-aórticos e baço por via linfática retró-
grada a partir de gânglios patológicos supradiafragmáticos, enquanto outros (305) aceitam a disseminação da doença por via sanguínea com comprometimento inicial esplênico e daí, por via linfática, aos gânglios lombo-aórticos.

A laparotomia com esplenectomia foi o grande avanço na elucidação deste problema, permitindo não sômente um melhor co-
nhecimento topográfico da doença (112, 113), como também forne-
cendo elementos para explicar a origem das recidivas abdomi-
nais (321).

Guiados pela hipótese do comprometimento esplênico por via sanguínea, Weisberger e colaboradores (321, 334) ensaiaram o uso da quimioterapia precoce visando uma tríplice ação: "es-
terilização das localizações esplênicas iniciais habitualmente de pequeno volume; esterilização de outros focos ocultos gan-
glionares ou viscerais; redução do volume tumoral, facilitando o trabalho do radioterapeuta".

Trabalhos posteriores mostraram a superioridade das as-
sociações quimioterapia - radioterapia nos estágios I e II (74, 125, 130, 158, 160, 166, 261, 334), traduzida por acentua-
da redução nas recidivas infradiafragmáticas. Nos estágios III

e IV, observou-se um considerável aumento e manutenção dos índices de remissão completa (75).

Acreditamos, diante desta análise das nossas recidivas, que uma terapêutica associada de poliquimioterapia e cobaltoterapia houvesse modificado a evolução dos nossos pacientes particularmente naqueles classificados nos estágios I e II.

Uma revisão, em separado, dos doentes incluídos no atual protocolo de tratamento (anexo 2) está programada num futuro próximo, quando esperamos poder estabelecer estudo comparativo entre grupos de doentes tratados por cobaltoterapia ou pela associação quimioterapia e cobaltoterapia.

. . .

A tabela XXXI nos mostra que 27,8% dos nossos doentes foram perdidos no rastreo. Este dado representa, em parte, a dificuldade no acompanhamento dos casos provenientes do interior do Estado e de Estados vizinhos. Cinquenta e cinco pacientes (28,4%) estão vivos, em seguimento clínico e 85 (43,8%) faleceram, sendo 80 deles com sinais de atividade da doença.

A sobrevida média dos 194 pacientes foi de 26 meses. Este valor é semelhante ao encontrado por Minot e Isaacs em 1926 em um grupo não tratado (204), por Milder e Jamra em 1962 em pacientes tratados com radioterapia e citotóxicos (200) e ligeiramente superior ao relatado por Neves em 1970 (213), também tratados com radioterapia e/ou quimioterapia.

A curva atuarial de sobrevida global (figura 13) na nossa casuística foi de 35,1% à 5 anos e 28% à 10 anos. As formas de tratamento tem modificado sensivelmente o aspecto da evolução fatal da doença de Hodgkin. Assim, Peters em 1966 (233) mostrava para os estágios I, II e III A e B, tratados por irradiação, uma sobrevida de 40% à 5 anos e 30% à 10 anos, pouco diferindo da encontrada em nosso estudo. Jacquillat e colaboradores (336) utilizando poliquimioterapia e irradiação referem uma probabilidade de sobrevida de 72% à 4 anos, em platô até o 8º ano. Recentemente, De Vita e colaboradores (75), avaliaram 198 pacientes nos estágios III e IV, que foram subme

tidos ao esquema MOPP e irradiação, mostraram que 80% dos casos entraram em remissão completa e 68% mantinham esta remissão há 10 anos. Prosnitz (247), em pacientes com estágios III e IV também submetidos à quimioterapia e irradiação relataram uma sobrevida global de 70% à 5 anos.

Os nossos resultados, nos estágios II e III, apresentaram a mesma probabilidade de sobrevida à 5 anos, 42,3%. Ao lado da impossibilidade de avaliação por forma de tratamento, devem ser consideradas as limitações do estagiamento clínico para o estágio II e é possível, que uma parte deles tivesse extensão da doença não detectável ao exame comum. Somente após outubro de 1978, passamos a utilizar sistematicamente uma conduta terapêutica objetivando a esterilização precoce das micrometástases abdominais. Na impossibilidade de proceder ao inventário abdominal esta conduta visava beneficiar aqueles pacientes.

A presença de sintomas constitucionais tem sido amplamente investigada nas avaliações de sobrevida dos pacientes hodgkinianos.

A literatura mostra, para o estágio clínico I A, cifras de remissão completa de 100%, probabilidade de sobrevida à 10 anos superior à 90% (125, 146, 238, 334). Para o estágio II A a sobrevida global fica em torno de 93%, caindo a probabilidade para 86% à 5 anos no estágio II B. Os estágios III A e III B apresentam praticamente os mesmos resultados, em torno de 80-82% (125).

Registramos, na nossa análise, para o estágio I A a probabilidade de 70,9% à 5 anos, caindo este percentual atuarial para 32,4% no estágio I B (figura 14).

Nos estágios II A e II B (figura 15) houve uma superposição de valores, possivelmente pelas razões já explicadas acima ou ainda pelo número não muito elevado de pacientes analisados.

A curva global (figura 16) dos pacientes que entraram em remissão completa (estágios I, II e III) mostrou a melhor

probabilidade de sobrevida - 75,2% à 5 anos com sobrevida sem recidiva de 72,2%. Estes resultados, embora inferiores aos da literatura (75, 336), sugerem que, do ponto de vista clínico, devem ser adotadas medidas que visem, fundamentalmente, a remissão completa inicial.

Vários problemas, não médicos, tem influenciado a nossa conduta frente aos pacientes hodgkinianos. As dificuldades de manutenção dos esquemas terapêuticos adequados são, em parte, responsáveis pelo elevado número de remissão incompletas, mesmo nos estágios I e II. Este aspecto é de grande importância, uma vez que, no presente momento, dependendo das estratégias de tratamento, acredita-se que os longos períodos de remissão significam cura da doença de Hodgkin (87, 106).

2. Discussão das relações entre algumas variáveis

2.1 - Estudo comparativo entre grupos etários

A idade tem sido um dos elementos mais estudados na análise da doença de Hodgkin. A partir da elaboração das curvas de incidência da doença, das definições dos tipos epidemiológicos nas diversas áreas geográficas, até às hipóteses da natureza etiológica da enfermidade, a idade tem representado o elemento comum básico que apoia estas discussões.

A doença de Hodgkin é considerada rara em crianças e excepcional abaixo dos 3 anos (304, 322). Entretanto, em alguns países, é verificado alta freqüência desta enfermidade na população infantil (19,70). No Brasil foi relatado um percentual de 9,2% de doença de Hodgkin entre todos os processos malignos da criança, enquanto na Inglaterra este valor é de 2,5 a 3,0% (191). Na África, todavia, o linfoma de Burkitt é o tumor mais freqüente no grupo pediátrico, representando em algumas áreas, cerca de 50% de todas as neoplasias malignas na criança (46, 47).

No presente trabalho, para estudo comparativo, dividimos nossos pacientes em dois grupos: um com idade igual ou inferior a 15 anos e outro com idade superior a 15 anos. O primeiro grupo, representa 23,7% dos casos. Uma maior frequência pode ser observada aos 6 e aos 15 anos (figura 17), sendo este primeiro pico referido por vários autores brasileiros (47,184, 191).

Houve predomínio significativo da população masculina no primeiro grupo ($P < 0,05$), com relação M/F de 4,1:1 (tabela XXXII), comparável a outras estatísticas (46, 140, 184, 290). Na Noruega (23), a incidência é a mesma em ambos os sexos, abaixo dos 15 anos.

A maior proporção de crianças, principalmente do sexo masculino, entre os pacientes procedentes de zona rural, referida por alguns pesquisadores (23) não foi observada nos nossos estudos comparativos (tabela XXXIII).

Não encontramos diferença significativa ($P > 0,05$) nos dois grupos etários em relação aos diversos tipos histológicos (tabela XXXIV).

Quando comparamos o tipo depleção linfocitária em relação aos demais, houve um predomínio daquela forma histológica no grupo etário acima de 15 anos, com diferença significativa ($P < 0,05$). A observação é concordante com os achados da literatura (tabela XXXV). Na tabela LIV apresentamos um quadro comparativo dos tipos histológicos da doença de Hodgkin na criança, em estatísticas nacionais e estrangeiras.

. . .

A localização inicial da doença não mostrou diferença significativa em relação aos grupos etários estudados (tabela XXXVI). As características de localização inicial em relação ao sexo e idade foram bem exploradas por Andrieu e colaboradores (13) em recente publicação. Estes autores mostraram o predomínio da forma cervical alta em crianças e adultos jovens do sexo masculino, da mediastinal nas mulheres jovens e, por

Tabela LIV

Distribuição comparativa dos tipos histológicos da
doença de Hodgkin em crianças em diferentes países.

AUTORES Nº de doentes e % TIPOS HISTOLÓGICOS	Lanzkowsky(167) EEUU 25	Teillet (303) França 56	Chaves (46) Paraíba Brasil 18	Costa (59) Paraná Brasil 29	Presente estudo Ceará Brasil 33
	%	%	%	%	%
Predominância linfocitária	8,0	21,5	22,2	13,8	9,1
Esclerose nodular	48,0	12,5	16,6	20,7	18,1
Celularidade mista	44,0	53,5	52,6	62,1	63,7
Depleção linfocitária	0,0	12,5	5,6	3,4	9,1

fim, da forma inguinal atingindo quase que exclusivamente o sexo masculino a partir dos 30 anos. Estes achados, segundo os autores, favorecem a hipótese de um ponto de partida unicêntrico da doença, segundo o sexo e a idade, e pretendem aprofundar suas pesquisas no sentido de especular sobre fatores etiológicos genéticos e/ou ambientais ligados ao local de comprometimento inicial da doença.

Outras variáveis comparadas aos grupos etários no presente estudo, como sejam, estágios clínicos (tabela XXXVII), sintomas constitucionais (tabela XXXVIII), critérios biológicos (tabela XXXIX) e resposta ao primeiro tratamento (tabela XL), não apresentaram diferença significativa ($P > 0,05$).

2.2 - Relações de dependência entre algumas variáveis

Importantes correlações anatomo-clínicas tem sido discutidas na literatura em relação à variável tipo histológico. A forma de esclerose nodular seria encontrada sobretudo nas localizações intratorácicas, representando, possivelmente, uma expressão regional da doença (84) e mais freqüente nas mulheres (301). Em relação aos estágios clínicos haveria uma nítida freqüência dos tipos predominância linfocitária e esclerose nodular nos estágios I e II, enquanto nos estágios avançados seriam mais comuns os tipos celularidade mista e depleção linfocitária (301); nas formas abdominais com comprometimento esplênico seriam encontrados, com maior freqüência o tipo celularidade mista e com menor freqüência predominância linfocitária (84).

O valor prognóstico do tipo histológico poderia ser traduzido pelo estudo da sobrevivência dos pacientes que varia em ordem decrescente, da forma histológica predominância à depleção linfocitária.

Trabalhos mais recentes tem mostrado relação do tipo histológico com o padrão HL-A (126), com a resposta às provas de imunidade tardia (329) e com a resposta aos tratamentos quimioterápicos (75).

Na presente casuística foram verificadas as possíveis dependências entre o tipo histológico e as variáveis sexo, localização do primeiro gânglio, estágios clínicos e resposta ao primeiro tratamento (tabelas XLI a XLIV). Em nenhum caso foi observada associação entre estas variáveis ($P > 0,05$). É possível que análises estatísticas mais pormenorizadas, numa população de enfermos numericamente mais significativa, mostrem dependências nestas associações. Por outro lado, esta menor dependência observada em relação ao tipo histológico, pode ser devida à maior concentração de doentes em um único tipo - célula laridade mista - que corresponde a quase metade da população estudada (tabela XLI).

A presença dos sintomas emagrecimento, febre, prurido e sudorese noturna num paciente de doença de Hodgkin é considerada como fator agravante (265). Quando relacionada aos estágios clínicos verificamos maior frequência de pacientes B nas formas mais disseminadas da doença ($P < 0,05$) (tabela XLV). Este fato explica, em parte, o pior prognóstico, com baixa probabilidade de melhor sobrevida nos pacientes em estágios III e IV.

A presença de alterações dos critérios biológicos (pacientes b) foi nitidamente predominante no grupo avaliado, mas sem dependência do estágio clínico e sob este aspecto alguns pontos merecem discussão. Com este resultado fica afastada a nossa sugestão anterior de "amostra viciada" (tabela XLVI) para explicar o maior percentual de pacientes b. Por outro lado, nas formas localizadas, as alterações laboratoriais podem estar ligadas à extensão e/ou à importância do volume tumoral (238). Uma revisão da tabela XIV permite observar que, mesmo no estágio I, 45% dos pacientes tem importante volume tumoral, o que poderia explicar o aparecimento destas alterações laboratoriais mesmo a partir das formas localizadas.

Finalmente, quando correlacionamos sintomas constitucionais e critérios biológicos identificamos a grande frequência das formas Bb ($P < 0,05$).

O local de aparecimento inicial da doença não influenciou a resposta ao tratamento (tabela XLVIII). Cumpre registrar que as formas iniciais de prognóstico mais reservado (inguinal e abdominal) apareceram em número reduzido.

Todavia, a resposta ao tratamento apresentou dependência significativa ($P < 0,05$) em relação ao estágio clínico, mostrando que se observa melhores resultados nas formas mais localizadas da doença (tabela XLIX).

No estágio IV (35 pacientes) não ocorreu nenhuma remissão completa (tabela XLIX).

A partir de 1964 a adoção de esquemas poliquimioterápicos tem modificado, sobremaneira, a evolução dos pacientes em estágio avançado da doença de Hodgkin. Trabalhos recentes tem demonstrado resultados, altamente animadores, sugerindo inclusive a possibilidade de cura (75, 100).

Tem sido referido, pelos autores que consideram os critérios biológicos na avaliação dos pacientes com doença de Hodgkin, uma maior incidência de recidiva naqueles a enfêrmos do subgrupo b, sendo utilizado como elemento de prognóstico e mesmo como sinal precoce de detecção de recidiva, principalmente esplênica (238, 303).

A resposta ao tratamento também sofreu dependência da presença de alterações biológicas ($P < 0,05$). Todos os pacientes que tiveram insucesso no tratamento pertenciam ao subgrupo b (tabela L).

VII - CONCLUSÕES

Os dados obtidos do Registro do Câncer do Ceará, no período de 1974-1978, permitiram as seguintes conclusões:

- 1) A incidência anual da doença de Hodgkin em Fortaleza é de 2:100.000 habitantes para o sexo masculino e de 1,6:100.000 habitantes para o sexo feminino.
- 2) A relação masculino/feminino é de 1,53.
- 3) A curva etária revela alta incidência em crianças, um pico entre os 25-30 anos, outro aos 55 anos e uma linha ascendente acima dos 65 anos.
- 4) O perfil epidemiológico, de acordo com a idade, sugere um padrão tipo II.

. . .

Os dados obtidos dos pacientes acompanhados no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará e Instituto de Hematologia e Patologia do Ceará, no período de 1957-1980, permitiram as conclusões que se seguem:

- 1) Em relação aos dados de identificação observamos:

- alto percentual da doença de Hodgkin em crianças e adultos jovens até a faixa dos 30 anos e nova ascensão na frequência acima dos 65 anos;

- a idade média de 31 anos;

- a relação masculino/feminino de 1,73;

- percentual semelhante entre brancos e pardos, solteiros e casados;

- quanto à profissão, os 3 grupos de maior contingente de enfermos foram: domésticas, agricultores e estudantes, explica

dos, respectivamente, pela principal função da mulher no nosso meio, população masculina procedente do interior do Estado e freqüência elevada em jovens na idade escolar;

- 60,3% dos enfermos procediam do interior do Estado.

2) A revisão do material histológico efetuada em 129 pacientes, segundo a classificação de Rye, mostrou os seguintes resultados: predominância linfocitária, 6,2%; esclerose nodular, 21,7%; celularidade mista, 48,1%; depleção linfocitária, 20,2% e inconclusivo, 3,8%.

3) O tempo de doença, considerado entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico, variou de um mês a trinta e oito meses.

4) A localização cervical alta de aparecimento do primeiro gânglio foi revelada em 53,7% dos casos, seguida da localização cervical baixa em 26,3%.

5) O estagiamento clínico permitiu classificar os pacientes da doença de Hogkin nos seguintes estágios: estágio I, 20,6%; estágio II, 37,7%; estágio III, 23,7% e estágio IV, 18,0%.

6) De 40 pacientes com comprometimento do mediastino, 36 apresentaram gânglio cervical baixo como localização inicial aparente, corroborando a idéia de que o mediastino seria a sede primária da doença e a fossa supraclavicular a sede da extensão.

7) A mais freqüente extensão extraganglionar nos pacientes em estágio IV (27,8%), foi o comprometimento pulmonar.

8) Em relação aos sintomas constitucionais observamos no grupo A - 29,0% dos casos e no grupo B - 71%.

9) O emagrecimento foi o sintoma mais freqüente, referido por 114 pacientes (84,4%) e febre o sintoma mais precoce, ocorrendo em 15 pacientes (7,7%) antes do aparecimento do primeiro gânglio.

10) Os critérios biológicos de atividade evolutiva permitiram

classificar no subgrupo a 19,2% dos pacientes e 80,8% no subgrupo b.

11) A linfografia, realizada em 5 enfermos, em um caso modificou o estágio clínico de II₄ para III.

12) A laparotomia, realizada em 21 pacientes, permitiu em um caso avançar do estágio clínico I para III e em um caso recuar do estágio clínico III para II₄. Nos demais casos o estagiamento cirúrgico não modificou o estagiamento clínico inicial.

13) Em dois pacientes esplenectomizados ocorreram infecções tardias, um apresentou meningite bacteriana e outro faleceu com septicemia.

14) Quanto aos aspectos clínicos peculiares e doenças associadas, podemos relatar:

— seis pacientes apresentaram quadro clínico de anemia hemolítica autoimune, doze desenvolveram herpes zoster e um a síndrome de Sèzary;

— a tuberculose pulmonar foi diagnosticada em 3 casos, diabetes mellitus em 2, esquistossomose em 2 e lepra em 1.

— três pacientes tiveram lupus eritematoso disseminado concomitante com a doença de Hodgkin.

15) A grande variação nas formas de tratamento empregada nos pacientes em análise se deveu, em parte, à evolução da terapêutica ao longo dos anos, como também às dificuldades econômico-financeiras para manutenção dos esquemas programados. Os pacientes não foram analisados quanto à forma de tratamento recebido.

16) A avaliação clínica e laboratorial dos pacientes ao primeiro tratamento instituído, permitiu obter os seguintes tipos de resposta: ignorada, 2,7%; remissão completa, 41,3%; remissão incompleta, 32,4%; insucesso, 9,9%; abandono em remissão incompleta, 8,2% e abandono em insucesso, 5,5%.

17) Dos 75 pacientes que entraram em remissão completa após o

primeiro tratamento, 24 (32,0%) apresentaram recidiva conhecida, com as seguintes características:

— quanto à localização: "in situ", 58,6%; bordo de campo irradiado, 4,1%, pulmonar, 4,1%; óssea, 4,1%; mediastinal, 4,1% e infradiafragmática, 25,0%;

— as recidivas incidiram em todos os estágios clínicos, com exceção do estágio IV no qual não foi registrada nenhuma remissão completa;

— o sexo, a idade, o tipo histológico e a presença de sintomas constitucionais não exerceram influência nos casos em análise;

— não foi possível analisar a influência das alterações dos critérios biológicos de atividade evolutiva, pelo número reduzido de casos;

— 62,7% das recidivas ocorreram nos dois primeiros anos após o fim do tratamento, não havendo, entretanto, influência deste período de tempo sobre o local de reaparecimento da doença;

— todos os pacientes que recidivaram haviam sido tratados por irradiação (22 casos) ou pela associação roentgenterapia e monoquimioterapia (2 casos).

18) O rastreamento realizado até maio de 1980, mostrou o seguinte resultado: pacientes da doença de Hodgkin em remissão completa, 36 (18,6%); em remissão incompleta, 4 (2,1%); perdidos no rastreamento, 54 (27,8%); em tratamento, 15 (7,7%); falecidos em atividade da doença, 80 (41,2%) e falecidos por outra causa, 5 (2,6%).

19) As curvas atuariais de sobrevivência, mostraram as seguintes probabilidades à 5 anos:

- sobrevivência global 35,1% ;
- sobrevivência para o estágio I 50,6% ;
- sobrevivência para os estágios II e III ... 42,3% ;
- sobrevivência para o estágio IV 6,5% ;
- sobrevivência para o estágio I A 70,9% ;
- sobrevivência para o estágio I B 32,4% ;
- sobrevivência para o estágio II A 41,2% ;
- sobrevivência para o estágio II B 48,7% ;

- sobrevida global dos pacientes que entraram em remissão completa, 75,2% e sobrevida sem recidiva, 72,2%.

20) O estudo estatístico comparativo entre grupos etários (igual e menor de 15 anos e maior de 15 anos) mostrou os seguintes resultados:

- predomínio significativo da população masculina no primeiro grupo ($P < 0,05$);

- não houve diferença significativa na frequência dos tipos histológicos nos dois grupos etários ($P > 0,05$); entretanto a diferença foi significativa ($P < 0,05$) quando analisados os demais tipos em relação ao tipo depleção linfocitária, que foi mais freqüente no grupo maior de 15 anos;

- a análise das demais variáveis, como sejam, procedência, sede do primeiro gânglio, estágios clínicos, sintomas constitucionais, critérios biológicos e resposta ao primeiro tratamento não mostrou significância ($P > 0,05$) entre os dois grupos.

21) Foram apreciadas as relações de dependência entre algumas variáveis, revelando:

- não houve associação entre a variável tipo histológico e as variáveis sexo, localização do primeiro gânglio, estágios clínicos e resposta ao primeiro tratamento. Este resultado poderia ser explicado pela maior concentração de pacientes em um único tipo - celularidade mista - correspondente a quase metade da população estudada;

- a presença de sintomas constitucionais foi mais freqüente nos estágios mais avançados da doença ($P < 0,05$);

- as alterações dos critérios biológicos de atividade evolutiva (subgrupos a e b) não apresentaram relação de dependência com os estágios clínicos da doença de Hodgkin ($P > 0,05$); entretanto esta dependência foi observada ($P < 0,05$) em relação aos sintomas constitucionais (grupos A e B);

- a variável intitulada resposta ao primeiro tratamento não apresentou associação quanto à localização do primeiro gânglio, todavia apresentou dependência significativa ($P < 0,05$) em relação aos estágios clínicos e a presença de alterações dos critérios biológicos.

Abreviações eventualmente usadas neste trabalho:

RC	- remissão completa
RI	- remissão incompleta
I	- insucesso
PL	- predominância linfocitária
EN	- esclerose nodular
CM	- celularidade mista
DL	- depleção linfocitária
M	- masculino
F	- feminino
Ca.	- cervical alto
Cb.	- cervical baixo
Ax.	- axilar
Ing.	- inguinal
Med.	- mediastino
Esq.	- esquerdo
Dir.	- direito
Abd.	- abdominal
HE.	- hepato-esplenomegalia
neg.	- negativo
posit.	- positivo
Cobaltot.	-cobaltoterapia
Monoqt.	- monoquimioterapia
Poliqt.	- poliquimioterapia
n	- número de casos
hab.	- habitantes

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ACHESON, E.D. - Hodgkin's disease in woodworkers. Lancet, 2(7523): 988-999, 1967.
- 2 - ADVANI, S.H., D'SILVA, H., GOTHOSKAR, B.P., DINSHAW, K.A., NAIR, C.N., GOPALKRISHNA, R., PALWALKAR, G.V., DESAI, P.B. - Cellular immunity in Hodgkin's disease. Cancer, 43: 492-499, 1979.
- 3 - AGUIAR, V. de. - Doença de Hodgkin. Ceará Med., 11(1): 3-5, 1932.
- 4 - AISENBERG, A.C. - Manifestations of immunologic unresponsiveness in Hodgkin's disease. Cancer Res. 26: 1152, 1966.
- 5 - AISENBERG, A.C. & QAZI, R. - Abdominal involvement at the onset of Hodgkin's disease. Am. J. Med., 57: 870-874, 1974.
- 6 - ALMEIDA, H.O., TAFURI, W.L. & BOGLIOLO, L. & CUNHA, J.C. - Parasitismo incomum do miocárdio e do esôfago em cha-gásico crônico, portador de doença de Hodgkin e em uso de imunodepressores. R. Soc. Bras. Med. Trop. 8(2): 117-121, mar/abr. 1974.
- 7 - ALMEIDA JÚNIOR, N. de - Localização gástrica da Doença de Hodgkin. Res. Clin. Ci., 36(3/4): 61-64, mar/abr. 1967.
- 8 - ALTERIO, D.L. & NEGRO, G. DEL - Blastomicose sul-americana associada à moléstia de Hodgkin. O Hospital. 57(1): 95-110, 1960.
- 9 - AMARAL, R.L. - Doença de Hodgkin. R. Med., (5): 463-466. 1970.

- 10 - AMIEL, J.L. - Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease. In "Histocompatibility testing", 79-81, Copenhaguen, 1967, ed. Munksgaard.
- 11 - ANAGNOSTOU, D., PARKER, J.W., TAYLOR, C.R., TINDLE, B.H. & LUKES, R.J. - Lacunar cells of nodular sclerosing Hodgkin's disease. An Ultrastructural and Immunohistologic Study. Cancer, 39: 1032-1043, 1977.
- 12 - ANDERSON, R.E. & ISHIDA, K. - Malignant lymphomas in survivors of atomic bomb in Hiroshima. Ann. Int. Med., 61: 853-862, 1964.
- 13 - ANDRIEU, J.M., ASSELAIN, B. & TEILLET, F. - Localizações iniciais - sexo et age dans la maladie de Hodgkin. Actualités hématologiques, (13): 7-19, 1979.
- 14 - ANGELIS, C. & ZUPPO, P. - Presença de células de Sternberg em líquidos de derrame pleural e ascítico. Rev. Méd. Bras., 37: 51-53, 1953.
- 15 - ARAUJO, J.B. - Granuloma maligno de Hodgkin: 251^a Reunião Anatomo-Clinica. Rev. Bras. Cir. (Bol. Oncol). 45(5): 370-373, 1963.
- 16 - ATKIN, N.B. - Lymphomas and dysproteinaemias. Clin. Haemat., 9(1): 175-193, 1980.
- 17 - AUR, R.J.A., OLIVEIRA, H.P., KOZINER, B. et al. - Linfomas e leucemias. Recentes progressos em seu tratamento. J B M, 38(1): 23-33, 1980.
- 18 - AYROSA, A.M. da S. - Contribuição ao estudo da moléstia de Hodgkin. Tese inaug. F.M. Univ. São Paulo, 1923.
- 19 - AZZAM, S.A. High incidence of Hodgkin's disease em children in Lebanon. Cancer, 26: 1202-1203, 1966.
- 20 - BERARDINELLI, W. - Qual o seu diagnóstico! Doença de Hodgkin "Seminário Clin.", 2(10/12): 152-158.

- 21 - BERNARD, J. - Maladies du sang et des organes hémato-poie-tiques . Éditions Médicales Flammarion. Paris, 1948 pp. 423-469.
- 22 - BIERMAN, H.R. - Human appendix and neoplasia. Cancer, 21(1): 109-118, 1968.
- 23 - BJELKE, E. - Hodgkin's disease in Norway. Mortality trends, incidence and survival. Acta Med. Scand. , 185: 73-81, 1969.
- 24 - BLOT, W.J. - Familial Hodgkin's disease. Lancet, 2(7895): 1520, 1974.
- 25 - BODMER, W.F. - Genetic factors in Hodgkin's disease: as-sociation with a disease susceptibility locus (D S A) in the HL-A region. Nat. Cancer Inst. Monogr. 36:127-134, 1973.
- 26 - BONADONNA, G. - Value of staging laparotomy with splenec-tomy. Nat. Cancer Inst. Monogr., 36: 303-306, 1973.
- 27 - BOURROUL, C. et al. - Alguns aspectos Anatomo-clínicos da Linfogranulomatose maligna (moléstia de Hodgkin), Arq. Hosp. Santa Casa de São Paulo, 1(2): 92-114, 1955.
- 28 - BRENTANO, L. & FAGUNDES, L.A. - Anatomic-clinical confe-rence of the Faculty of Medicine, Porto Alegre, Rev. Associação Med. Brasil, 13: 390-394, 1967.
- 29 - BRYAN, W.R., DALTON, A.J. & RAUSCHER, F.J. - The viral approach to human leukemia and lymphomas: its current status. Progress in Hematology, 137-179, 1966, Greene and Straton.
- 30 - BUNTING, C.H. & YATES, J.L. - Cultural results in Hodgkin's disease. Arch. Intern. Med., 12: 236-246, 1913.
- 31 - CANDEIAS, J. & PEREIRA, M.S. - Pesquisa de anticorpos pa- ra o vírus EB em adultos e crianças. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, 12: 333-338, 1970.

- 32 - CARBONE, P.P., KAPLAN, H.S., MUSSHOF, K., SMITHERS, D.W. & TUBIANA, M. - Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res., 31:1860-1861, 1971.
- 33 - CARDOSO, T.J.B., LAUDANNA, A.A. & ALMEIDA, A.L. - Moléstia de Hodgkin do colon e reto. Rev. Paul. Med., 69(1) : 31-34, 1966.
- 34 - CARVALHO, A.R.L. Câncer como problema de Medicina Tropical. J. Bras. Med., 12: 173- , 1967.
- 35 - CARVALHO, A.R.L. - Neoplasias malignas da infância. Estudo de 229 casos. Rev. AMB, 15(3): 111-116, 1969.
- 36 - CARVALHO, A.R.L. - Malignant Lymphomas in Northeastern Brazil. Journal of the National Cancer Institute. 50: 1645-1650, 1973.
- 37 - CARVALHO, A.R.L. & SOARES, H.A. - Alguns aspectos da patologia da Doença de Hodgkin. Anais do III Cong. do Colegio Brasileiro de Hematologia, p. 70, julho 1971.
- 38 - CARVALHO, N. - Tratamento da moléstia de Hodgkin pela radioterapia profunda. Rev. de Cir. de São Paulo, 16(1): 26-29, jul./ago. 1950.
- 39 - CARVALHO, R.P.S., EVANS, A.S., FROST, P. et al - Epstein-Barr vírus infections in Brazil. I. Ocurrence in normal persons, in lymphomas and in leúkemias. Int. J. Cancer, 34: 262-267, 1974.
- 40 - CAVALCANTE, J.O. - Linfogranelomatose maligna. Jornal de Med. de Pernambuco, 46(41): 39-61, jan/fev. 1950.
- 41 - CAVALLIN-STAHN, E., LANDBERG, T., OTTOW, Z. & MITELMAN, F. - Hodgkin's disease and acute leukaemia. A clinical and Cytogenetic study. Scand. J. Haematol., 19: 273 - 280, 1977.

- 42 - CERQUEIRA, D. - Doença de Hodgkin. An. Policlin. Geral - Rio de Janeiro, 4(4): 285-291, 1919
- 43 - CERQUEIRA, L.P. - Linfomas. Arq. Oncol., 9(1):123-127, 1968.
- 44 - CHAN, W.C., GRIEM, M.L., GROZEA, P.N., FREEL, R.J. VARIAKOJIS, D. - Mycosis fungoides and Hodgkin's disease occurring in the same patient. Cancer, 44: 1408-1413, 1979.
- 45 - CHAPADEIRO, E. & GROSSI, C.A. Localização cardíaca da doença de Hodgkin. Rev. Ass. Med. M. Gerais, 11(4):207 - 217, 1960.
- 46 - CHAVES, E. - Doença de Hodgkin em crianças (0-14 anos) . Estudo clínico-patológico de 18 casos. Rev. Bras.Cir., 62: 25-35, 1972.
- 47 - CHAVES, E. - Hodgkin's disease in the first decade. Cancer, 31(4): 925-930, april, 1973.
- 48 - CHAVES, E. - Características imunológicas na doença de Hodgkin. Rev. Bras. Cir., 66: 31-35, 1976.
- 49 - CHAVES, E. - Esclerose nodular. Expressão de um processo auto-imune da doença de Hodgkin? Rev.Bras.Cir., 66 (7/8): 183-187, 1976.
- 50 - CHAVES, E. - Padrões histológicos da doença de Hodgkin. Rev. Bras. Cir., 66: 329-335, 1976.
- 51 - CHAVES, E. - Esclerose nodular: estudo clínico-patológico Medicina de Hoje, 3(27): 340-346, maio 1977.
- 52 - CINTRA, R.R. de A. & LINS, J.R.B. - Considerações sobre 194 casos de doença de Hodgkin. R. Bras. Cir., 54(718): 311-317, jul/ago., 1968.
- 53 - COELHO, B. & SCHLEE, J.C.-Sessão clínico-patológica.Bol. Cent. Est. Hosp. Serv. Est. 17(10-12): 155-161, out./nov./dez., 1965.

- 54 - COHNHEIN, J. - Ein Fall von Pseudoleukämie. Virch.Arch., 33: 451-454, 1965.
- 55 - COLE, P., MACMAHON, B. & AISENBERG, A. - Mortality from Hodgkin's disease in the United States. Evidence for the multiple-aetiology hypothesis. Lancet, 2(7583) : 1371-1376, dec. 1968.
- 56 - CORREA, P. & O'CONNOR, G.T. - Epidemiologic Patterns of Hodgkin's disease. Int. J. Cancer, 8: 192-201, 1971,
- 57 - CORREA, P. - Hodgkin's disease in Latin America. Natl. Cancer Inst. Monogr., 36: 9-14, 1973.
- 58 - CORREA, P. & O'CONNOR, G.T. - Geographic pathology of lymphoreticular tumors: Summary of survey from the geographic pathology committee of the International Union Against Cancer. J. Nat. Cancer Inst., 50(6): 1609 - 1617, 1973.
- 59 - COSTA, P.B. da - Doença de Hodgkin. Classificação histológica de 127 pacientes, segundo os critérios de Jackson e Parker, e Rye. Tese de Livre-Docência - Universidade Federal do Paraná, 1976.
- 60 - COSTA, P.B., DANTAS, F.M., FURTADO, V.P., MARTINS, F. L., CONCEIÇÃO, M. & BERNANCIN, L. - Terapêutica combinada em Doença de Hodgkin. Sistema (estádio III e IV - Kaplan e Peters). Anais do III Cong. do Colégio Brasileiro de Hematologia, p. 72, julho 1971.
- 61 - COUTINHO, A. - Tratamento da doença de Hodgkin. Rev. Bras. Med., 12(10): 740-741, 1955.
- 62 - COUTINHO, V., BOTTURA, C., & FALCÃO, R.P. - Cytogenetic studies in malignant lymphomas: a study of 28 cases. Brit. J. Cancer, 15: 789-801, 1971.
- 63 - COUTO, M. - Lições de Clínica Médica, pp. 189-209, 1916.
- 64 - CRAVER, L.F. - Local and general irradiation in Hodgkin's disease. Radiology, 31: 42-47, 1938.

- 65 - CRAVER, L.F. - Recent advances in treatment of lymphomas, leukemias and allied disorders. Bull. N.Y. Acad. Med., 24: 3-4, 1948.
- 66 - CREAGAN, E.T. & FRAUMENI, Jr. J.F. - Familial Hodgkin's disease. Lancet, 2(7776): 547, 1972.
- 67 - CZAPSKI, J.D., SARATANI, A.N. & OKIMI, O. - Pleuro-pneumonia como manifestação clínica inicial da linfogranulomatose maligna. Rev. Assoc. Med. Brasil., 1(3): 309-313, 1954.
- 68 - DAYLEY, M.O., COLEMAN, C.N., KAPLAN, H.S. - Radiation-induced splenic atrophy in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. N. Eng. J. Med., 4(302): 215-217, 1980.
- 69 - DALLDORF, G., CARVALHO, R.P.S., JAMRA, M. et al. - The lymphomas of Brazilian children. JAMA. 208(8): 1365 - 1368, 1969.
- 70 - DAWAR, R. & MANGALIK, A. - Hodgkin disease: an analysis of 126 cases. Am. J. Hemat, 4: 209-215, 1978.
- 71 - De LORENZO, J. & JANINI, P. - A mustarda nitrogenada no tratamento do mal de Hodgkin, linfossarcoma, leucemia e moléstia afins. Arq. Clin. 12(3): 141-161, 1951.
- 72 - DENARO, L., MACHADO, J.C., MARTINS, Y.R. - Changes in chromosome structures observed in patient with concomitant Hodgkin's disease and measles. Mem. Inst. Butantan, 39: 225-231, 1975.
- 73 - DEVITA, V.T.Jr., CANELLOS, G.P. & MOXLEY III, J.H. - A decade of combination chemotherapy of advanced Hodgkin's disease. Cancer, 30: 1495-1504, 1972.
- 74 - DEVITA, V.T. Jr., LEWIS, B.J., ROZENCWEIG, M. et al. - The chemotherapy of Hodgkin's disease. Cancer, 42: 979-990, 1978.

- 75 - DEVITA, V.T. Jr., SIMON, R.M., HUBBARD, S.M. et al. - Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Ann. Int. Med., 5(92): 587-595, 1980.
- 76 - DEVORE, J.W. & DOAN, C.A. - Studies in Hodgkin's syndrome. XII: Hereditary and epidemiologic aspects. Ann. Int. Med., 47(2): 300-315, 1957.
- 77 - DIAS, E.C. - Adenomyose endêmica. Brasil Médico, 133, 1914.
- 78 - DIAS, E.C. - Adenomyose (Synonymia: moléstia de Hodgkin, pseudoleucemia, adenia, etc). Brasil Médico, 31: 287, 1917.
- 79 - DIAS, R.P., CARVALHO, R.I., CIRUFFO, R.F. & DIAS, C.B. - Resultados terapêuticos com a metilhidrazina na doença de Hodgkin. O Hospital, 71(2): 411-422, 1967.
- 80 - Doença de Hodgkin (Relatório de necropsia) . An. Fac. Med. Recife, 1(1): 53-57, 1943.
- 81 - DONATI, A. - Contribuição ao estudo da linfogranulomatose maligna (M. Hodgkin). IV-Diagnóstico biológico: unidade etiológica. Folia Clin. et Biol., 14(3/4): 81-86, 1942.
- 82 - DONATI, A. - Contribuição ao estudo do linfogranuloma maligno: moléstia de Hodgkin. Rev. de Med. e Cir. de São Paulo, 6(4): 129-139, 1946.
- 83 - DONATI, A. & BRAGALIA, R. - Linfogranuloma maligno primitivo do intestino com especiais caracteres blastomatosos de glândulas mesentéricas. Folia Clin. et Biol., 14(5/6): 103-110, 1942.
- 84 - DORFMAN, R.F. - Relationship of histology to site in Hodgkin's disease. Cancer Res., 31: 1786-1793, 1971.
- 85 - DOYLE, A.P. & HELLSTROM, H.R. - Mesantoin lymphadenopathy morphologically simulating Hodgkin's disease. Ann. Int. Med., 59: 363, 1963.

- 86 - DUNN, T.B. - Normal and pathologic anatomy of the reticulum tissue in laboratory mice with a classification and discussion of neoplasma. J. Nat. Cancer Inst., 14 1281-1433, 1954.
- 87 - EASSON, E.C. & RUSSEL, M. - The cure of Hodgkin's disease. Brit. Med. J., 1: 1704-1707, 1963
- 88 - ELLERMAN, V. & BANG, O. - Experimentelle leukämie bei hühnern. Zbl. Bakt., 66: 595, 1908.
- 89 - EPSTEIN, E. - Sex as a factor in the prognosis of Hodgkin's disease. Am J. Cancer, 35: 230-233, 1939.
- 90 - EPSTEIN, M.A., HENLE, G., ACHONG, B. & BARR, Y.M. - Morphological and biological studies on a virus in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. J. Exp. Med., 121: 761-767, 1964.
- 91 - EVANS, A.S., - "EB virus, infectious mononucleosis and cancer: The closing of the web". Yale J. Biology and medicine, 47: 113-122, 1974.
- 92 - FAGUNDES, L.A. - Linfomas malignos. R. Med. Atm., (4): 85-94, 1969.
- 93 - FERREIRA, F.V.A., MENEZES, D.B. - Doença de Hodgkin - Interrelação linfócitos - "célula alvo", como índice morfológico do prognóstico. Rev. Med. Univ. Fed. Ceará, 17/18(1/2): 19-23, 1977/78.
- 94 - FERREIRA, F.V.A., OLIVEIRA, E.C., ALENCAR, J.E.B. - Doença de Hodgkin: peculiaridades estatísticas em Fortaleza, Ceará, Brasil. Rev. Med. Univ. Fed. Ceará, 17/18 (1/2): 15-18, 1977/78.
- 95 - FIALHO, F. - Considerações sobre o diagnóstico dos linfomas. Rev. Bras. Cirurg. 35(1): 77-80, jan. 1958 (Temas anat. patol.).

- 96 - FIALHO, F. - Sarcoma de Hodgkin. Rev. Bras. Cirurg. 35(3): 315-317, mar. 1958 (Temas anat. patol.).
- 97 - FINZI, N.S. - The roentgen treatment of lymphadenoma. Am. J. Roentgenol. & Rad. Therapy, 39(2): 261-262, 1938.
- 98 - FIORILLO, A.M. & JAMRA, M. - Perfil eletroforético das proteínas séricas na moléstia de Hodgkin. Rev. Ass. Bras., 1(2): 176-178, 1954.
- 99 - FISHER, R.I., DEVITA, V.T. Jr., BOSTICK, F. et al. - Persistent immunologic abnormalities in long term survivors of advanced Hodgkin's disease. Ann. Int. Med., 92: 595-599, 1980.
- 100 - FISHER, R.I., DEVITA, V.T. HUBBARD, S.P. et al. - Prolonged disease free survival in Hodgkin's disease with MOPP reinduction after first relapse. Ann. Int. Med., 90: 761-763, 1979.
- 101 - FLOSI, A.Z. - Sobre um caso de diabetes insípido condicionado à linfogranulomatose maligna. Arq. de Cir. Clin. e Exper., (nº esp.): 1027-1054, 1941.
- 102 - FRAGA, F., REIFUR, E.E. & BAUER, C.E. - Hiperesplenismo - Doença de Hodgkin. R. Bras. Cir., 64(9/10): 249-251, set/out 1974.
- 103 - FRANCIOSI, V.P. - Linfomas. R. Med., 53(3): 159 - 160, ago. 1969.
- 104 - FRANSILA, K.O., HEISKALA, M.K. & HEISKALA, H.J. - Epidemiology and histopathology of Hodgkin's disease in Finland. Cancer, 39: 1280-1288, 1977.
- 105 - FRAUMENI, J.F. & LI, F.P. - Hodgkin's disease in childhood: an epidemiologic study. J. Nat. Cancer Inst., 42(4): 681-691, 1969.
- 106 - FREI, III, E. & GEHAN, E.A. - Definition of cure for Hodgkin's disease. Cancer Res., 31: 1828-1833, 1971.

- 107 - FRY, W. & RÊGO, S.M. - Linfogranulomatose maligna do intestino delgado. Rev. do Hosp. das Clin., 7(4): 317-330, out. 1952.
- 108 - FUJIMURA, I. et al. - Linfoma primitivo do estômago: revisão da literatura e apresentação de 5 casos. Rev. Paul. Med. 91(3/4): 47-53, 1978.
- 109 - GARCIA, A. & TOTH, V. - Forma abdominal da linfogranulomatose maligna (Moléstia de Hodgkin). Arq. Hosp. Santa C. de São Paulo, 8(4): 63-64, 1962.
- 110 - GILBERT, R. & BABAINZ, L. - Notre méthode de roentgen-thérapie de la lymphogranulomatose (Hodgkin): résultats éloignés. Acta Radiol., 12(6): 523-529, 1931.
- 111 - GILBERT, R. - Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis): Anatomie and clinical foundations; Governing principles, results. Am J. Roentgenol., 41: 198-241, 1939.
- 112 - GLATSTEIN, E., GUERNSEY, J.M. ROSENBERG, S.A. & KAPLAN, H. S. - The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. Cancer, 24: 709-718, 1969.
- 113 - GLATSTEIN, E., TRUEBLOOD, H.W., ENRIGHT, L.P., ROSENBERG, S.A. & KAPLAN, H.S. - Surgical staging of abdominal involvement in unselected patients with Hodgkin's disease. Radiology, 97: 425-432, 1970.
- 114 - GOASGUEN, J., LEBLAY, R., GUERIN, D., LE PRISE, P.Y. & RICHIER, J.L. - Maladie de Hodgkin: étude de l'hypermensibilité retardée de 64 malades non traités. Intérêt du test épicutané à l'huile de croton. Sem. Hôp. Paris, 53(4): 219-225, 1977.
- 115 - GODART, S.J. & HAMILTON, W.F. - Lymphatic drainage of the spleen. Amer. J. Physiol., 204: 1107-1114, 1963.
- 116 - GOLLO, F.H.M. - Etiopatogenia das ictericias nos linfomas. J. bras. Med., 9(3): 278-281, mar. 1965.

- 117 - GONZAGA, A.L. & SILVA, M.S. - O emprego do sulfato de vin cristina no tratamento das leucoses e dos linfomas. J. Bras. Med., 9(3): 282-287, mar. 1965.
- 118 - GOODMAN, L.S., WINTROBE, M.M., DAMESHEK, W., GOODMAN, M.J., GILMAN, A. & MCLENNAN, M.T. - Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and miscellaneous disorders. JAMA, 132(3): 126-132, 1964.
- 119 - GREEN, I. & CORSO, P. - Experiences with skin homografting in patients with lymphomas. Transp. Bull., 5: 427, 1958.
- 120 - GREENE, M.H., MCKEEN, E.A., LI, F.P., BLATTNER, N.A. et al. - HLA antigens in familial Hodgkin's disease. Int. J. Cancer, 23: 777-780, 1979.
- 121 - GROSS, L. - Pathogenic properties and "vertical" transmission of the mouse leukemia agent. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y., 78: 342-348, 1951.
- 122 - GROSS, L. - Incidence of appendectomies and tonsillectomies in cancer patients. Cancer, 19(6): 849-852, 1966.
- 123 - GRUFFERMAN, S., COLE, P., SMITH, P.G. & LUKES, R.J. - Hodgkin's disease in siblings. New Engl. J. Med. 296(5): 248-250, 1977.
- 124 - HABERFELD, W. & LORDY, C. - Contribuição ao estudo anatomico e clínico do síndrome de Hodgkin e do Myeloma. Arch. Bras. Med., 431-472, ago. 1917.
- 125 - HELLMAN, S., MAUCH, P., GOODMAN, R.L. et al. - The place of radiation therapy in the treatment of Hodgkin's disease. Cancer, 42: 971-978, 1978.
- 126 - HENDERSON, B.E., DWORSKY, R., MENCK, H. et al. - Case-control study of Hodgkin's disease. II - Herpes virus

- group antibody titers and HL-A type. J. Nat. Cancer Inst., 51: 1442-1447, 1973.
- 127 - HENLE, W., HENLE, G. & BURTIN, G. - "Antibodies to Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma, other head and neck neoplasms and control groups". J. Nat. Cancer Inst., 44: 225-231, 1970.
- 128 - HODGKIN, T. - On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med. Chir. Tr., 17: 68-114, 1832.
- 129 - HOETTE, M., KEISERMAN, M., DE LUCA, O. & QUAGLIATO, Jr., R. - Lesões ósseas nas hemopatias. (Revisão de 313 casos). Bol. Cent. Hosp. Serv. Est., 21: 41-55, 1969.
- 130 - HOOGSTRATEN, B., GLIDEWELL, O. & HOLLAND J. F. et al. - Long term follow-up of combination chemotherapy - radiotherapy of stage III Hodgkin's disease. Cancer, 43: 1234-1244, 1979.
- 131 - HOULI, J., KLEIN, B., SA, S.A., OLIVEIRA, C.A., OLIVEIRA, R.L. & VIEIRA, N. - Associação da doença de Hodgkin e artrite reumatoide. Folha Med. 76(1): 37-42, 1978.
- 132 - HUGULEY, C.M.Jr., DURANT, J.R., MOORES, R.R., CHAN, Y.K., DORFMAN, R.F. & JOHNSON, L. - A comparison of nitrogen mustard, vincristine, procarbazine and prednisone (MOPP) VS. nitrogen mustard in advanced Hodgkin's disease. Cancer, 36: 1227-1240, 1975.
- 133 - HYMAN, G.A. & SOMMERS, S.C. - The development of Hodgkin's disease and lymphoma during anticonvulsant therapy. Blood, 28(3): 416-427, sept. 1966.
- 134 - JACKSON, Jr. H. & PARKER, F. - Hodgkin's disease. II. Pathology, New Engl. J. Med., 231: 35-44, 1944.
- 135 - JAMRA, M. - Vírus leucemias e linfomas. IV Congresso do Colégio Brasileiro de Hematologia. R. Bras. Pesq. Med. Biol. 7(1): 81-98, jan./fev. 1974.

- 136 - JAMRA, M. - Epidemiologia das leucemias e linfomas e demais hemopatias malignas. Rev. Bras. Pesq. Med. e Biol., 11(1): 67-75, 1978.
- 137 - JAMRA, M., ESTON, T., CILLO, D.M. et al. - Tratamento de diversos hemopatias malignas pelo fósforo radioativo. Rev. Paul. Med., 51: 447-463, 1957.
- 138 - JAMRA, M., LORENZI, T.F. & MILDER, R.V. - Leucemias e linfomas. Dep. Cient. Centro Acad. Oswaldo Cruz, 1962.
- 139 - JAMRA, M., MILDER, R.V., VENTURELLI, L.E. - Emprego clínico da ciclofosfamida em hemopatias malignas. Apreciação dos Resultados. Rev. Assoc. Med. Bras., 9(6):191-202, junho 1963.
- 140 - JENKIN, R.D.T., BROWN, T.C., PETERS, M.V. & SONLEY, M.J. - Hodgkin's disease in children. A retrospective Analysis: 1958-1973. Cancer, 35: 979-990, 1975.
- 141 - JOHANSSON, B., KLEIN, G., HENLE, W. et al., - "Epstein - Barr virus (EBV) associated antibody patterns in malignant lymphoma and leukemia. I. Hodgkin's disease". Int. J. Cancer, 6: 450-462, 1970.
- 142 - KADIN, M.E., GLATSTEIN, E. & DORFMAN, R.F. - Clinicopathologic studies of 117 untread patients subjected to laparotomy for the staging of Hodgkin's disease. Cancer, 27: 1277-1294, 1971
- 143 - KAPLAN, H.S. - Evidence for a tumoricidal dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease. Cancer Res., 26(1): 1221-1224, 1966.
- 144 - KAPLAN, H.S. - On the natural history treatment and prognosis of Hodgkin's disease. New York, Harvey Lectures, serie 64, 1970, ed. Acad. Press.
- 145 - KAPLAN, H.S. - Contiguity and progression in Hodgkin's disease. Cancer Res. 31: 1811-1813, 1971.

- 146 - KAPLAN, H.S. - Hodgkin's disease. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1972.
- 147 - KAPLAN, H.S., DORFMAN, R.F., NELSEN, T.S. & ROSENBERG, S. A. - Staging laparotomy and splenectomy in Hodgkin's disease. Analysis of indications and patterns of involvement in 285 consecutive unselected patients. Natl. Cancer Inst. Monogr., 36: 291-301, 1973.
- 148 - KAPLAN, H.S., ELTHRINGHAN, J. & ROSENBERG, S. - Delayed hypersensitivity to DNCB in patients with malignant lymphoma. Clin. Res., 15: 132, 1967.
- 149 - KASSEL, R. - Etiological considerations in Hodgkin's disease. Ann. N. Y. Acad. Sci., 73: 335-343, 1958.
- 150 - KASSEL, R. & ROTTINO, A. - Significance of diptheroids in malignant disease studied by germfree techniques, A.M.A. Arch. Int. Med., 96: 804-808, 1955.
- 151 - KEDAR, A., KHAN, A.B., MATTERN, J.Q.A., FISHER, J., THOMAS, P.R.M. & FREEMAN, A.I. - Autoimmune disorders complicating adolescent Hodgkin's disease. Cancer, 44: 112 - 116, 1979.
- 152 - KELLER, A.R., KAPLAN, H.S. & LUKES, R.J. et al. - Correlation of histopathology with other prognostic indicators in Hodgkin's disease. Cancer, 22: 487-499, 1968.
- 153 - KELLY, W.D., GOOD, R.A., UARCO, R.L. & L'EVITT, M. - The altered response to skin homografts and to delayed allergens in Hodgkin's disease. Surg. Surg. Forum, 9 : 785, 1958.
- 154 - KIRCHHOFF, L.V. - A case - control study of epidemiologic parameters relating to Hodgkin's disease in Brazil. Tese apresentada ao Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública da Universidade de Yale (Estados Unidos), 1977.
- 155 - KISSMEYER - NIELSEN, F., KJERBYE, K.E. & LAMM, L.V. - HL-A in Hodgkin's disease. III - A prospective study. Transp. Rev., 22: 165-171, 1975.

- 156 - KIY, Y. - Síndrome nefrótica associada à doença de Hodgkin. R. Hosp. Clin. 22(4): 186-191, jul/ago. 1967.
- 157 - KRIVIT, W. - Overwhelming postsplenectomy infection. Am. J. Hemat., 2: 193-201, 1977.
- 158 - KUN, L.E., DEVITA, V.T., YOUNG, R.C. & HOHNSON, R.E. - Treatment of Hodgkin's disease using intensive chemotherapy followed by irradiation. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1: 619-626, 1976.
- 159 - KUNDRAT, H. - Über Lympho - Sarkomatosis, Wien Klin. Wchrschr., 6: 211-234, 1893.
- 160 - LACAZ, C.S., FARIA, J.L. & MOURA, R.B.A. - Blastomicose sul-americana associada à moléstia de Hodgkin. Hospital, 34(3): 313-326, set. 1948.
- 161 - LACERDA, N.N. & LAUREANO, N. - Moderno tratamento da doença de Hodgkin com o gás de mostarda. Fôlha Med. 32(8): 57-58, 1951.
- 162 - LACORTE, J.G. - Estudos etiológicos sobre a moléstia de Hodgkin. O Hospital, 1: 163, 1936.
- 163 - LACORTE, J.G. - O problema etiológico da moléstia de Hodgkin. Acta Médica, 1: 178, 1938.
- 164 - LACORTE, J.G. - "Corynebacterium hodgkini". Acta Médica, 9: 67, 1942.
- 165 - LACORTE, J.G. - A doença de Hodgkin; considerações gerais - aspectos etiopatogênicos. J. Bras. Med. 12(5): 473-483, 1967.
- 166 - LAGARDE, C., CHAUVERGNE, J., HOERNI, B., TOUCHARD, J., DURAND, M., HOERNI-SIMON, G. & BRUNET, R. - Traitement des estades cliniques I et II de maladie de Hodgkin. Acta haemat., 55: 257-264, 1976.

- 167 - LANZKOWSKI, P., SHENDE, A., KARAYALCIN, G. & ARAL, I. - Staging laparotomy and splenectomy: treatment and complications of Hodgkin's disease in children. Am. J. Hemat., 1 393-404, 1976.
- 168 - LEITÃO, J.M., MAGALHÃES, S.N. & JESUS, S.P. - Resultados iniciais com um novo citostático (R0-4-6467) em dois casos de doença de Hodgkin. O Hospital, 71(6): 1669 - 1674, 1967.
- 169 - LI, F.P., WILLARD, D.R., GOODMAN, R. & VAWTER, G. - Malignant lymphoma after diphenylhydantoin (Dilantin) therapy. Cancer, 36: 1359-1362, 1975.
- 170 - Linfoma um caso de An.Fac. Med. Recife, 4-5: 78-84, 1937-1938.
- 171 - LONGCOPE, W.T. & McALPIN, R.R. - Hodgkin's disease. Oxf. Med. 4: 1, 1920.
- 172 - LORDY, C. - Um caso de moléstia de Hodgkin acompanhado de autópsia. Bol. Soc. Med. Cir. S. Paulo, 1(5): 104-106, jul. 1918.
- 173 - LORENZI, T.F. - Leucemia aguda e linfomas em crianças de baixa idade. Pediat. Prat. 41(7/8): 7-14, jul./ago. 1970.
- 174 - LUCAS, H.S. - Linfangiadenografia. Arg. Oncol., 9: 128-131, 1968.
- 175 - LUKES, R.J. & BUTLER, J.J. - The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res., 26(1): 1063 - 1081, 1966.
- 176 - LUKES, R.J., BUTLER, J.J. & HICKS, E.B. - Le pronostic de la maladie de Hodgkin d'après la variété histologique et le stade clinique. Rôle des reactions de l'hôte. Nouv. Rev. Fr. Hematol., 6: 15-22, 1966.

- 177 - LUKES, R.J., BUTLER, J.J. & HICKS, E.B. - Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. Cancer, 19: 317-320, 1966.
- 178 - LUKES, R.J., CRAVER, L.M., HALL, J.C., RAPPAPORT, M. & RUBEM, P. - Report of the nomenclature committee (Rye symposium). Cancer Res., 26: 11-13, 1966.
- 179 - LUKES, R.J., TINDLE, B.H., PARKER, J.W. - Reed-Sternberg like cells in infectious mononucleosis. Lancet, 2: 1003-1005, 1969.
- 180 - MACHADO, J.C. - Estudo sobre a freqüência de trombose venosa espontânea distante em necropsias de pacientes portadores de melanoma maligno - Moléstia de Hodgkin. Bol. Oncol., 44(1): 59-63, 1962.
- 181 - MACHADO, J.C., CARVALHO, A., PINHEIRO, L. et al. - Patologia geográfica da moléstia de Hodgkin em crianças no Brasil. Rev. bras. Cir. (Bol. Oncol.), 58(5/6): 346-348, 1969.
- 182 - MACHADO, J.C. & DENARO, L. - Relato e considerações sobre a presença de células de WARTHYN FINKELDEY em paciente portador de moléstia de Hodgkin em atividade. Mem. Inst. Butantan (39): 217-223, 1975.
- 183 - MACHADO, J.C., JAMRA, M., OKUYAMA, M.H. & MARIGO, C. - Lymphoreticular tumors in São Paulo, Brazil. Journal National Cancer Inst., 50(6): 1651-1655, 1973.
- 184 - MACHADO, J.C., SILVEIRA, F^O J.F. & RUSSO, A.D. - Epidemiology of Hodgkin's disease in children. A study of 36 cases. Mem. Inst. Butantan, 35: 55-61, 1971.
- 185 - MACHADO, J.C. & VILLAFUERTE, N.L. - Trombose venosa e embolia com menos de 20 anos de idade portador de Doença de Hodgkin tipicamente evolutiva da forma granulomatosa para sarcomatosa. Relato de caso. Rev. bras. Cir. (Bol. Oncol.) 49(5): 296-299, maio 1965.

- 186 - MACIEL, J. & PARANHOS, U. de F. - A doença de Hodgkin.
Arch. Soc. Med. Cir. S. Paulo, 4(1/2): 70-75, jan./fev.
1913
- 187 - MAC-CLURE, E., LEMOS, C., FERREIRA, C.S. & PAES LEMA, M.
A. - Considerações sobre a patogenia da ictericia na
doença de Hodgkin. O Hospital, 56: 75-80, 1959.
- 188 - MAC MAHON, B. - Epidemiological evidence of the nature
of Hodgkin's disease. Cancer, 10: 1045-1054, 1957.
- 189 - MAC MAHON, B. - Epidemiology of Hodgkin's disease. Cancer
Res., 26(1): 1189-1200, june 1966.
- 190 - MARCHAL, G. & MALLEET, L. - Sur le traitement de la mala-
die de Hodgkin par les irradiations generalisêes (te-
leroentgentherapie totale). Sang, 7(7): 748-754, 1933.
- 191 - MARIQO, C., MULLER, H. & DAVIES, J.N.P. - Survey of can-
cer in children admitted to a Brazilian charity Hospi-
tal. J. Nat. Cancer Inst, 43(6): 1231-1240, dec. 1969.
- 192 - MARTINS, F.L., FURTADO, V.P. & COSTA, P.B. da - Síndrome
linfo-proliferativo familiar. Anais do III Congresso
do Colégio Brasileiro de Hematologia, p. 68, julho
1971.
- 193 - MATOS, D., LIMA, J.W.A., BARONE, B., TEIXEIRA, F.O.A. &
OLIVEIRA, E. - Molêstia de Hodgkin do reto. An. Paul.
Med. e Cir., 102(1): 5-19, jan./fev. 1975.
- 194 - MAZAR, S.A. & STRAUS, B. - Marital Hodgkin's disease. A
review of the familial incidence and of etiological
factors. Arch. Int. Med., 88: 819-830, dec. 1951.
- 195 - McVAY, J.R.Jr. - The appendix in relation to neoplastic
disease. Cancer, 17(7): 929-937, 1967.
- 196 - MENDEZ, A.J., BELLIS, N. & BIANCHI, A. et al. - Experiên-
cia clinico-terapeutica com a trietilenomelamina (T.E.M.)
no tratamento da doença de Hodgkin, considerações so-

- bre 105 pacientes. R. Bras. Cir. (B. Oncol.) 51 (3): 197-204, 1966.
- 197 - MENDONÇA, J.M. - Aspectos diagnósticos da doença de Hodgkin. B. Inst. Est. Hemat. Arthur de Siqueira Cavalcanti, 1(2): 37-38, jul./dez. 1971.
- 198 - MESQUITA, Q.H., - Comprometimento do pericárdio na doença de Hodgkin. O Hospital, 40(3): 327-342, set. 1951.
- 199 - MEYTES, D. & MODAN, B. - Selected aspects of Hodgkin's disease in a whole community. Blood, 34(1): 91-95, july 1959.
- 200 - MILDER, R., ARAUJO, R.A.T. & JAMRA, M. - Enfermedad de Hodgkin. Observaciones sobre la incidencia y la supervivencia. Sangre, 7: 177-184, 1962.
- 201 - MILHAM, Jr. S. & HESSER, J.E. - Hodgkin's disease in wood workers. Lancet, 2(7507): 136-137, 1967.
- 202 - MILLER, R.W. - Mortality in childhood Hodgkin's disease. An etiologic clue. JAMA, 198(11): 1216-1217, dec. 1966.
- 203 - MINOT, G.R. & ISAACS, R. - Lymphoblastoma (malignant lymphoma) - age and sex incidence, duration of disease and the effect of roentgen-ray and radium irradiation and surgery. JAMA, 86(16): 1185-1189, 1926
- 204 - MINOT, G.R. & ISAACS, R. - Lymphoblastoma (malignant lymphoma): age and sex incidence, duration of disease and the effect of roentgen-ray and radium irradiation and surgery. JAMA, 86(17): 1265-1270, 1926.
- 205 - Moléstia de Hodgkin. R. Bras. Cir. (B. Oncol.): 49(4): 244-249, abr. 1965 (268^a Reunião Anátomo-Clínica do Instituto Central - Hospital A.C. Camargo da Associação Paulista de Combate ao Cancer).
- 206 - MOORE, M.R., BULL, J.M., JONES, S.E., ROSENBERG, S.A. & KAPLAN, H.S. - Sequential radiotherapy and chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. Ann. Intern. Med., 77: 1-9, 1972.

- 207 - MORGENFELD, M.C., PAVLOVSKY, A., SUAREZ, A., SOMOZA, N., PAVLOVSKY, S., PALAU, M. & BARROS, C.A. - Combined cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone (COPP) therapy of malignant lymphoma. Evaluation of 190 patients. Cancer, 36: 1241-1249, 1975.
- 208 - MORGENFELD, M., SOMOZA, N., MAQNASCO, J., PAVLOVSKY, S., BONESANA, A.C., BEZARES, R., SUÁREZ, A., PILEGGI, J., LEIN, J.M., MACCHI, A., CALABRIA, S.I., GARAY, G.E., SICA, S.C. & BESUSCHIO, S. - Combined chemotherapy cyclophosphamide vinblastine, procarbazine and prednisone (CVPP) V S. CVPP plus CCNU (CCVPP) in Hodgkin's disease. Cancer, 43: 1579-1586, 1979.
- 209 - MOTTA, C. - O sistema reticuloendotelial no mal de Hodgkin. Ann. Fac. Med. Univ. S. Paulo, 1: 289-303, 1926.
- 210 - MOTULSKY, A.G., WEINBERG, S., SAPHIR, O. & ROSEMBERG, E. - Lymphonodes in rheumatoid arthritis. Arch. Int. Med., 90: 660-662, 1952.
- 211 - MOXLEY III, J.H., DE VITA, V.T., BRACE, K. & FREI III, E. - Intensive combination chemotherapy and X-irradiation in Hodgkin's disease. Cancer Res., 27: 1258 - 1263, 1967.
- 212 - MYERS, C.E., CHABNER, B.A., DEVITA, V.T. & GRALNICK, H. R. - Bone marrow involvement in Hodgkin's disease: pathology and response to MOPP chemotherapy, Blood, 44 (2): 197-204, 1974.
- 213 - NEVES, A.M. - Doença de Hodgkin. Estudo correlativo clínico - patológico. Tese de doutoramento apresentada à Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, 1970.
- 214 - NEVES, A.M., BRASIL, M.H.S., FERREIRA, M. & PEÇANHA, L.C. - Metástase cerebral em um caso de doença de Hodgkin. B. Centro Est. Hosp. Serv. Est., 21(1/6): 37-42, jan./jun. 1969.

- 215 - NEWELL, G.R., RAWLINGS, W., KINNEAR, B.K., CORREA, P., HENDERSON, B.E., DWORSKY, R. MENCK, H., THOMPSON, R. & SHEEHAN, W.W. - Case - control study of Hodgkin's disease. I - Results of the interview questionnaire. J. Natl. Cancer Inst., 51(5): 1437-1441, nov. 1973.
- 216 - NOVAIS, C. - Considerações sobre a doença de Hodgkin. Arq. Bras. de Med. 39(5/6): 161-178, maio/jun. 1949.
- 217 - NOWELL, P.C. - Phytohemagglutinin: an initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. Cancer Res. 20: 462, 1960.
- 218 - O'BRIEN, F.W. - End. results in irradiated Hodgkin's disease. Am. J. Roentgenol., 46: 80-88, 1941.
- 219 - OLIVEIRA, H.P. & ATEN, M.T. - Tratamento dos linfomas com a metilhidrazina (Ro 4-6467/1 MIH, "Natulanar") . O Hospital, 70(3): 651-669, set. 1966.
- 220 - OLSSON, H. & BRANDT, L. - Occupational handling of chemicals preceding Hodgkin's disease in men. Brit. Med.J., 578-579, 1979.
- 221 - PALTAUF, R. - Erg. d: allig. Path. und Pathol. anat. - Lubbarsch Ostertag: 652, 1897.
- 222 - PANETTIERE, F.J. COLTMAN, Jr., C.A. & DELANEY, F.C. - Splenectomy, chemotherapy and survival in Hodgkin disease. Arch. Intern. Med., 137: 341-343, 1977.
- 223 - PARANHOS, U. & MACIEL, J. - Um caso interessante de doença de Hodgkin. Gaz. Clin., S. Paulo 11(5):47-48, 1913
- 224 - PARISI, E. - Resultados do tratamento dos linfomas pela quimioterapia e radioterapia; comentário crítico: desses resultados. R. Bras. Cir. (B. Oncol.) 51(2): 117-121, fev. 1966.
- 225 - PATCHESFRY, A.S., BRODOVSKY, H., SOUTHARD, M. et al. Hodgkin's disease - A clinical and pathologic study of 235 cases. Cancer, 32: 150-161, 1973.

- 226 - PAULA, C.I. - Considerações sobre a classificação da doença de Hodgkin. R. Goiana Med. 20(3/4): 277-281, jul./dez. 1974.
- 227 - PAULA & SILVA, J. - Contribuição para o estudo da medula óssea na linfogranulomatose maligna. São Paulo - Médico, julho 1942
- 228 - PAVEL, M.B. - Linfogranulomatose maligna ou moléstia de Hodgkin. O Hospital, 7(8): 849-860, 1935.
- 229 - PEREIRA, L., CUNHA, M. & BARROS, T. - Quimioterapia intralinfática antineoplásica; seu emprego na doença de Hodgkin. Angiopatas, 6(2): 154-155, abr./jun. 1966 (Trabalho apresentado ao I Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Angiologia).
- 230 - PEREIRA, R. & RENDA, J. - Doença de Hodgkin e gravidez Med. Cir. Farm., 240: 155-157, 1956.
- 231 - PESSOA, S.B.; CORREA, C. & AYROSA, A. - Contribuição ao estudo etiológico da moléstia de Hodgkin. S. Paulo Med., 2(1): 79-92, 1929.
- 232 - PETERS, M.V. - A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. Am. J. Roentgenol., 63: 299-311, 1950.
- 233 - PETERS, M.V. - Prophylactic areas in Hodgkin's disease. Cancer Res., 26(1): 1232-1243, 1966.
- 234 - PETERS, M.V. & MIDDLEMISS, K. - Study of Hodgkin's disease treated by irradiation. Am. J. Roentgenol., 79: 114-121, 1958.
- 235 - PIRES, A.C.C. - Doença de Hodgkin. B. Inf. Acad. Bras. Med. Mil., 8(1): 15-16, jan. 1970.
- 236 - PIRES, W.F.C. - Linfomas. A Fôlha Médica, 48(6): 345 - 350, 1964.

- 237 - PIRES, W.F.C. - Linfogrulomatose maligna (Doença de Hodgkin) F. Méd. 54(4): 521-528, abr. 1967.
- 238 - PITOMBEIRA, M.S. - Maladie de Hodgkin. Traitement des stades cliniques localisés (I A et II₂A) par association chimiotherapie - radiotherapie. Une experience de 10 anos portant sur 248 patients. Memoire pour le titre d'Assistant Etranger. Faculté de Medicine de Paris - Lariboisière - Saint Louis, 1977.
- 239 - PLOTKOWSKI, L.M., VALVERDE F^O, J.L., DA SILVA, J.M.J., ABRAHÃO, J.L.B. & LACERDA, P.R.S. - O pulmão na doença de Hodgkin. JBM, 31(5): 80-88, 1976.
- 240 - POLAR, M. & FARIA R.M. - Cistos linfáticos no peritoneo parietal. Significado diagnóstico em laparoscopia, Hc R. Hosp. Clin. 31(4): 343-347, 1976.
- 241 - PONDE, A. - Um caso de Doença de Hodgkin. Bahia Med. 5(4): 447-451, 1934.
- 242 - PONDE, A. - Diagnóstico e tratamento da doença de Hodgkin. Bahia Med., 5(4): 475-478, 1934.
- 243 - PORZIG, K.J., PORTLOCK, C.S., ROBERTSON, A. & ROSENBERG, S.A. - Treatment of advanced Hodgkin's disease with B-CAVE following MOPP failure. Cancer, 41:1670-1675, 1978.
- 244 - POZZI, D.H.B. - Anticorpo antivírus EB na moléstia de Hodgkin. Tese de doutoramento apresentada à Fac. Med. USP, 1973.
- 245 - POZZI, D. & JAMRA, M. - Efeitos do uso da Bleomicina na moléstia de Hodgkin (Estádios III e IV) e outros linfomas. Rev. Bras. Pesq. Med. Biol. 8(2): 125-129, 1975.
- 246 - PRADO, A.A. - A contribuição paulista ao estudo dos linfomas. S. Paulo Med. 3(4): 209-233, 1929.

- 247 - PROSNITZ, L.R., NULAND, S.B. & KLIGERMAN, M.M. - Role of laparotomy and splenectomy management of Hodgkin's disease. Cancer, 29: 44-50, 1972.
- 248 - PRUDENTE, A. - Linfomas do mediastino. Bol. Oncol., 38(3): 225, 1959.
- 249 - QUEIROZ, C. & ALMEIDA, M.A.C. - Alterações testiculares nas leucemias e linfomas. R. Bras. Med. 32(7): 472 - 474, jul. 1975.
- 250 - RAMOS, Jr. J. - Tratamento dos linfomas. An. Paul. Med. Cir., 81: 67-68, 1961.
- 251 - RAMOS, E. - Idéias modernas sôbre a linfogranulomatose maligna. Rev. Med. Municipal, 3(1): 73-80, 1942.
- 252 - RAMOS, Jr., J., MENDEZ, A.L., BUBMAN, I. & CORREA, H. S. - O valor da eletroforese das proteínas do plasma na avaliação prognóstica dos linfomas. Bol. Oncol. 47(6): 347-367, 1964.
- 253 - RAMOS, Jr. J., PARISI, E., BUBMAN, I. et al. - Tratamento dos linfomas e das neoplasias em estado avançado de evolução, pela ciclofosfamida em doses altas, por via endovenosa e por via retal. Rev. Bras. Cir., 53(718): 428-435, 1967.
- 254 - RAPPAPORT, H., STRUM, S.B., HUTCHISON, G. & ALLEN, L.W. - Clinical and biological significance of vascular invasion in Hodgkin's disease. Cancer Res., 31:1794-1798, 1971.
- 255 - RAVRY, M., MALDONADO, N., VELEZ-GARCIA, E., MONTALVO, I. & SANTIAGO, P.J. - Serious infections after splenectomy for the staging of Hodgkin's disease. Ann. Intern. Med., 77: 11-14, 1972.
- 256 - RAZIS, D.V., DIAMOND, H.V. & CRAVER, L.F. - "Familial Hodgkin's disease: Its significance and implications". Ann. Int. Med., 51(5): 933-971, 1959.

- 257 - REBELLO, E. - Traçado eletroforético nos casos de linfoma. Rev. Bras. Cancerol., 11(12): 92-106, 1954.
- 258 - REED, D.M. - On the pathological changes in Hodgkin's disease with especial reference to its relation to tuberculosis. Johns. Hopkins Hosp. Rep., 10:133-196, 1902.
- 259 - RIBEIRO, E.B. - Moléstia de Hodgkin e obstrução do delgado. Bol. do Sanat. São Lucas, 5(9): 131-134, 1944.
- 260 - RIBEIRO, E.B. & LORDY, C. - A respeito de um caso de granuloma maligno de Hodgkin. An. Paul. Med. Cir. 79(1): 59-62, 1960.
- 261 - RICHAUD, P. - Traitement des lymphomes malins localisés (stades cliniques I et II). Intérêt d'une chimiothérapie associée a la radiothérapie (Analyse d'une série de 245 observations). These pour le Doctorat en Médecine. Université de Bordeaux II, France, 1975.
- 262 - RODRIGUES, A.J. - Tumor abdominal, Doença de Hodgkin. Med. Cir. Farm., (1): 43-48, 1934.
- 263 - RODRIGUES, D. & SILVANY FILHO, A.M. - Comprometimento cardíaco em Doença de Hodgkin. Arq. Oncol., 6(1): 51-51-59, 1965.
- 264 - RODRIGUES, F., SAWAYA, M. & ZUIANI, L. - Ensaio terapêutico pela droga citostática "Calcemid" em caso de leucosarcoma de Hodgkin sarcomatoso. Fol. Med., 37(23):178-180, 1956.
- 265 - ROSENBERG, S.A. & KAPLAN, H.S. - La classification clinique des malades de Hodgkin, son importance et l'influence des signes generaux. Nouv. Rev. Franç. Hemat., 6: 51-54, 1966.
- 266 - ROSENBERG, S.A. & KAPLAN, H.S. - The management of stages I, II and III hodgkin's disease with combined radiotherapy and chemotherapy. Cancer, 35: 55-63, 1975.

- 267 - SALOMÃO, J.F.M., LYRO, A.S., ALMEIDA, A.L.G. & OLIVEIRA, H.A. - Compressão medular por tumores malignos extradurais. Rev. Med. HSE, 24: 167-176, 1972.
- 268 - SALTZSTEIN, S.L. & ACKERMAN, L.V. - Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. Cancer, 12: 164-182, 1959.
- 269 - SAME -- Serviço de Arquivo Médico e Estatística. SAMEAC - Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará, maio 1980.
- 270 - SANTOS-SILVA, M. - Herpes zoster e linfomas. Rev. Bras. Cir., 31(3): 385-389, 1956.
- 271 - SANTOS-SILVA, M. - Quimioterapia dos linfomas e das leucemias. (I parte) Rev. Paul. Med., 50: 190-197, 1957.
- 272 - SANTOS-SILVA, M. - Manifestações neurológicas dos linfomas. J. Bras. Med., 9(3): 256-277, mar. 1965.
- 273 - SANTOS-SILVA, M. - Comprometimento cardíaco no linfoma. Rev. Bras. Med., 13(5): 5-15, 1955.
- 274 - SANTOS-SILVA, M. - Quimioterapia dos linfomas e leucemias (II parte). Rev. Bras. Med., 14(6): 416-419, 1957.
- 275 - SANTOS-SILVA, M. - Linfoma: responsabilidade da demora do tratamento. Rev. Bras. Med., 15(9): 628-631, 1958.
- 276 - SANTOS-SILVA, M. - Linfomas: diagnóstico e tratamento Rev. Bras. Cir., 38(1): 15-35, 1959.
- 277 - SANTOS-SILVA, M. - Localizações e manifestações pulmonares dos linfomas. R. Bras. Cancerol., 20(28): 5-119, 1964.
- 278 - SANTOS-SILVA, M. - O emprego da radioterapia no tratamento dos linfomas. Arq. Oncol. 9(1): 139-142, 1968.

- 279 - SAWAYA, M. - A medula óssea na linfogranulomatose maligna. Rev. Bras. Med., 11(9): 620-624, 1954.
- 280 - SBRIGHI, E. - Poliquimioterapia na Moléstia de Hodgkin. Anais do III Cong. do Colégio Brasileiro de Hematologia, p. 73, julho 1971.
- 281 - SCHOTTENFELD, D. - Epidemiology of Hodgkin's disease In LACHER, M. Ed. John Wiley & Sons, p. 5, 1976.
- 282 - SCHWARZ, G. - The role of lymphangiography. JAMA. 190 : 912-913, 1964.
- 283 - SHIMKIN, M.B., - Hodgkin's disease. Mortality in the Unite-States, 1921-1951: Race, sex and age distribution; comparison with leukemia. Blood, 10(12) 1214 - 1227, 1955.
- 284 - SILVA, M. P. da, KERBAUY, J. & GUERRA, C.C.C. - um novo derivado de metil-hidrazina (R04-6467 ou "Natulan") no tratamento da doença de Hodgkin; estudo de 10 casõs. R. Bras. Med., 23(7): 483-489, 1966.
- 285 - SILVA, P.R.M. & NAKANISHI, R. - Avaliação clínica e quimioterápica associada na doença de Hodgkin. Anais do III Cong. do Colégio Brasileiro de Hematologia, p. 71, julho 1971.
- 286 - SILVANY FILHO, A.M. et al. - Doença de Hodgkin. Arq. Oncol. 8(1): 3-57, 1967 (Bibliografia Brasileira dos Linfomas 1919/1966 p. 52-57).
- 287 - SILVEIRA, E., BITTENCOURT, L.A.R., LORAND, I.G.H., KOSEKI, N.M., CARVALHAL, S.S. & MODESTO, N.P. - Acometimento da região parotídea pela moléstia de Hodgkin como primeira manifestação clínica. Rev. Ass. Med. Brasil. 22(2): 55-56, 1976.
- 288 - SIMON, R. - Lipasemia e Doença de Hodgkin. Arq. Soc. Med. Alagoas, 11(1-2): 62-67, 1958.

- 289 - SLAUGHTER, D.P. & CRAVER, L.F. - Hodgkin's disease: 5 year survival rate - value of early surgical treatment: notes on 4 cases of long duration. Am. J. Roentgenol. 47: 596-606, 1942.
- 290 - SMITH, I.E., PECKHAM, M.J. McELWAIN, T.J. GAZET, J.C. & AUSTIN, D.E. - Hodgkin's disease in children. Br. J. Cancer, 36: 120-129, 1977.
- 291 - SMITHERS, D.W. - Spread of Hodgkin's disease. Lancet, 1: 1262-1267, 1970.
- 292 - SOARES, J.V. - Doença de Hodgkin. These apresentada à Fac. Med. do Rio de Janeiro, 1917.
- 293 - SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HEMATOLOGIE - Symposium sur la circulation lymphatique chez l'homme. Nouv. Rev. Hémat., 8: 495-758, 1968.
- 294 - SOERENSEN, B., CORRÊA, H.C.S. & SALIBA, A.M. - Criptococose associada à moléstia de Hodgkin. Rev. Bras. Cir. (Bol. Oncol.), 47: 225-229, 1962.
- 295 - SOLIDORO, A., GUZMAN, O. & CHANG, A. - Relative increased incidence of childhood Hodgkin's disease in Perú. Cancer Res., 26: 1204-1208, 1966.
- 296 - SPRIGGS, A.I. & BODDINGTON, M.M. - Chromosomes of Sternberg-Reed cells. Lancet, iê: 153-154, 1962.
- 297 - STEINER, P.E. - Etiology of Hodgkin's disease II - Skin reaction to avian and human tuberculin proteins in Hodgkin's disease. Arch. Intern. Méd., 54: 11-17, 1934.
- 298 - STERNBERG, C. - Uber eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. Ztselir, Heilk., 19: 21-90, 1898.
- 299 - SWEET Jr., D.L., KINNEALEY, A. & ULTMANN, J.E. - Hodgkin's disease: problems of staging. Cancer, 42: 957-970, 1978.

- 300 - TAMIGAKI, M. - Moléstia de Hodgkin; Estadiamento. Contribuição da linfografia, da laparotomia exploradora e da esplenectomia. Tese de doutoramento apresentado à Fac. Med. USP, 1972.
- 301 - TEILLET, F. - La maladie de Hodgkin. Encyclopédie Médico Chirurgicale 13030 B20 - 13030 B60, 1974
- 302 - TEILLET, F. & BERNARD, J. - Discussion à propos de la laparotomie avec splénectomie dans la maladie de Hodgkin Ann. Méd. Interne, 121(3): 283-284, 1970.
- 303 - TEILLET, F., BOIRON, M. & BERNARD, J. - A reappraisal of clinical and biological signs in staging of Hodgkin's disease. Cancer Res., 31: 1723-1729, 1971.
- 304 - TEILLET, F. & SCHWEISGUTH, O. - Hodgkin's disease in children. Clin. Ped., 8: 698-704, 1969.
- 305 - TEILLET, F., WEISBERGER, C., DESPREZ-CURELY, J.P., BOSQUET, R., BOIRON, M. & BERNARD, J. - L'extension du processus Hodgkinien. Étude clinique. Boll. Cancer, 58: 45-56, 1976
- 306 - TEILLET, F., WEISGERBER, C., FEINGOLD, N., JOEL, P. & THIEBAUD, F. - Maladie de Hodgkin: essai d'évaluation du rôle joué par l'appendicectomie et l'amygdalectomie. Nouv. Presse Méd., 2(32): 2097-2099, 1973.
- 307 - TEILLET, F., WEISGERBER, Ch., DANA, M., FEINGOLD, N., CHELLOUL, N., THIEBAUD, Fr., JACQUILLAT, Cl., BOIRON, M. & BERNARD, J. - Maladie de Hodgkin. Traitement des formes localisées I e II, par association de radiothérapie et chimiothérapie. Nouv. Presse Méd. 3(31) : 1925-1928, 1974.
- 308 - TEIXEIRA, L.C. - O emprego da radioterapia no tratamento dos linfomas (Complementação) Arq. Oncol. 9(1): 143 - 145, 1968.
- 309 - TOLEDO, P. de A. - Linfoma (Radiologia). Caso 16 - J. F. 38 anos. Rev. Ass. Med. Bras., IX: 404-408, 1963.

- 310 - TORLONI, H. - Leucemias e linfomas (Considerações sob o ponto de vista histopatológico). Bol. Oncol., 44 (6): 457-461, 1962.
- 311 - TROUSSEAU, A. - De l'adenie. Clin. Méd. l'Hôtel Dieu, Paris, 3: 555-581, 1865.
- 312 - TUBIANA, M., ATTIE, E., FLAMANT, R., GÉRARD-MARCHAND, R. & HAYAT, M. - Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease. Cancer Res., 31: 1801-1810, 1971.
- 313 - TUBIANA, M. & MATHE, G. - Combined Radiotherapy and Chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. Ser. Haemat., 6(2): 202-243, 1973.
- 314 - TUBIANA, M., MATHE, G., HAYAT, M., AMIEL, J.L., SCHLIENGER, M., BOURGEOIS, J.P., GÉRARD-MARCHANT, R. & HENRY-AMAR, M. - Essai thérapeutique contrôlé sur une association radiotherapique-chimiothérapique dans la maladie de Hodgkin. Bull. Cancer, 61(2): 245-255, 1974.
- 315 - VASILIU, & GOIA, I. - La granulomatose maligne. La lymphogranulomatose ou maladie de Hodgkin-Paltauf-Sternberg. Ann. D'Anat. Pathol. 4(1): 33-62, 1927.
- 316 - VEIGA, G. - Doença de Hodgkin e brucelose: O Hospital, 76 (4): 1471-1475, 1969.
- 317 - VIANNA, N.J., DAVIES, J.N.P., POLAN, A.K. & WOLFGANG, P. - Familial Hodgkin's disease: an environmental and genetic disorder. Lancet, 2: 854-862, 1974.
- 318 - VIANNA, N.J., GREENWALD, P. & DAVIES, J.N.P. - Tonsillectomy and Hodgkin's disease: the lymphoid tissue barrier. Lancet, 1(7696): 431-432, 1971.
- 319 - VIEIRA, A.P., REBELLO, E. & ABBUD, J.A. - Orientação diagnóstica nos linfomas e leucemias. Rev. Bras. Cancerol., 13(14): 5-35, 1956.
- 320 - VIRCHOW, R. - Die Krankharften Geschwulste. Berlin, 2: 728-38, 1863.

- 321 - WEISGERBER, Ch., BOUSQUET, R. & TEILLET, Fr. La laparotomie avec splénectomie dans la maladie de Hodgkin. Étude de critique des résultats chez 123 malades. Nouv. Press. Méd., 4: 1797-1800, 1975
- 322 - WEISGERBER, Ch. & TEILLET, F. - La maladie de Hodgkin chez l'enfant. Le pédiatre, 44: 1-18, 1973.
- 323 - WERNECK, C. - Granuloma de Hodgkin. Bol. Acad. Nac. Med., 96: 129, 1924.
- 324 - WILKS, SIR S. - Cases of Enlargement of the Lymphatic Glands and Spleen, (or, Hodgkin's Disease). Guy's Hospital Reports. 11: 56-67, 1865.
- 325 - WINSHIP, T. - Pathologic changes in the so-called cat-scratch fever. Review of findings in lymph nodes of 29 patients and cutaneous lesions in 2 patients. Am. J. Clin. Path., 23: 1012-1016, 1953.
- 326 - WINTER F^o, E. - Doença de Hodgkin-Paltauf-Sternberg: granulomatose maligna. Rev. Med. do Paraná, 17(2):72-78, 1948.
- 327 - WOLLNER, N., BARROS, R., JAHRA, M. et al. - Contribuição ao estudo do esqueleto nas hemopatias malignas. Rev. Hosp. Clin., 13(2): 112-127, abr. 1958.
- 328 - WOLOSKER, - Repercussão pulmonar da doença de Hodgkin. Rev. Bras. Tuberc. e Doenç. Torác. 26(197):1255-1262, set. 1958.
- 329 - YOUNG, R.C., CORDER, M.P., HAYNES, H.A. & De VITA, V.T.- Delayed (hypersensitivity in Hodgkin's disease. A study of 103 untreated patients. Amer. J. Med., 52:63-72, 1972.
- 330 - YUMOTO, T. & DMOCHOWSKI, L. - Light and electron microscope studies of organs and tissues of SJL/J strain mice with reticulum cell neoplasms resembling Hodgkin's disease. Cancer Res., 27: 2098-2112, 1967.

- 331 - ZAGORDO, A.I. & CINTRA, R.A. - Conceitos de Moléstia de Hodgkin. D C C, São Paulo, 3(1/2): 9-26, 1945.
- 332 - ZIEGLER, J.L., MAGRATH, I.T., GERBER, P. & LEVINE, P.H. - Epstein-Barr Virus and human malignancy. Ann. Int. Med., 86: 323-336, 1977.

Complementação da bibliografia

- 333 - ABRÃO, A. - Estadiamento cirúrgico da doença de Hodgkin. Tese de Livre-Docência apresentada ao Centro de Ciências Biológicas da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, 1977.
- 334 - ANDRIEU, J.M; WEISBERGER, Ch., TEILLET, F. & ASSELAIN, B. - Influence des caractéristiques initiales et du traitement initial sur la survenue des rechutes dans les stades cliniques I et II de la maladie de Hodgkin. Actualités hematologiques, 13: 31-43, 1979.
- 335 - BERNARD, J. - La maladie de Hodgkin. Introduction. Historique. Evolution des thérapeutiques. Actualités hematologiques, 13: 3-6, 1979a
- 336 - JACQUILLAT, C.; WEIL, M; AUCLERC, G. et al. - Traitement initial de la maladie de Hodgkin par la polychimiothérapie. Nouv. Press. Med., 3(33): 2073-2078, 1974.
- 337 - MARTINS, J.M. - Comunicação pessoal.

FICHA Nº _____

NOME - _____

PRONTUÁRIO - _____

IDADE - _____

SEXO - _____

COR - _____

PROFISSÃO - _____

PROCEDÊNCIA - _____

ENDEREÇO - _____

DATA 1os. sintomas - _____

" 1a. consulta - _____

" 1º ganglio - _____

LOCALIZAÇÃO 1º GANGLIO _____

EXTENSÃO - _____

FÍGADO - _____ BAÇO - _____ MED. _____

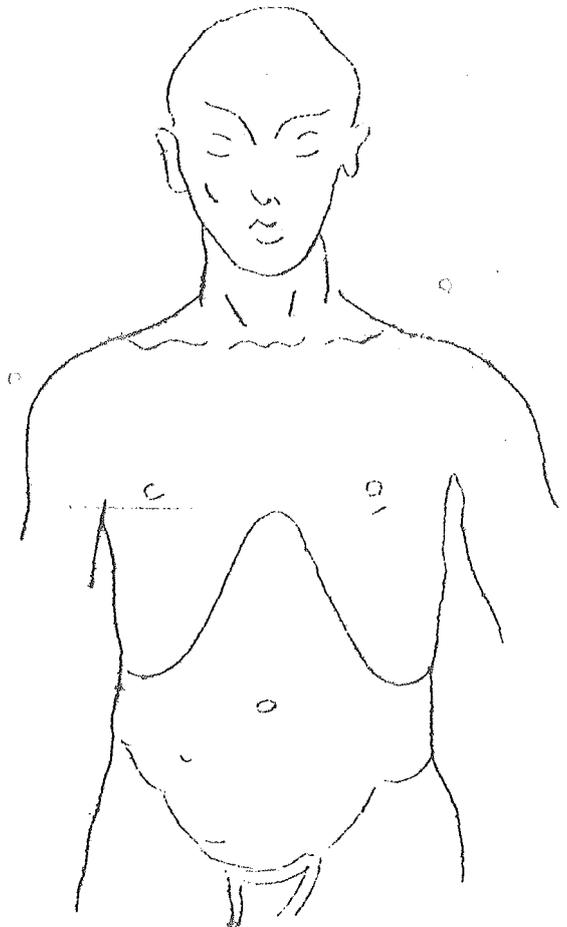
SINTOMAS GERAIS -

- emagrecimento _____

- febre _____

- suores noturnos _____

- prurido _____



BIOLÓGICOS -

Hd. _____

Fib. _____

Glob 1 _____

2 _____

Glob. _____

Alb. _____

Ferro serico _____

Leucocitos _____

Neut. _____

Mucoproteínas _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

SERVIÇO DE HEMATOLOGIA

PROTOCOLO HC/HEMOCE-2/78

PROTOCOLO DE TRATAMENTO

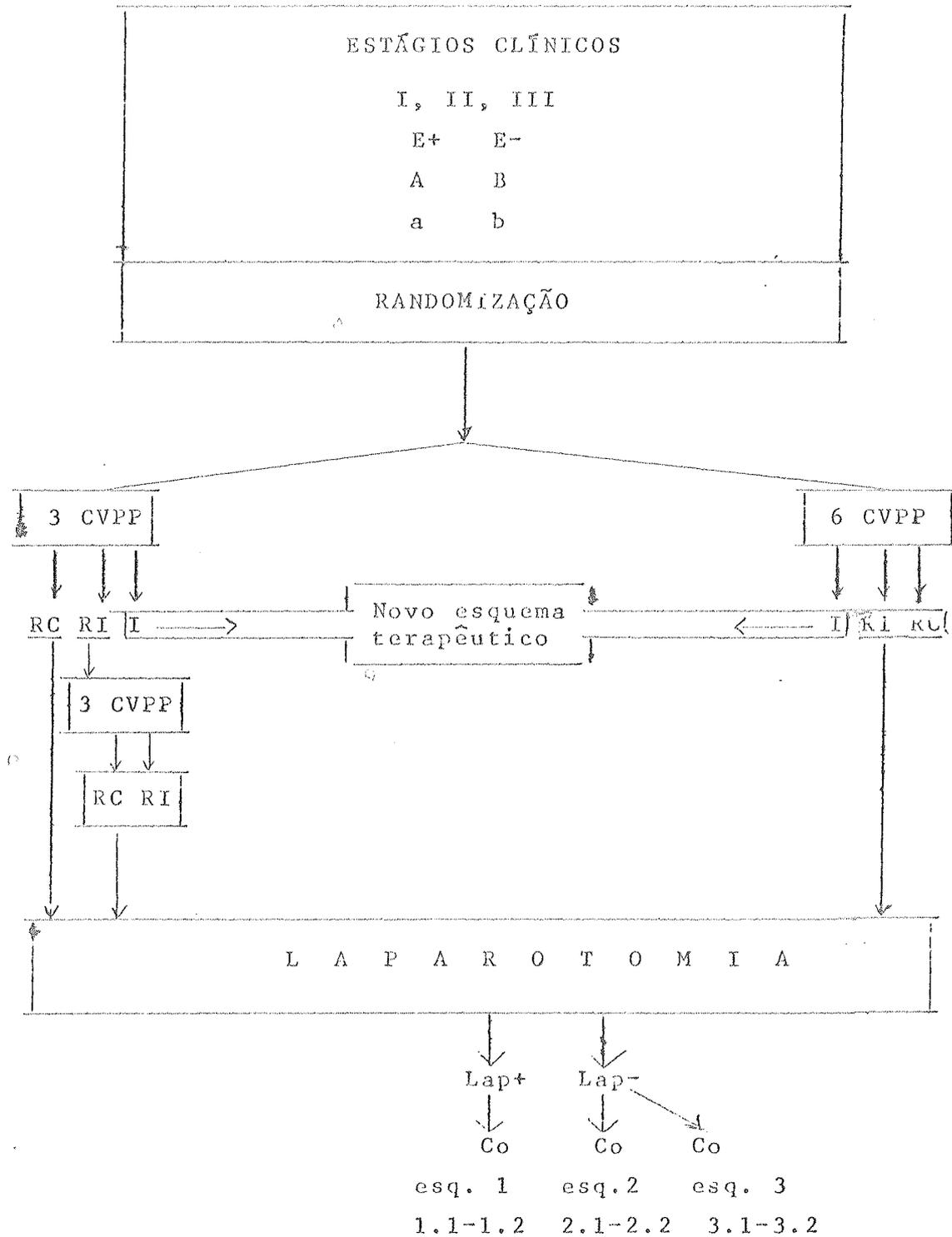
DA

DOENÇA

DE HODGKIN

HOSPITAL DAS CLÍNICAS - HEMOCE

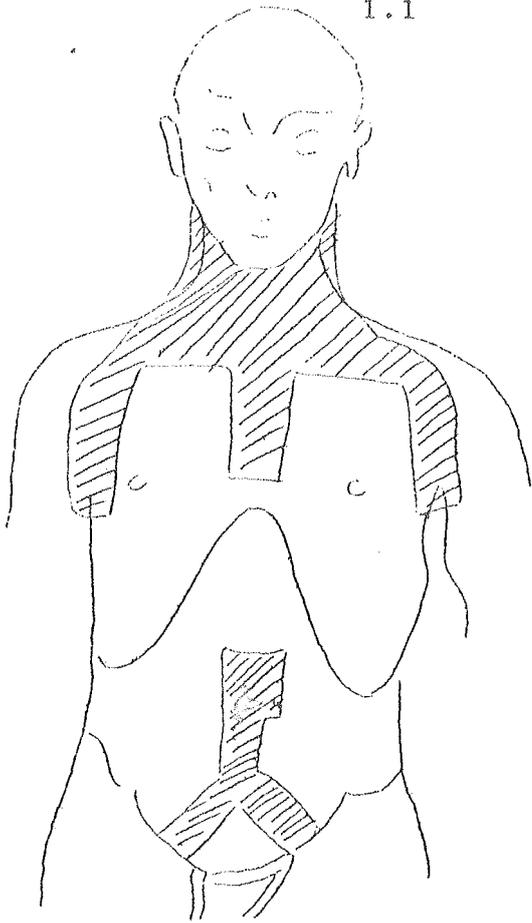
PROTOCOLO DE HODGRIN-2/78



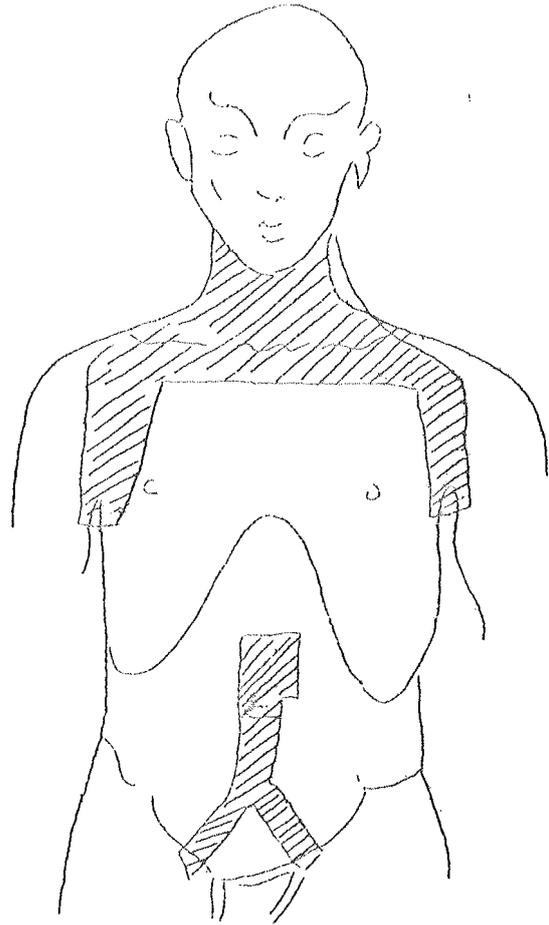
ESQUEMAS DE IRRADIAÇÃO

ESQUEMA 1-

1.1

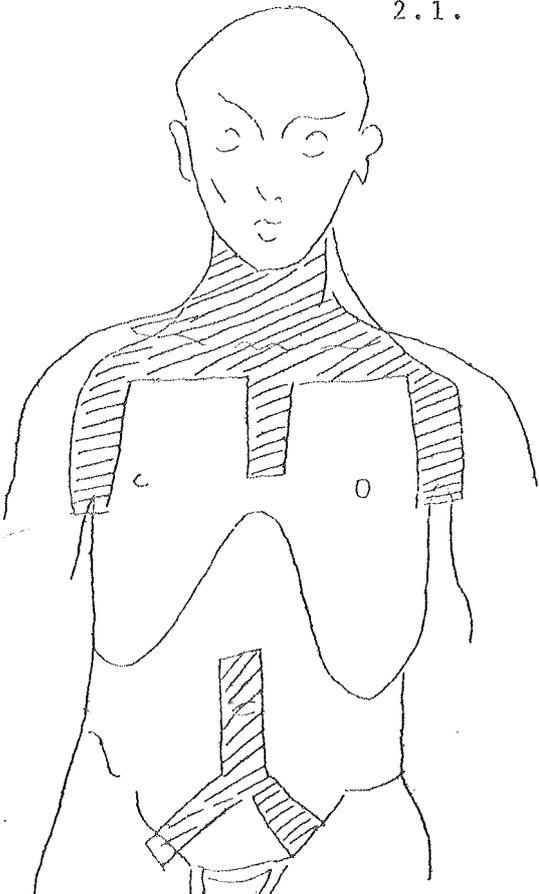


1.2.

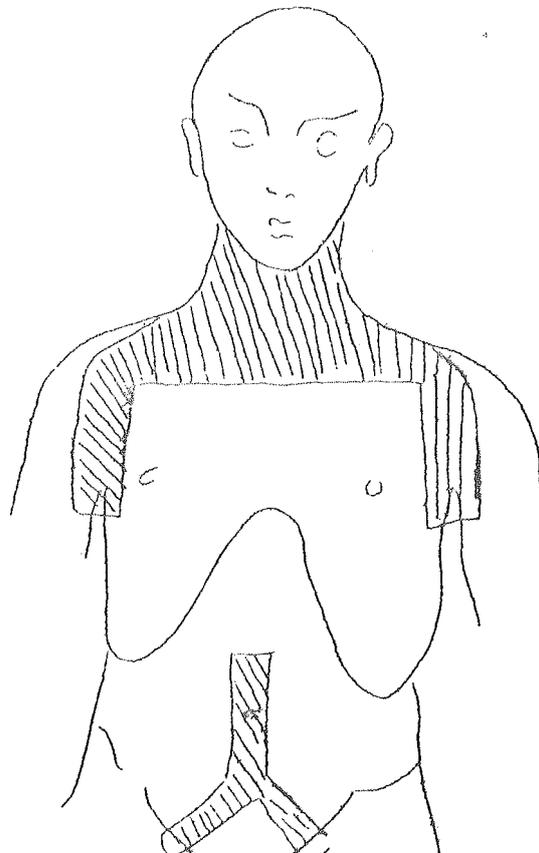


ESQUEMA 2-

2.1.

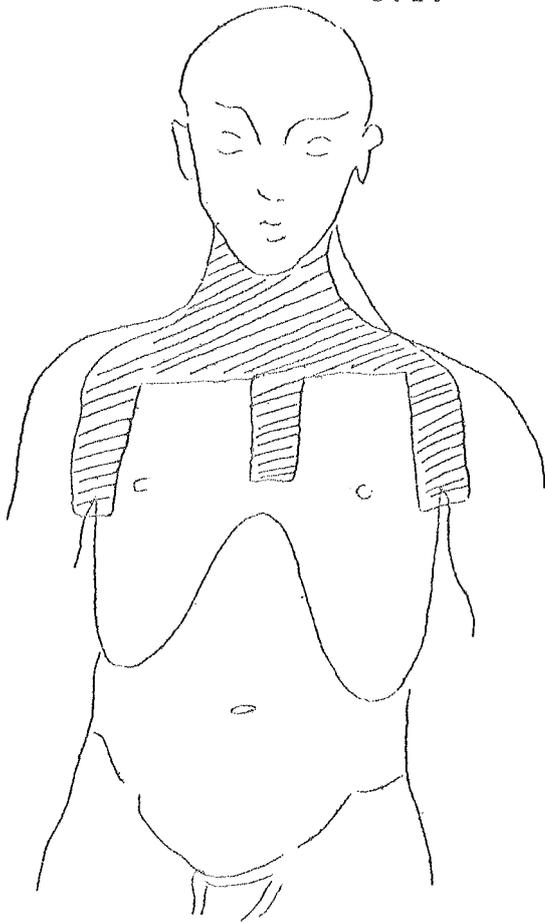


2.2.

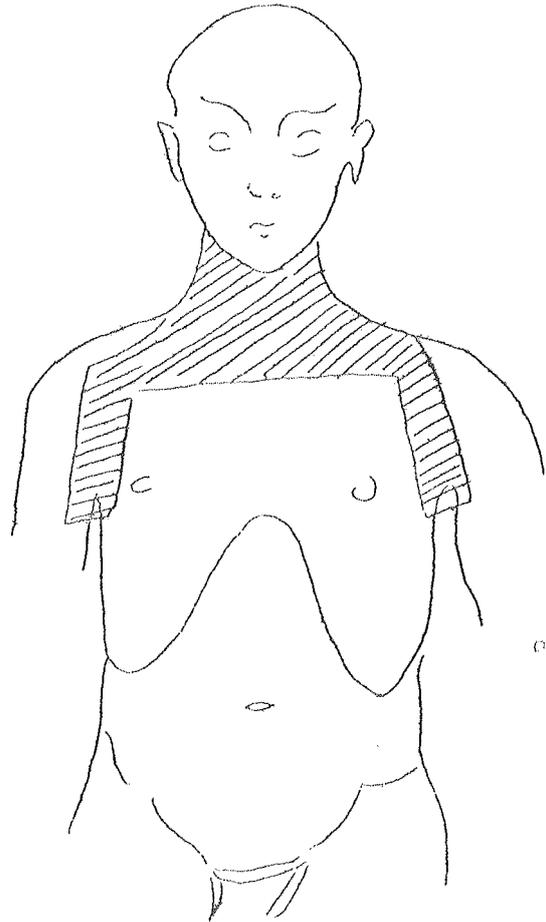


ESQUEMA 3-

3.1.



3.2.



1. INDICAÇÃO - Doença de Hodgkin
(estágios clínicos I, II e III)

2. DESCRIÇÃO DO PROTOCOLO:

2.1. - Após o estadiamento clínico, os pacientes serão randomiza-
dos aleatoriamente em dois grupos iniciais para o esquema
quimioterápico: CVPP - 3 ciclos

CVPP - 6 ciclos

2.2. - Esquema CVPP consta:

DIAS DO CICLO	MEDICAÇÕES
1º	Ciclofosfamida (800mg/m ²) Velban (6mg/m ²) Procarbazina (100mg/m ²) Prednisona (40mg/m ²)
2-14	Procarbazina (100mg/m ²) Prednisona (40mg/m ²)
15	Prednisona (20mg/m ²)
16-28	Sem tratamento
27	Hemograma + plaquetas
1º	Recomeçar o ciclo

2.3. - Três semanas após a quimioterapia (3 ou 6 ciclos), os pa-
cientes serão reavaliados e classificados como:

- RC - RI ou Insucesso.

2.4. - Os pacientes em RC, serão encaminhados à laparotomia; aque-
les em RI do grupo CVPP- 3 ciclos, receberão mais 3 ciclos;
os RI do grupo CVPP- 6 ciclos, serão encaminhados à lapa-
rotomia; os insucessos, serão submetidos a outros esque-
mas terapêuticos.

2.5. - De acordo com o resultado da laparotomia e o estágio clínico, os pacientes serão encaminhados à cobaltoterapia.

Lap + = Cobaltoterapia supra e infradiafragmática (esquema 1);

Lap - = Cobaltoterapia supra e infradiafragmática naqueles pacientes com doença inicial infradiafragmática (esquema 2);

= Cobaltoterapia supradiafragmática nos pacientes com doença localizada apenas neste setor (esquema 3);

= Não será irradiado o mediastino dos pacientes sem acometimento deste setor (esquema 2).

3. - OBJETIVOS:

- 3.1. - Tentativa de eliminar as remissões incompletas, nos estágios localizados, pela esterilização precoce dos focos viscerais ocultos pela poliquimioterapia inicial;
- 3.2. - Estudar o índice de remissão completa após 3 e 6 ciclos de poliquimioterapia;
- 3.3. - Reduzir as recidivas, "in situ" ou nos bordos dos campos irradiados pela poliquimioterapia inicial;
- 3.4. - Confirmar com a laparotomia, se a RC clínica pósquimioterapia, é verdadeira ou aparente;
- 3.5. - Reduzir a cobaltoterapia pela identificação dos doentes com setor infradiafragmático indene;
- 3.6. - Maiores oportunidades econômico-financeiras de cumprimento completo do tratamento;
- 3.7. - Redução dos efeitos colaterais neurológicos com a substituição da Vincristina pela Vinblastina..

4. - AVALIAÇÃO DOS PACIENTES:

- 4.1. - Diagnóstico histológico de doença de Hodgkin. A classificação histológica será considerada numa análise posterior;

4.2. - Avaliação Clínica e laboratorial dos pacientes:

4.2.1. - História clínica completa e exame físico criterioso: enfatizando data dos primeiros sintomas e sinais clínicos de evolução: febre; emagrecimento; prurido; suores noturnos. Focalizando com precisão, data e localização do 1º ganglio e extensão da doença e localizações cervicais (alto ou baixo, figura 1 anexa).

4.2.2. - Exames Laboratoriais, hemograma; reticulócitos; hemossedimentação; plaquetas; mielograma; ferro sérico; fibrinogênio; mucoproteínas; eletroforese das proteínas; bilirubinas total e fracionadas; colesterol; fosfatase alcalina; transaminases; uréia; creatinina; ácido úrico e glicemias PPD-S, sumário de urina e parasitológico de fezes.

4.2.3. - Radiografia do tórax em PA e perfil, tonografia se necessário; estudo radiológico do cavum nas formas cervicais altas.

4.2.4. - EGG nos pacientes com mais de 40 anos.

4.3. - CONTROLE - antes de iniciar cada ciclo quimioterápico, repetir hemograma completo + plaquetas para ajustamento das doses seguindo o esquema:

<u>LEUCÓCITOS</u>	<u>PLAQUETAS</u>	<u>DROGAS % dose</u>			
		<u>CFM</u>	<u>VLB</u>	<u>PCZ</u>	<u>PRED.</u>
m m ³	m m ³				
>4.000	>100.000	100	100	100	100
3990-3000	100.000	75	100	50	100
2999-2000	50.000-100.000	50	50	25	100
1999-1000	50.000-100.000	25	25	25	100
<1.000	<50.000	0	0	0	100

5. - ESTADIAMENTO CLÍNICO:

5.1. - Os pacientes serão classificados segundo os diferentes graus de comprometimento anatômico em 4 estágios clínicos:

ESTÁGIO I - 1 território ganglionar;

ESTÁGIO II₂ - 2 territórios ganglionares de um mesmo lado do diafragma;

ESTÁGIO II₃₊ - 3 territórios ganglionares ou mais de um mesmo lado do diafragma;

ESTÁGIO III - 1 ou vários territórios ganglionares de ambos os lados do diafragma, incluindo o baço;

ESTÁGIO IV - acometimento ganglionar generalizado e visceral - fí

FIGURA 1-

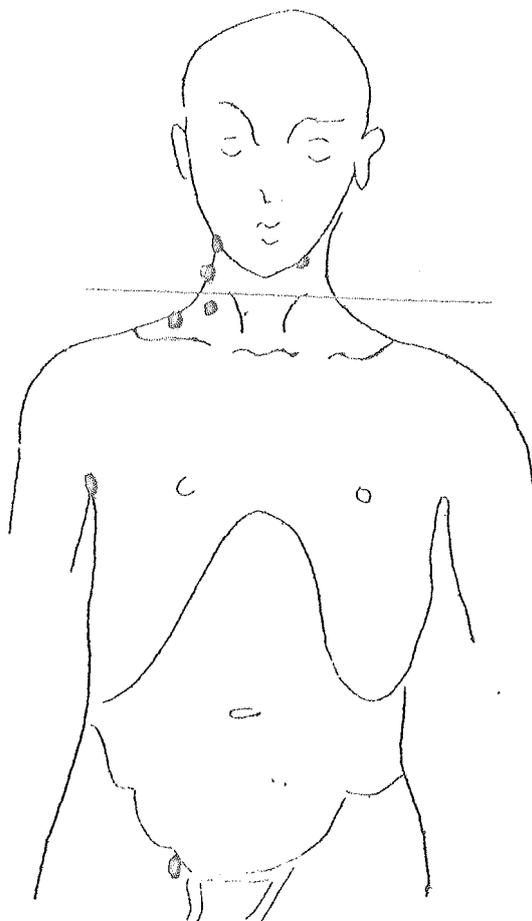


Fig. 1 - Comprometimento cervical:

CERVICAL ALTO: compreendendo os ganglios situados acima de um plano transversal, que passa ao nível médio da cartilagem cricoide;

CERVICAL BAIXO e SUPRA CLAVICULARES: os ganglios situados a-baixo desta linha.

OBS: 1) E+ - Índice de comprometimento extralinfático de contiguidade;

2) O cavum é considerado como um território glanglionar.

5.2. - De acordo com os sinais clínicos de atividades evolutiva da doença, os pacientes serão classificados em 2 grupos:

A - ausência de sinais;

B - presença de um ou mais dos seguintes sinais:

- FEBRE, igual ou superior a 38°C durante pelo menos uma semana;

- EMAGRECIMENTO, igual ou superior a 10% do peso habitual

- SUORES NOTURNOS, ABUNDANTES;

- PRURIDO, não é mais considerado como um sinal de evolução clínica, entretanto será anotado com precisão.

5.3. - De acordo com os critérios biológicos, os pacientes serão classificados em 2 subgrupos:

a - ausência de sinais;

b - a existência de pelo menos 2 dos seguintes sinais biológicos;

HEMOSEDIMENTAÇÃO, igual ou superior a 40 mm na 1ª hora;

FIBRINOGENEMIA, igual ou superior a 0,5g/100ml (normal = 0,2 a 0,4g/100ml);

FERRO SÉRICO, inferior a 60mcg/100ml;

ALFA₂ GLOBULINAS, superior a 13% (Normal - 9-13%
-0,48 a 1,04g/100 ml

GAMA GLOBULINAS, superior a 20%
(Normal- 13% a 20% - 0,78 a 1,60g/100ml)

ALBUMINEMIA, inferior a 40%
(Normal- 45% a 55% - 2,70 a 4,40g/100ml)

LEUCÓCITOS TOTAIS, igual ou superior a 12.000/mm³ com neutrófilos iguais ou superiores a 70%;

MUCOPROTEÍNAS, superior a 200mg/100ml.

6. - ELEGIBILIDADE dos pacientes:

6.1. - Serão incluídos neste protocolo, todos os pacientes com diagnóstico histológico de doença de Hodgkin, estágios clínicos I, II ou III, A ou B, a ou b, E- ou E+.

6.2. - Serão excluídos deste protocolo, os pacientes em estágio clínico IV, aqueles anteriormente tratados, os pacientes de menos de 5 anos e mais de 70 anos de idade e as mulheres grávidas por ocasião do diagnóstico.

- 6.3. - Não será indicada esplenectomia nas pacientes abaixo de 15 anos de idade. Estes formarão um grupo à parte, que será reavaliado ao ultrapassarem a citada faixa etária.
7. - CRITÉRIOS DE RESPOSTA- Terminadas os ciclos programados (3 ou 6), os pacientes serão reavaliados clínica e laboratorialmente e classificados nos seguintes critérios:
 - 7.1. - REMISSÃO COMPLETA - (R.C.) definida pelo desaparecimento completo de todos os ganglios inicialmente patológicos ; normalização de imagens radiológicas observadas no início; desaparecimento dos sinais clínicos e biológicos;
 - 7.2. - REMISSÃO INCOMPLETA- (R.I.) persistência de ganglios residuais ou de imagens radiológicas suspeitas; persistência de sinais clínicos ou biológicos de atividades da doença
 - 7.3. - INSUCESSO- quadro clínico biológico e ou radiológico inalterado em relação ao estado inicial.
8. - LAPAROTOMIA- Com as seguintes indicações:
 - 8.1. - Esplenectomia;
 - 8.2. - Exame completo das cadeias ganglionares do abdome e da pequena bacia com biópsia das cadeias esplênica, celíaca, hepática lomboaórtica e mesentérica;
 - 8.3. - Clipagem de ganglios das cadeias examinadas;
 - 8.4. - Biópsia hepática (2 ou 3);
 - 8.5. - Biópsia de medula óssea;
 - 8.6. - Deslocamento dos ovários para o fundo de saco de Douglas nas mulheres, salvo se indicado o contrário antes da cirurgia.
9. - IRRADIAÇÃO - será feita cobaltoterapia na dosagem de 4.000 rads em 4 semanas sobre as regiões atingidas e 3.000 rads, sobre as regiões adjacentes. O mediastino será excluído da irradiação desde que ele não esteja inicialmente comprometido (esquemas anexos).
10. - Acompanhamento dos casos após terminado o protocolo:
 - 10.1. - um mês após o fim da irradiação, os pacientes serão reavaliados. Os pacientes em RC não receberão nenhum tratamento; aqueles em RI serão discutidos pelo grupo médico;
 - 10.2. - Reavaliação clínica e laboratorial, serão efetuadas para os pacientes em RC a cada 3 meses nos 2 primeiros anos e

11. - RECIDIVAS- é definida como o aparecimento num paciente em RC aparente pelo menos há um mês, de sinais clínicos, biológicos ou radiológicos imputáveis à Doença de Hodgkin. Estes casos serão submetidos à novo esquema terapêutico.
12. - ANÁLISE: - os pacientes submetidos aos dois esquemas terapêuticos, serão avaliados e correlacionados os seguintes resultados:
- 12.1. - Índice de remissão completa;
- 12.2. - Duração da remissão;
- 12.3. - Efeitos colaterais - frequência de depressão medular, cistite hemorrágica, alopecia, sintomas neurológicos etc e impossibilidade de completar o tratamento pela ocorrência de complicações;
- 12.4. - Complicações infecciosas;
- 12.5. - Índice de abandono do tratamento;
- 12.6. - Facilidade financeira para cumprimento dos 2 esquemas.
13. - Para sorteio da primeira fase do tratamento (3 ou 6 ciclos CVPP) ou desde que surja qualquer dificuldade na aplicação do protocolo, entrar em contacto com o Dr. Murilo Martins ou Bra. Helena Pitombeira, pelos telefones:

{ 223- 0688 - ramal 62
 223- 0216
 224- 5587