

LUÍS FERNANDO PRACCHIA

**Significado prognóstico dos graus histológicos do linfoma
de Hodgkin tipo esclerose nodular**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Área de concentração: Hematologia
Orientadora: Dr^a Valeria Buccheri

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pracchia, Luís Fernando

Significado prognóstico dos graus histológicos do linfoma de Hodgkin tipo esclerose nodular / Luís Fernando Pracchia. -- São Paulo, 2005.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Hematologia.

Orientadora: Valeria Buccheri.

Descritores: 1.PROGNÓSTICO 2.SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA
3.ESTADIAMENTO DE NEOPLASIAS 4.DOENÇA DE HODGKIN/patologia

USP/FM/SBD-099/05

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Este estudo é dedicado aos portadores de linfoma de Hodgkin

AGRADECIMENTOS

À Dr.^a Valeria Buccheri, orientadora deste estudo e companheira na assistência aos pacientes do ambulatório de linfoma de Hodgkin do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

À Dr.^a Nair Sumie Mori, colega do ambulatório de linfoma de Hodgkin do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

À Dr.^a Yara de Menezes, pela revisão histológica dos casos

À Dr.^a Sheila A. C. Siqueira, pelo auxílio com os dados de imunohistoquímica e pela documentação fotográfica dos casos

Ao Prof. Dr. Venâncio A. F. Alves, Dr. Paulo A. Silveira e Dr.^a Elvira D. Velloso, pelas sugestões oferecidas durante o exame de qualificação

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de siglas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	01
1.1	Fatores prognósticos do linfoma de Hodgkin	01
1.2	Características histológicas e prognóstico do linfoma de Hodgkin ..	03
1.3	Propostas de subdivisão do tipo esclerose nodular	07
1.4	Valor prognóstico da graduação histológica da esclerose nodular .	16
2	OBJETIVO	25
3	MÉTODOS	26
3.1	Pacientes	26
3.2	Classificação histológica	26
3.3	Estadiamento e tratamento	27
3.4	Definições de resposta ao tratamento e recidiva	29
3.5	Variáveis prognósticas e de tratamento para análise	30
3.6	Análise dos dados	31

4	RESULTADOS	33
4.1	Pacientes	33
4.2	Revisão histológica	34
4.3	Características dos grupos	35
4.4	Resposta ao tratamento de primeira linha	36
4.5	Sobrevida global	38
4.6	Sobrevida livre de doença	40
5	DISCUSSÃO	42
6	CONCLUSÕES	48
7	REFERÊNCIAS	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Linfoma de Hodgkin esclerose nodular	08
Figura 2 - Graus do linfoma de Hodgkin esclerose nodular	15
Figura 3 - Sobrevida global por grau histológico	38
Figura 4 - Sobrevida livre de doença por grau histológico	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos grupos de esclerose nodular segundo variáveis prognósticas	35
Tabela 2 - Distribuição dos grupos de esclerose nodular segundo tipo de tratamento	36
Tabela 3 - Resposta ao tratamento segundo variáveis prognósticas	37
Tabela 4 - Sobrevida global segundo variáveis prognósticas	39
Tabela 5 - Sobrevida livre de doença segundo variáveis prognósticas ...	41

LISTA DE SIGLAS

ABVD	Adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina
BNLI	British National Lymphoma Investigation
CEM	Lomustina, etoposídeo e metotrexate
CM	Celularidade mista
COPP	Ciclofosfamida, vincristina, procarbazona e prednisona
DL	Depleção linfocitária
EN	Esclerose nodular
EN I	Esclerose nodular grau I
EN II	Esclerose nodular grau II
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GELA	Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte
GHLSG	German Hodgkin Lymphoma Study Group
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IMVP-16	Ifosfamida, metotrexate, etoposídeo
IPI	Índice prognóstico internacional
LH	Linfoma de Hodgkin
MOPP	Mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazona e prednisona
MOPP-ABV	Mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazona, prednisona, adriamicina, bleomicina e vimblastina
OMS	Organização Mundial da Saúde
RC	Remissão completa
REAL	Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms
RL	Rico em linfócitos
SLD	Sobrevida livre de doença
VHS	Velocidade de hemossedimentação

RESUMO

Pracchia LF. *Significado prognóstico dos graus histológicos do linfoma de Hodgkin tipo esclerose nodular* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 55p.

Esclerose Nodular (EN), o tipo histológico mais freqüente do linfoma de Hodgkin (LH), apresenta grande variabilidade em sua composição celular. Na década de 80, pesquisadores do *British National Lymphoma Investigation* (BNLI) propuseram uma subclassificação histológica do LH EN. Eles identificaram dois graus histológicos - LH EN grau I (LH EN I) e LH EN grau II (LH EN II) - e demonstraram que os portadores de LH EN II apresentavam uma menor sobrevida em comparação aos portadores de LH EN I. Outros estudos, entretanto, não reproduziram estes achados. Com o objetivo de avaliar o significado prognóstico da graduação histológica do BNLI, realizamos um estudo que incluiu 69 casos de LH EN. Trinta e cinco casos (51%) foram classificados como EN I e 34 (49%) como EN II. Mais de 90% dos casos foram tratados com quimioterapia exclusiva ou terapia combinada, que incluía radioterapia em sítios de *bulky disease*. Não houve diferença no tipo de tratamento oferecido a depender do grau histológico. Também não se observou diferença na distribuição de outros fatores prognósticos, tais como idade, sexo, estágio, sintomas B, albumina sérica, hemoglobina, leucometria, linfometria, velocidade de hemossedimentação (VHS) e Índice Prognóstico Internacional (IPI) entre os dois grupos histológicos. Remissão completa após o tratamento inicial foi obtida em 86% dos casos de EN I e em 82% dos casos de EN II ($p=0,75$). A probabilidade estimada de sobrevida global em 5 anos (SG) foi de 67% para EN I e de 84% para EN II ($p=0,13$) e a taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos (SLD) foi de 85% *versus* 87%, respectivamente ($p=0,72$). A SG esteve relacionada com os grupos de risco do IPI, a VHS e a concentração de hemoglobina sérica; a SLD esteve associada apenas com os grupos de risco do IPI. Concluímos que a graduação histológica proposta pelo BNLI não esteve associada com o prognóstico desta população de portadores de LH EN tratados de maneira uniforme.

Descritores: PROGNÓSTICO, SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA, ESTADIAMENTO DE NEOPLASIAS, DOENÇA DE HODGKIN/patologia

SUMMARY

Pracchia LF. *Prognostic significance of histopathological grading of nodular sclerosing Hodgkin's lymphoma* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 55p.

Nodular sclerosing (NS), the most frequent histological type of Hodgkin's lymphoma (HL), presents a great variability in its cellular composition. In the 80's, researchers of the British National Lymphoma Investigation (BNLI) proposed a histological-based subclassification for NS HL. They identified two histological grades - NS HL grade I (NS HL I) and NS HL grade II (NS HL II) – and reported that NS II patients had a lower survival rate in comparison with NS I patients. Other studies, however, did not reproduce these findings. We retrospectively studied 69 NS HL patients to evaluate the prognostic significance of the BNLI grading system. Thirty-five cases (51%) were classified as NS I and 34 (49%) as NS II. More than 90% of the included cases were treated with exclusive chemotherapy or combined therapy, which included radiotherapy in areas of bulky disease. The treatment type was not different for NS I and NS II patients. We also did not observe significant difference in the distribution of other prognostic factors, such as age, sex, stage, B symptoms, serum albumin, hemoglobin, white-cell count, lymphocyte count, hemossedimentation rate and International Prognostic Index (IPI) between the two NS grades. The complete remission rate after initial therapy was 86% in the NS I group and 82% in the NS II group ($p=0,75$). The predicted 5-year overall survival rate (OS) was 67% in the NS I patients and 84% in the NS II patients ($p=0,13$). The predicted 5-year disease free survival rate (DFS) for NSI and NSII patients was 85% and 87%, respectively ($p=0,72$). The IPI risk groups, the hemossedimentation rate and the hemoglobin level were OS predictors; the IPI was the only factor related to the DSF. Therefore, we concluded that the histological BNLI grading system was not associated with the prognosis of this uniformly treated population of NS HL patients.

Descriptors: PROGNOSIS, DISEASE-FREE SURVIVAL, NEOPLASM STAGING, HODGKIN DISEASE/pathology

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Fatores prognósticos do linfoma de Hodgkin

O linfoma de Hodgkin (LH), descrito inicialmente por Thomas Hodgkin em 1832, é atualmente uma das neoplasias humanas na qual o adequado tratamento pode propiciar excelente controle clínico e longa sobrevida para a maioria de seus portadores¹. Mesmo assim, dentre os indivíduos acometidos por este tumor, pode-se identificar alguns com pior prognóstico em relação à chance de cura e sobrevida.

Desde a segunda metade do século XX, vários fatores foram identificados como relacionados com o prognóstico do LH. Durante as décadas de 40 e 50, Peters² e Rosenthal³ demonstraram a possibilidade de reconhecer os pacientes de pior prognóstico através da avaliação da extensão do acometimento pelo tumor, de seus aspectos histológicos, da presença de sintomas sistêmicos e de características demográficas dos pacientes, como sexo e idade ao diagnóstico. Nas décadas seguintes, com o avanço no conhecimento sobre a fisiopatologia do LH, foi evidenciada a importância prognóstica de alterações inflamatórias mediadas pela liberação

anormal de citocinas em portadores de LH. Os reflexos laboratoriais deste estado pró-inflamatório, tais como alterações na velocidade de hemossedimentação (VHS), presença de anemia, alteração dos níveis de albumina sérica e anormalidades no número de leucócitos em sangue periférico, foram identificados como fatores independentes de prognóstico por diversos autores^{4,5,6}.

Devido à multiplicidade de fatores prognósticos descritos, em 1998 o *International Prognostic Factors Project on Hodgkin's Disease* desenvolveu um escore, denominado Índice Prognóstico Internacional (IPI)⁷, em um estudo multi-institucional que incluiu mais de 4,500 pacientes. Foram avaliadas 19 características clínico-laboratoriais e, após análise multivariada, sete fatores independentes de mau prognóstico foram identificados: albumina sérica menor que 4,0g/dL; hemoglobina menor que 10,5g/dL; sexo masculino; estágio IV; idade maior que 45 anos; leucometria maior ou igual a 15,000/mm³ e linfócitos abaixo de 600/mm³. De acordo com a quantidade de fatores de mau prognóstico encontrada ao diagnóstico dois grupos de risco foram definidos: baixo risco - presença de até dois fatores - e alto risco - presença de três ou mais fatores. Os dois grupos de risco apresentavam diferença significativa na sobrevida em cinco anos, sendo esta de 86% nos pacientes de baixo risco e de 70% nos de alto risco. Devido a seu poder discriminatório, o IPI é atualmente utilizado para a definição do prognóstico de pacientes em estádios precoces⁸ e avançados da doença.

1.2 Características histológicas e prognóstico do linfoma de Hodgkin

Dentre todos os fatores identificados como associados com o prognóstico do LH, o aspecto histológico peculiar deste linfoma, descrito inicialmente por Greenfield em 1878, foi o primeiro a ser reconhecido como fator prognóstico³.

A característica histomorfológica que permite o diagnóstico de LH, definida entre 1898 e 1902 por Sternberg e Reed, consiste em uma proliferação de pequena e variável quantidade de células neoplásicas - células de Reed-Sternberg - circundadas por uma quantidade também variável de células reacionais tais como histiócitos, linfócitos, plasmócitos e eosinófilos, com ocasionais áreas de diferentes graus de fibrose. A proporção mutável de todos estes elementos resulta, assim, em uma ampla gama de aparências morfológicas distintas. Embora a variação dos aspectos histológicos fosse evidente desde o início do século XX, somente em 1936 Rosenthal³ demonstrou que o LH, quando composto por um predomínio de linfócitos reacionais e poucas células neoplásicas, apresentava um melhor prognóstico se comparado com as outras composições celulares.

Dando continuidade à busca de características citomorfológicas que pudessem estar relacionadas ao prognóstico deste linfoma, Jackson e Parker⁹, em 1944, propuseram uma divisão da doença em três tipos morfológicos distintos - paragranuloma, granuloma e sarcoma - definidos de acordo com a proporção entre as células neoplásicas e as reacionais encontradas nos tecidos acometidos. O paragranuloma era composto de

pequena quantidade de células tumorais associada à intensa infiltração por linfócitos reacionais; o sarcoma era composto de um maior número de células tumorais, algumas de aspecto anaplásico ou sincicial, associada a um pequeno número de linfócitos reacionais e marcada fibrose reticulínica; o granuloma compreendia o restante dos casos. Os tipos eram claramente relacionados com a sobrevida dos pacientes, sendo esta melhor nos portadores de paragranuloma e pior nos portadores de sarcoma. Embora esta classificação permitisse definir três grupos prognósticos distintos seu valor clínico era limitado, pois cerca de 80% a 90% dos pacientes eram classificados como granuloma, ou seja, a maioria dos casos pertencia ao grupo de prognóstico intermediário. Em 1956, Smetana e Cohen¹⁰ observaram que os casos de granuloma com esclerose linfonodal acentuada aparentemente possuíam um melhor prognóstico do que aqueles aonde a fibrose era leve ou ausente, propondo assim uma possível subdivisão do tipo granuloma.

Lukes e Butler¹¹, em 1965, considerando não só a presença de fibrose no tipo granuloma, mas também o grau de pleomorfismo das células neoplásicas e a composição das células reacionais presentes nos linfonodos acometidos, propuseram um novo sistema de classificação do LH, composto de seis tipos distintos: linfocítico-histiocítico nodular, linfocítico-histiocítico difuso, esclerose nodular, misto, fibrose difusa e fibrose reticular. Os tipos linfocíticos-histiocíticos, nodular e difuso, eram compostos de pequena quantidade de células neoplásicas em um fundo de linfócitos e histiócitos reacionais. O tipo esclerose nodular apresentava evidente fibrose colagênica

levando a formação de nódulos celulares. O tipo misto era composto de moderada quantidade de células tumorais em um fundo heterogêneo de células reacionais, como histiócitos, eosinófilos e plasmócitos. Os tipos de fibrose, reticular e difusa, apresentavam um grande número de células de Reed-Sternberg permeadas por poucos linfócitos reacionais e abundante quantidade de fibras reticulínicas. Esta nova classificação também era relacionada com a sobrevida dos pacientes, sendo esta maior nos portadores das formas linfocíticas-histiocíticas (mediana de sobrevida de 7,4 a 12,4 anos), intermediária nos portadores de esclerose nodular (mediana de sobrevida de 4,2 anos) e pior nas formas mista (mediana de sobrevida de 2,5 anos) e de fibrose (mediana de sobrevida de 0,9 a 2,3 anos). Além disso, a classificação de Lukes e Butler tinha correlação com o primeiro sistema de estadiamento clínico, definido por Peters e Middlemiss² em 1958, comprovadamente preditor da sobrevida dos portadores de LH, tornando-a uma poderosa ferramenta de prognosticação. Na Conferência de Rye, em 1965, esta classificação foi condensada e simplificada para uso clínico, os tipos linfo-histiocíticos foram agrupados com o nome de predominância linfocitária e os de fibrose como depleção linfocitária.

Durante a década de 80, aperfeiçoamentos obtidos no tratamento do LH ocasionaram uma significativa melhora de seu prognóstico^{12,13} e, concomitantemente, uma redução no valor prognóstico da Classificação Rye^{14,15}. Também nesta década, em decorrência da utilização de métodos imuno-histoquímicos, foi possível demonstrar que o fenótipo das células neoplásicas do LH não era uniforme. A maioria dos casos apresentava

expressão dos antígenos CD30 e CD15¹⁶, mas alguns apresentavam expressão de CD20, um antígeno de linfócitos B, na ausência de CD30 e CD15. Em decorrência destas observações, Harris e colaboradores¹⁷, em 1994, propuseram uma nova classificação para o LH, resultante da associação dos conhecidos aspectos histomorfológicos com o fenótipo das células tumorais. Nesta classificação, denominada *REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms)*, o LH era separado em duas entidades distintas: LH clássico - CD30 e CD15 positivos, CD20 negativo - e LH predominância linfocitária nodular (paragranuloma) - CD20 positivo, com rara expressão de CD30. O LH clássico era ainda subdividido, devido a diferenças na apresentação clínica, em três tipos histológicos de prognóstico similar - esclerose nodular (EN), celularidade mista (CM) e depleção linfocitária (DL) - e um quarto tipo de aparente melhor prognóstico - LH rico em linfócitos (RL). Esta proposta de classificação, baseada em aspectos morfológicos e fenotípicos, foi utilizada na elaboração da mais recente Classificação dos Tumores da Organização Mundial da Saúde¹⁸ (OMS), publicada em 2001.

1.3 Propostas de subdivisão do tipo esclerose nodular

A partir do final da década de 60, quando a Classificação Rye começou a ser amplamente aplicada, relatos de centros europeus e norte-americanos identificaram a EN como o tipo histológico mais freqüentemente encontrado em pacientes portadores de LH^{19,20,21}, em freqüências que podiam chegar a até 74% dos casos²². No Brasil, são poucos os dados publicados sobre a distribuição dos tipos histológicos do LH. Embora Kirchhoff²³ e Evans²⁴, na década de 80, tivessem observado uma maior freqüência do tipo CM em pacientes brasileiros, publicações mais recentes^{25,26,27} têm demonstrado um predomínio do tipo EN, presente em cerca de 50% a 60% dos casos.

Do ponto de vista histológico o tipo EN pode ser diferenciado dos demais pela presença de bandas de tecido colagênico que delimitam nódulos celulares. Estes nódulos contêm as células neoplásicas, predominantemente a variante lacunar da célula de Reed-Sternberg, e as células reacionais (Figura 1). De acordo com a Classificação Rye, a presença de fibras de colágeno, a formação de nódulos celulares e o achado de células de Reed-Stenberg ou variantes são os elementos necessários para o diagnóstico de EN¹¹. Todavia, a composição celular dos nódulos é variável, a depender da quantidade e tipo das células reacionais e da quantidade e pleomorfismo das células neoplásicas.

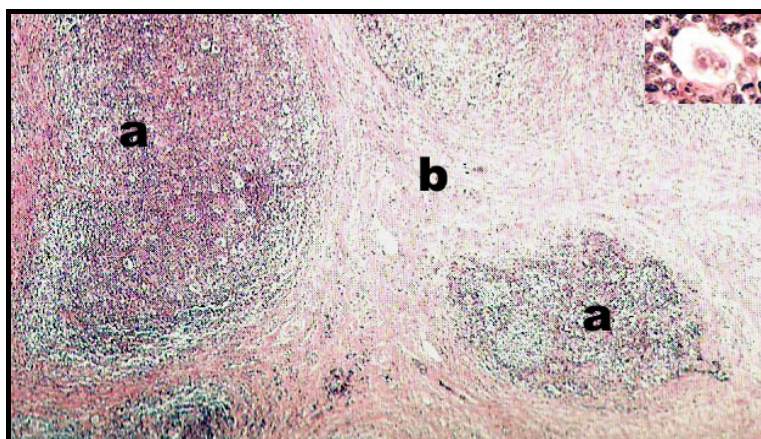


Figura 1 – Linfoma de Hodgkin esclerose nodular. (a) nódulos celulares, (b) traves fibróticas. No detalhe: celular lacunar.

Considerando a marcada variabilidade histológica do LH EN, alguns autores^{28,29,30,31,32}, em analogia com a Classificação Rye aonde a composição celular consegue segregar tipos com diferentes prognósticos, propuseram subdivisões deste tipo histológico na tentativa de refinar o prognóstico neste grande grupo de pacientes. A identificação de um subtipo histológico como fator independente de pior prognóstico poderia levar a um tratamento inicial mais agressivo, no intuito de obter uma maior chance de cura.

O primeiro relato de subdivisão do tipo EN surgiu em 1968, logo após a publicação da Classificação Rye. Cross²⁸ avaliou 29 pacientes portadores de LH EN diagnosticados entre 1940 e 1966 e tratados de forma não padronizada. Separou-os em dois grupos histológicos: EN bem diferenciada, casos com predomínio de linfócitos reacionais e presença de células lacunares típicas, e EN pouco diferenciada, casos com poucos linfócitos

reacionais e presença de células lacunares pleomórficas. Os casos de EN bem diferenciada apresentavam uma mediana de sobrevida de 8 anos e 3 meses enquanto os casos de EN pouco diferenciada apresentavam uma mediana de sobrevida de apenas 2,2 anos.

Também em 1968 Keller e colaboradores²⁰ realizaram um estudo para avaliação da importância prognóstica da Classificação de Rye em uma população de pacientes não uniformemente tratados. Dividiram os 92 portadores de EN de dois modos: de acordo com o grau de fibrose encontrada (esclerose nodular avançada, naqueles com bandas fibrosas com no mínimo 1mm de espessura, e esclerose nodular precoce, em todos os casos restantes) e de acordo com a composição celular dos nódulos. Os casos com mais de 75% de linfócitos maduros nos nódulos celulares foram denominados predomínio de linfócitos, os casos com pequena quantidade de linfócitos e grande quantidade de células neoplásicas nos nódulos foram denominados depleção de linfócitos e os casos restantes foram denominados padrão misto. O grupo de pacientes portadores de EN com predomínio de linfócitos e EN de padrão misto foram os mais freqüentes, com uma tendência a melhor sobrevida em 5 anos que os casos de EN com depleção de linfócitos, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Já a separação de acordo com o grau de fibrose parecia não estar relacionada com o prognóstico.

Na década de 70, três grupos de diferentes instituições avaliaram a importância prognóstica da composição celular no LH EN. Patchefsky e colaboradores²⁹ analisaram 84 pacientes tratados de forma não sistemática

no período de 1948 a 1969. Dividiram este grupo de acordo com o grau de fibrose encontrada (graduada em uma escala ascendente de 1 a 4) e de acordo com a celularidade dos nódulos (predomínio de linfócitos, padrão misto e depleção de linfócitos). Como apenas 2 casos apresentavam EN com depleção de linfócitos a comparação do prognóstico ficou restrita aos casos de EN com predomínio de linfócitos e de padrão misto. Os casos com predomínio de linfócitos apresentavam-se em estádios clínicos precoces em 74% dos pacientes, enquanto que os com padrão misto em apenas 55% ($p < 0,05$). Quanto à sobrevida, foi demonstrado que nos estádios avançados, III e IV, não havia diferença a despeito da celularidade dos nódulos, mas nos estádios precoces, I e II, os portadores de EN com predomínio de linfócitos apresentavam, após 6 anos de seguimento, uma taxa de sobrevida 22% maior que os portadores de EN com padrão misto. A sobrevida também foi influenciada pelo grau de fibrose, aqueles pacientes com fibrose incipiente (graus 1 e 2) apresentavam uma taxa de sobrevida 23% maior em 6 anos do que aqueles com fibrose intensa (graus 3 e 4). A combinação das duas características – fibrose e celularidade – permitia definir um grupo de bom prognóstico, EN com predomínio de linfócitos e fibrose incipiente, que apresentava uma taxa de sobrevida em 6 anos 38% maior do que o grupo com mau prognóstico, constituído de portadores de EN com padrão misto e fibrose intensa. Talvez devido ao pequeno número de pacientes avaliados não se conseguiu demonstrar diferenças significantes do ponto de vista estatístico entre estes dois grupos.

Cionini e colaboradores³⁰ avaliaram 67 pacientes portadores de LH EN em estádios I e II tratados com radioterapia tipo manto* ou irradiação nodal total** durante o período de 1960 a 1974. Separaram os pacientes em dois grupos, de acordo com o grau de fibrose (segundo os critérios de Patchefsky²⁹) e a composição celular dos nódulos (de acordo com os critérios de Keller²⁰). Observaram uma menor taxa de recidiva e uma maior frequência de estádios iniciais nos pacientes portadores de subtipo predominância linfocitária, mas nenhum dado sobre sobrevida foi relatado.

Carbone³¹, utilizando os critérios de composição celular dos nódulos propostos por Keller e colaboradores, avaliou um grupo de 49 crianças portadoras de LH EN, 42 com estadiamento adequado. Embora não tenha realizado análise de sobrevida, pôde demonstrar que os portadores de EN com predomínio de linfócitos apresentavam doença localizada mais frequentemente se comparados com os portadores de EN de padrão misto e depleção de linfócitos (76,9 % vs 37,5% respectivamente, $p < 0,02$).

Os dados acima expostos sugeriam uma tendência de apresentação em estádios mais precoces e de melhor prognóstico nos pacientes portadores de LH EN com predomínio de linfócitos nos nódulos celulares e com fibrose nodal pouco intensa, mas o pequeno número de pacientes avaliados e a ausência de estadiamento e tratamento uniformes na maioria desses estudos impediam que uma conclusão efetiva fosse obtida.

* Manto: irradiação de linfonodos cervicais, supra-claviculares, axilares, hilares e mediastinais

** Irradiação nodal total: irradiação de linfonodos cervicais, supra-claviculares, axilares, hilares, mediastinais, para-aórticos, ilíacos e baço

A avaliação adequada da real importância prognóstica das subdivisões da EN somente foi possível a partir dos anos 80, em decorrência da melhor sistematização do estadiamento, do refinamento do tratamento e da criação de grupos cooperativos para o estudo do LH.

Em 1981 Bennet e colaboradores³² do *British National Lymphoma Investigation* (BNLI) avaliaram a sobrevida de 718 pacientes portadores de LH EN estágio patológico I a III ou estágio clínico IV, tratados de acordo com vários protocolos do BNLI no período de 1970 a 1979. Os pacientes foram subdivididos de acordo com a celularidade dos nódulos, utilizando os critérios de Lukes e Butler, e com a quantidade e grau de atipia das células neoplásicas. Dois patologistas independentes realizaram a subclassificação e, com apenas 10% de discordância, identificaram sete subtipos: predominância linfocitária, predominância linfocitária com áreas de celularidade mista, celularidade mista isolada, celularidade mista com células neoplásicas pleomórficas, celularidade mista com áreas de depleção linfocitária reticular, celularidade mista com áreas de depleção linfocitária fibrohistiocítica e depleção linfocitária isolada. As curvas de sobrevida dos portadores de cada um destes subtipos da EN mostravam uma pior evolução para os casos classificados como celularidade mista com áreas de depleção linfocitária, celularidade mista com células neoplásicas pleomórficas e depleção linfocitária isolada, que se mantinha após estratificação de acordo com o estadiamento inicial. Embora não tenha sido realizada comparação estatística da sobrevida dos diferentes subtipos, os autores concluíram que o LH EN poderia ser histologicamente separado em dois grupos com

prognósticos distintos: um grupo de bom prognóstico, EN sem áreas de depleção linfocitária e sem atipia das células neoplásicas, e um grupo de mau prognóstico, EN com áreas de depleção linfocitária ou com presença de células neoplásicas pleomórficas.

Em 1983 os investigadores do BNLI novamente avaliaram pacientes portadores de LH EN, agora na busca de evidências que comprovassem a existência de diferenças estatisticamente significantes na sobrevida dos dois subtipos histológicos da EN previamente identificados³³. Desta vez foram avaliados 241 pacientes em estádios clínicos de I a III, tratados com diferentes protocolos do BNLI. Após análise das curvas de sobrevida, novamente ficou aparente o pior prognóstico dos pacientes portadores LH EN com áreas de depleção linfocitária ou células neoplásicas pleomórficas; a única exceção foram os pacientes com subtipo celularidade mista com áreas de depleção linfocitária variante fibrohistiocítica. Os autores, então, agruparam os casos em dois graus histológicos: EN Grau I (EN I) - que incluía os subtipos predominância linfocitária, predominância linfocitária com áreas de celularidade mista, celularidade mista isolada, celularidade mista com áreas de depleção linfocitária fibrohistiocítica e EN Grau II (EN II) - incluindo os subtipos celularidade mista com células neoplásicas pleomórficas, celularidade mista com áreas de depleção linfocitária reticular e depleção linfocitária isolada (Figura 2). O subtipo EN I estava presente em 70% dos casos. A sobrevida em 5 anos foi maior nos pacientes com EN I - 85% - do que naqueles com EN II - 45% ($p < 0,001$). Quando os pacientes foram estratificados pelo estadiamento inicial, a diferença de sobrevida se

manteve nos pacientes em estádios I ou II, mas não nos pacientes em estágio III. Também foi observada associação entre o grau histológico e outros fatores de mau prognóstico; os pacientes portadores de EN II apresentavam com maior frequência sintomas B, aumento da VHS e linfopenia, embora nenhuma análise estatística tenha sido realizada.

Pela primeira vez havia sido demonstrado que uma proposta de subdivisão do LH EN era factível e relevante para o prognóstico nos estádios iniciais da doença. Além disso, os pacientes portadores de EN II apresentavam com maior frequência sintomas B e alterações laboratoriais inflamatórias, possíveis indícios de uma maior agressividade clínica desse subtipo. Restava agora que estes achados fossem também confirmados por outros grupos de investigadores.

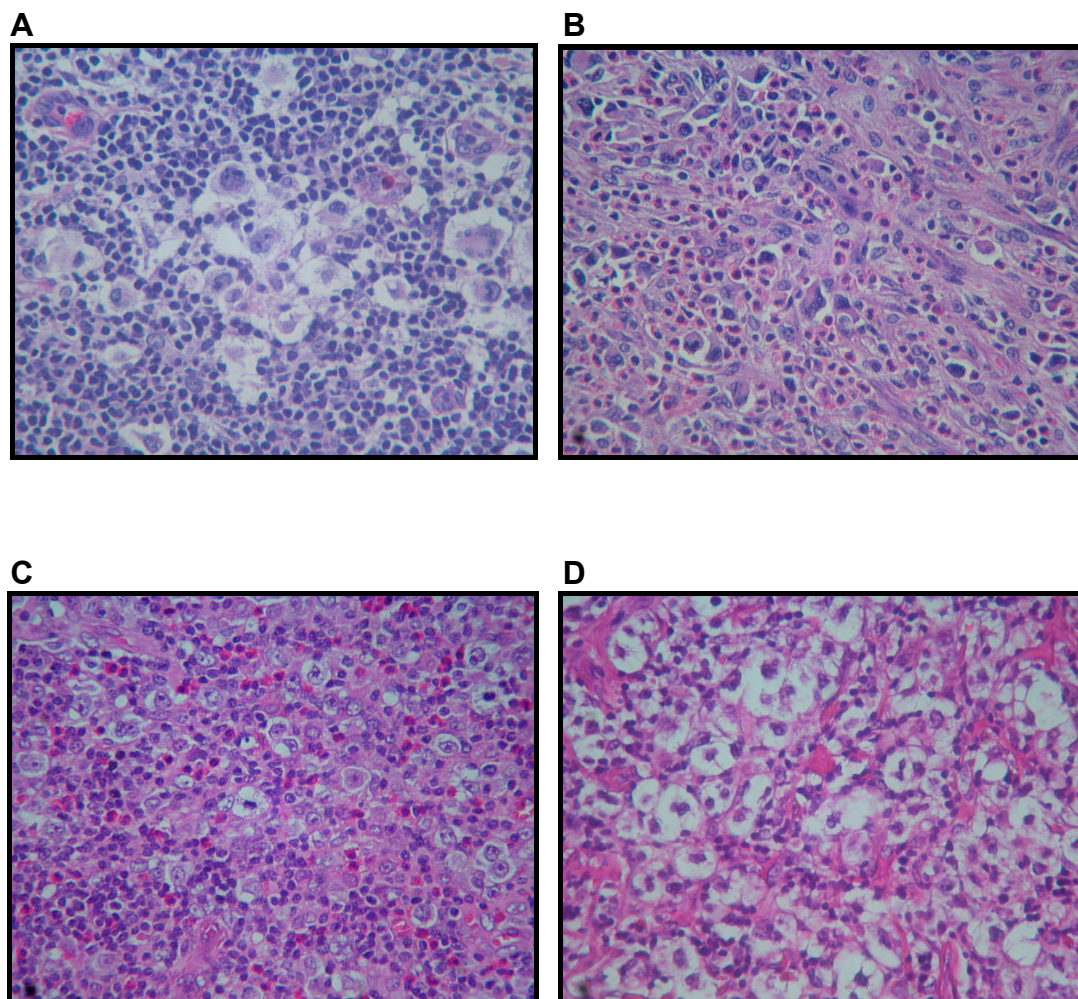


Figura 2 – Graus do linfoma de Hodgkin esclerose nodular (LH EN).

Detalhe dos nódulos celulares. (A) LH EN Grau I – nódulo celular com características de predominância linfocitária. (B) LH EN Grau II – nódulo celular com células de Reed-Sternberg pleomórficas. (C) LH EN Grau II – nódulo celular com características celularidade mista/depleção linfocitária reticular. (D) LH EN Grau II – nódulo celular com características de depleção linfocitária.

1.4 Valor prognóstico da graduação histológica da esclerose nodular

Durante as décadas de 80 e 90, pesquisadores de centros europeus e norte-americanos utilizaram-se dos critérios de graduação histológica da EN, propostos pelo BNLI, em estudos retrospectivos de pacientes tratados com diversas modalidades terapêuticas, na tentativa de corroborar ou refutar o impacto prognóstico desta subclassificação.

Jairam e colaboradores³⁴, em 1988, estudaram retrospectivamente um grupo de 90 pacientes portadores de LH EN tratados na Holanda no período de 1972 a 1983. Os pacientes foram tratados, de forma não padronizada, com radioterapia tipo manto ou Y-invertido* nos estádios IA e IIA, com o mesmo tipo de radioterapia associada ou não à quimioterapia nos estádios IB e IIB e com terapia combinada nos outros estádios. A subclassificação pelos critérios do BNLI, realizada por dois patologistas, apresentou uma taxa de discordância de 13%. O subtipo EN I estava presente em 80% dos pacientes e estes apresentavam uma sobrevida em 5 anos de 85%, que era estatisticamente diferente da sobrevida dos portadores de EN II, de 45% ($p=0,004$). Também foi observada uma maior frequência de sintomas B e idade acima de 35 anos, sabidamente fatores de mau prognóstico, nos pacientes portadores de EN II.

Embora esses autores tenham demonstrado novamente um pior prognóstico do LH EN II, a diferença na presença dos outros fatores

* Y-invertido: irradiação de linfonodos ilíacos, para-aórticos e baço

prognósticos entre os pacientes poderia ser o responsável, pelo menos em parte, por este achado. Foi sugerido então que estes resultados deveriam ser confirmados por análise multivariada que levasse em conta outros fatores conhecidos de prognóstico.

No ano seguinte, MacLennan e colaboradores do BNLI³⁵, publicaram um novo estudo para avaliação de seu sistema de graduação do LH EN com 1659 casos. Os pacientes em estádios patológicos I ou II foram tratados com radioterapia em campo envolvido*, radioterapia tipo manto ou Y-invertido ou radioterapia nodal total; nos estádios patológicos III foram tratados com radioterapia nodal total ou quimioterapia e nos estádios clínicos IV foram tratados com diversos protocolos de quimioterapia exclusiva. Após revisão histológica, 66% dos casos foram classificados como EN I. Os portadores de EN I apresentaram uma sobrevida em 5 anos de 82,7% e os com EN II de 66,1% ($p < 0,001$). Quando estratificados pelo estadiamento a diferença mantinha-se, indicando que o grau histológico parecia ser fator de prognóstico independente do estágio. Além disso, os portadores de EN II apresentavam uma taxa de remissão completa inferior se comparados com a EN I (83,7% *versus* 66,3%) e uma sobrevida livre de doença em 5 anos também inferior (53,5% *versus* 36,8%, $p < 0,001$). Novamente outros fatores de mau prognóstico foram encontrados mais freqüentemente nos portadores de EN II, mas não foi realizada análise multivariada.

* Radioterapia em campo envolvido: irradiação das regiões linfóides acometidas

Ficavam evidentes, desta vez em um estudo com grande número de pacientes, o pior prognóstico da EN II e a maior frequência de outros fatores de mau prognóstico neste subtipo. Todavia, ainda restava dúvida se o grau histológico era um fator independente de prognóstico.

No intuito de clarificar esta questão, o grupo holandês retomou o grupo de pacientes de sua publicação de 1988 para avaliação detalhada da frequência e impacto de outros fatores conhecidos de prognóstico juntamente com os graus histológicos do BNLI³⁶. Foram analisados os seguintes fatores: sexo masculino, idade acima de 35 anos, presença de sintomas B, VHS acima de 39 mm/h, estádios clínicos, presença de mais de dois sítios envolvidos, comprometimento mediastinal, linfopenia e graus histológicos da EN. Desta vez pode-se confirmar estatisticamente que não havia diferença na frequência destes fatores prognósticos entre os dois subtipos e, quando realizada análise multivariada, os únicos fatores independentes de prognóstico identificados foram estágio, VHS elevado e grau histológico. Havia-se então demonstrado que o grau histológico era fator independente de prognóstico, mas em nenhum estudo a população de pacientes havia sido tratada de forma homogênea. Desde o início da década de 80 já havia indícios que o tipo de tratamento oferecido poderia influenciar o prognóstico do LH, principalmente em seus estádios iniciais. Ao invés da radioterapia exclusiva, tipo manto ou Y-invertido, a terapia combinada (associação de rádio e quimioterapia) ou a radioterapia nodal subtotal*

* Radioterapia nodal subtotal: irradiação em manto associada à irradiação de linfonodos para-aórticos e baço

começaram a ser utilizadas no intuito de garantir erradicação de doença infra-diafragmática sem a necessidade de estadiamento patológico e propiciavam uma menor taxa de recidiva pós-tratamento, melhorando assim o prognóstico deste linfoma^{12,13}. Além de um maior controle da doença, havia também evidências de que com o uso padronizado de terapia combinada a classificação histológica Rye perdia seu valor prognóstico^{14,15}. Se os portadores de LN EN fossem submetidos aos mesmos protocolos de tratamento talvez o impacto prognóstico dos graus histológicos propostos pelo BNLI também desaparecesse.

Em 1992, Masih e colaboradores³⁷ realizaram análise do valor prognóstico dos graus histológicos da EN em uma população de pacientes uniformemente estadiados e tratados. Os 42 pacientes, em estádios patológicos II com *bulky disease* e estádios clínicos III ou IV, foram todos tratados com seis ciclos de quimioterapia seguida de radioterapia no sítio de *bulky disease*, nas doses de 24 a 30 Gy. LH EN I estava presente em 31% dos casos e não foi identificada diferença estatística na presença de outros fatores de prognóstico entre os portadores de EN I e EN II. O grau histológico não influenciou a taxa de remissão completa (100% EN I versus 90% EN II), nem a sobrevida global em 4 anos (91% EN I versus 86% EN II, $p=0,85$). Esses resultados reforçavam a suposição de que com o uso de terapia combinada o valor prognóstico dos graus histológicos desaparecia, porém o pequeno número de pacientes avaliados dificultava a generalização dessa observação.

No mesmo ano d'Amore e colaboradores³⁸ não encontraram diferenças no prognóstico dos diferentes graus do LH EN em pacientes homogeneamente tratados com radioterapia exclusiva. Cento e vinte e três pacientes com estádios patológicos de I a III foram tratados no período de 1970 a 1982 com radioterapia tipo manto ou Y-invertido, mas, a partir de 1974, todos os pacientes que realizaram radioterapia tipo manto receberam também radioterapia pulmonar de baixa dosagem e todos os que realizaram radioterapia tipo Y invertido receberam também radioterapia hepática em doses de 18 a 20 Gy. EN I estava presente em 80% dos pacientes e a distribuição de fatores prognósticos entre os dois graus era igual, a não ser por uma maior freqüência de sintomas B entre os portadores de EN II. A taxa de sobrevida em 10 anos dos pacientes não foi diferente quando avaliado o grau histológico do BNLI. O resultado deste estudo, conflitante com o descrito por MacLennan em 1989, poderia ser um indício de que a intensificação do tratamento radioterápico poderia também anular a diferença de prognóstico entre os dois graus histológicos. A eficácia variável dos diferentes regimes terapêuticos utilizados dificultava a avaliação do significado prognóstico dos graus histológicos.

Dois outros estudos, também publicados no início da década de noventa, apresentaram resultados conflitantes com os anteriormente citados. Ferry e colaboradores³⁹ investigaram 79 pacientes, dos quais a maioria havia sido submetida a estadiamento patológico e a tratamento com radioterapia nodal subtotal exclusiva. Setenta e três por cento dos pacientes apresentavam EN I. Análise univariada demonstrou que os pacientes

portadores de EN II, estágio III e sintomas B tinham uma pior sobrevida em 5 anos; em análise multivariada apenas o grau histológico ($p=0,004$) e estágio III ($p=0,002$) foram fatores independentes de prognóstico. Hess e colaboradores⁴⁰ investigaram a relação dos graus histológicos e sobrevida em uma população de 254 pacientes portadores de LH EN tratados de 1969 a 1987. Os pacientes em estádios IA e IIA foram tratados com radioterapia nodal subtotal, 60% dos pacientes em estádios IB, IIB e IIIA/B foram tratados com terapia combinada e os 40% restantes com radioterapia nodal subtotal exclusiva (pacientes em estágio IV não foram incluídos). LH EN I estava presente em 80% dos pacientes e o grau histológico não esteve associado com a frequência de outros fatores prognósticos, tais como idade, sexo, número de sítios acometidos, presença de massa mediastinal e estágio. A sobrevida livre de doença e sobrevida global foram iguais nos LH EN I e LH EN II. Após estratificação por tipo de tratamento e estágio, a graduação histológica não apresentou importância prognóstica.

A aparente disparidade nesses resultados deve-se, em parte, à grande variabilidade no tratamento oferecido nos diferentes estudos, tornando-os pouco comparáveis. Mas pode-se perceber uma tendência de que com o uso de terapia combinada ou com a intensificação do tratamento radioterápico, modalidades terapêuticas presentes em alguns dos estudos da década de oitenta e noventa, os graus histológicos parecem perder seu significado prognóstico. Corroborando esta suposição, em 1997, Van Spronsen e colaboradores⁴¹ do grupo holandês avaliaram o prognóstico dos graus histológicos em dois momentos históricos diferentes, de 1972 a 1980 e

de 1981 a 1992. De 1972 a 1980 não houve diferença estatística no tipo de tratamento oferecido aos pacientes dos dois graus histológicos; no período de 1981 a 1992 os portadores de LH EN II receberam mais freqüentemente terapia combinada que os portadores de EN I (63% vs 38%, $p=0,02$). No primeiro período histórico a sobrevida global em cinco anos do LH EN I foi melhor que a do EN II (85% vs 38%, $p<0,05$); já no segundo período a sobrevida foi igual (84% vs 83%). Em análise multivariada com ajuste para idade, estágio, sexo, sintomas B e VHS, o grau histológico era fator independente de prognóstico no primeiro período (razão de risco 2,6; $p=0,02$), mas não no segundo período (razão de risco 1,1; $p=0,8$). Aparentemente o maior uso de terapia combinada nos portadores de LH EN II no período de 1981 a 1992 atenuava o pior prognóstico destes pacientes, embora somente um estudo prospectivo com terapia combinada padronizada poderia confirmar estes dados.

No Quinto Simpósio Internacional de Linfoma de Hodgkin, em 2001, Bosq e colaboradores⁴² do *European Organization for Research and Treatment of Cancer* e do *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte* (EORTC-GELA) apresentaram um estudo que avaliava o significado prognóstico dos tipos histológicos Rye e dos graus da EN em uma população de 3146 pacientes tratados prospectivamente em três estudos clínicos, realizados no período de 1988 a 2000. Os portadores de LH em estádios precoces foram tratados, aleatoriamente, com radioterapia nodal subtotal exclusiva ou terapia combinada. Os portadores de LH em estádios avançados foram todos tratados com quimioterapia seguida de radioterapia

em locais de lesões *bulky* ou massa residual pós-quimioterapia. Dentre os 1902 portadores de LH EN, 66,2% foram classificados como LH EN I. Em análise multivariada nem o tipo histológico Rye nem o grau histológico do BNLI afetaram de forma negativa a sobrevida destes pacientes; sugerindo que tanto a irradiação nodal subtotal quanto a terapia combinada poderiam promover o desaparecimento de possíveis diferenças de prognóstico entre os graus histológicos.

Em 2003, von Waselewski e colaboradores⁴³ do *German Hodgkin's Lymphoma Study Group* (GHLSG) analisaram, em 964 portadores de LH EN, a relação entre sobrevida destes pacientes e vários aspectos histológicos, incluindo os graus histológicos do BNLI. Todos foram tratados prospectivamente em ensaios clínicos de forma padronizada; aqueles em estádios precoces foram tratados com radioterapia nodal subtotal ou terapia combinada e aqueles em estádios avançados foram tratados com quimioterapia seguida de radioterapia de consolidação em sítios de lesão *bulky* ou massa residual. Setenta e quatro por cento foram classificados como LH EN I. Em análise univariada os graus histológicos estiveram relacionados com a sobrevida global dos pacientes ($p=0,003$). Quando realizada análise multivariada que incluiu IPI, estágio, presença de sintomas B, negatividade para CD15 nas células neoplásicas, graus histológicos do BNLI, além de uma nova proposta de subdivisão histológica da EN desenvolvida pelo GHLSG, não houve diferença estatística na sobrevida livre de doença ou sobrevida global entre os portadores de LH EN I ou II.

As conclusões de Van Spronsen associadas aos resultados destes dois estudos prospectivos, nos quais um grande número de pacientes foi tratado com terapia padronizada, são indícios de que com a utilização de modernos protocolos para o tratamento do LH, baseados na combinação de radio e quimioterapia ou na radioterapia nodal subtotal, não parece existir diferença de prognóstico entre os graus histológicos do BNLI.

Este conjunto de evidências foi resultado de investigações em populações norte-americanas e européias; no Brasil não foram desenvolvidos estudos nos quais o objetivo principal tenha sido avaliar o prognóstico dos graus histológicos do LH EN e apenas um único estudo, publicado por Souza e colaboradores²⁶ em 1997, faz referência a esta questão. Os autores descrevem a sobrevida de 134 pacientes com LH tratados entre 1985 e 1997, dos quais 67 eram portadores de LH EN. Embora não tenha sido observada diferença de sobrevida entre os graus da EN, nenhum dado sobre o tipo de tratamento realizado foi apresentado.

A graduação histológica do LH EN, definida há mais de vinte anos, parece ter perdido seu valor prognóstico com o avanço do tratamento do LH que ocorreu a partir do final da década de 80. Entretanto, a pergunta formulada por Rosen⁴⁴ em 1986 ainda é válida: “Devemos nos preocupar em subclassificar a doença de Hodgkin?”.

2 OBJETIVO

Avaliar o significado prognóstico da graduação histológica, proposta pelo *British National Lymphoma Investigation*, em pacientes brasileiros portadores de linfoma de Hodgkin tipo esclerose nodular.

3 MÉTODOS

3.1 Pacientes

Eram elegíveis para este estudo todos os pacientes com linfoma de Hodgkin tipo esclerose nodular, diagnosticados e tratados no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), no período de 1º de janeiro de 1992 a 31 de dezembro de 2001, com seguimento até 31 de dezembro de 2002. Os critérios de inclusão utilizados foram: idade acima de 12 anos, soronegatividade para HIV, ausência de outra neoplasia e ausência de tratamento oncológico prévio; além disso, foram somente incluídos pacientes que completaram o tratamento de primeira linha proposto.

3.2 Classificação histológica

De todos os pacientes incluídos foi realizada revisão do material histológico da biópsia obtida para diagnóstico para confirmação da presença

de linfoma de Hodgkin tipo esclerose nodular e para classificação dos subtipos da EN segundo os critérios do BNLI³³. A revisão foi realizada em preparações de arquivo, coradas com hematoxilina-eosina, por um patologista independente que desconhecia o desfecho clínico dos pacientes. Os critérios para classificação como EN II, conforme definição do BNLI, foram:

- A) Mais de 25% dos nódulos celulares apresentarem depleção linfocitária reticular ou depleção linfocitária com células neoplásicas pleomórficas, ou
- B) A maioria (> 80%) dos nódulos celulares apresentarem depleção linfocitária fibrohistiocítica, ou
- C) Acima de 25% dos nódulos celulares conterem células de Reed-Sternberg de aspecto bizarro e anaplásico na ausência de áreas de depleção linfocitária.

Dados relativos à expressão dos antígenos CD30 e CD15 nas células de Reed-Sternberg foram obtidos a partir de registros do Serviço de Anatomia Patológica do HC-FMUSP. Sua expressão foi avaliada por reações imuno-histoquímicas efetuadas de acordo com protocolos institucionais próprios.

3.3 Estadiamento e tratamento

Todos os pacientes foram avaliados clinicamente e realizaram tomografia computadorizada cervical, torácica e abdominoperineal, bem

como biópsia bilateral de medula óssea. Caso necessárias para a complementação do estadiamento, foram realizadas cintilografia corporal total com $^{67}\text{Gálio}$, ultrassonografia abdominal, cintilografia óssea com $^{99}\text{Tecnécio}$ ou biópsia de outro sítio suspeito. O estadiamento de todos os pacientes foi revisado e classificado de acordo com os critérios do sistema de estadiamento *Ann Arbor* modificados em *Cotswolds*⁴⁵.

O tratamento dos pacientes foi definido por protocolos do Serviço de Hematologia do HC-FMUSP vigentes à época do diagnóstico. Em linhas gerais, os pacientes em estágio patológico IA ou IIA com apresentação supra-diafragmática foram submetidos à radioterapia tipo manto, em doses que variaram de 36 Gy a 40 Gy. Todos os outros pacientes, em estádios clínicos de I a IV, foram submetidos à poliquimioterapia: com duração de seis ciclos, para os pacientes em remissão completa após o quarto ciclo; ou oito ciclos, para os pacientes em remissão parcial após o quarto ciclo. Os esquemas de quimioterapia utilizados foram MOPP⁴⁶ (mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazina e prednisona), MOPP/ABV⁴⁷ (mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazina, prednisona, adriamicina, bleomicina e vimblastina) ou ABVD⁴⁸ (adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina). No caso de toxicidade as doses das drogas ou os intervalos entre os ciclos eram alterados a critério do médico responsável. Em pacientes que apresentassem lesões *bulky* ao diagnóstico e obtivessem remissão completa após o tratamento quimioterápico foi administrada radioterapia tipo manto ou para-aórtico mais campo esplênico ou Y-invertido no sítio da lesão *bulky* em doses de 30 Gy a 36 Gy.

Os pacientes com falha terapêutica ou recidiva foram tratados de forma individualizada que incluiu radioterapia, quimioterapia ou transplante de medula óssea autoplástico. Os esquemas de quimioterapia de resgate utilizados foram IMVP-16⁴⁹ (ifosfamida, metotrexate e etoposídeo), CEM⁵⁰ (lomustina, etoposídeo e metotrexate), Gemcitabina⁵¹ ou COPP⁵² (ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona).

3.4 Definições de resposta ao tratamento e recidiva

Remissão completa (RC) foi definida como o desaparecimento de todas as evidências clínico-laboratoriais e radiológicas de doença ao término do tratamento, mantido por pelo menos quatro semanas.

Remissão parcial foi definida como uma redução clínica ou radiológica de pelo menos 50% do maior diâmetro de todas as massas tumorais pré-existentes, observada ao término do tratamento.

Refratariedade foi definida como falha em obtenção de remissão parcial ao término do tratamento. Progressão foi definida como o aumento do tamanho das massas ou aparecimento de novas lesões durante o tratamento ou até quatro semanas de seu término. Refratariedade e progressão foram consideradas como falha do tratamento de primeira linha.

Recidiva foi definida, para os pacientes em remissão completa, como o aparecimento de novas massas tumorais diagnosticadas por métodos

clínicos, radiológicos ou histológicos, após quatro semanas do término do tratamento.

3.5 Variáveis prognósticas e de tratamento para análise

Mediante revisão de prontuários, foram obtidos dados relativos às seguintes variáveis, identificadas ao diagnóstico: idade, sexo, estágio clínico e/ou patológico, presença de sintomas B, VHS, albumina sérica, nível de hemoglobina, leucometria e linfometria. Para análise, elas foram divididas nas seguintes categorias: idade (até 45 anos ou maior que 45 anos); estágio (I/II ou III/IV); sintomas B (presentes ou ausentes); VHS (até 50mm/h ou maior que 50mm/h), albumina sérica (menor que 4,0 g/dL ou maior/igual a 4,0 g/dL), hemoglobina (menor que 10,5 g/dL ou maior/igual a 10,5 g/dL), leucócitos totais (abaixo de 15,000/mm³ ou maior/igual a 15,000/mm³) e linfócitos (abaixo de 600/mm³ ou maior/igual a 600/mm³). Além disso, foi calculado o valor do IPI⁷ contabilizando-se um ponto para cada ocorrência dos seguintes fatores: albumina sérica menor que 4,0g/dL; hemoglobina menor que 10,5g/dL; sexo masculino; estágio IV; idade maior que 45 anos; leucometria maior ou igual a 15,000/mm³ e linfócitos abaixo de 600/mm³. De acordo com o valor total obtido pela somatória dos pontos foram categorizados dois níveis da variável IPI: baixo risco (total de pontos de 0 a 2) ou alto risco (total de pontos maior que 2).

Também foram obtidos dados relativos ao tratamento inicial e seus desfechos: data do início do tratamento, tipo de quimioterapia (MOPP, MOPP/ABV ou ABVD), realização de radioterapia, data do término do tratamento, resposta ao tratamento (remissão completa, remissão parcial, falha do tratamento primário), ocorrência de recidiva, ocorrência de óbito ou ocorrência de perda de seguimento (data do último registro em prontuário).

3.6 Análise dos dados

Os pacientes foram classificados em dois grupos segundo o grau histológico obtido após revisão: Grupo I (pacientes com LH EN I) e Grupo II (pacientes com LH EN II).

Os dois grupos foram comparados segundo as diversas variáveis prognósticas. No tocante à idade, como variável contínua, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando indicado.

Sobrevida global foi definida como o tempo decorrido desde o início do tratamento até o óbito por qualquer causa. Sobrevida livre de doença foi definida, para os pacientes em remissão completa, como o tempo decorrido do diagnóstico de remissão até o diagnóstico de recidiva da doença. Na ausência de óbito ou recidiva, os pacientes foram censurados na data do último registro em prontuário. Na análise da sobrevida global e sobrevida

livre de doença empregou-se o estimador produto-limite de Kaplan-Meier⁵³, com elaboração dos respectivos gráficos. A comparação univariada das curvas de sobrevida foi realizada através do teste log-rank⁵⁴.

Todos os testes foram bi-caudais com nível de significância definido em 5%.

Para a análise dos dados foi utilizado o software SPSS 10.0.

4 RESULTADOS

4.1 Pacientes

No período de 1º de janeiro de 1992 a 31 de dezembro de 2001 foram identificados 263 casos de LH, dos quais 24 (9,1%) não puderam ser classificados de acordo com o sistema de Rye. Nos 239 casos restantes, a seguinte distribuição de tipos histológicos Rye foi observada: predominância linfocitária, 15 (6,3%) casos; esclerose nodular, 100 (41,8%) casos; celularidade mista, 99 (41,4%) casos e depleção linfocitária, 25 (10,5%) casos. Dos 100 portadores de LH EN, 31 (31%) foram excluídos da análise pelas seguintes razões: sete tiveram seu prontuário médico extraviado, 15 não completaram o tratamento de primeira linha proposto, três já haviam realizado tratamento oncológico prévio para LH e seis não possuíam material disponível para revisão histológica. Foram, portanto, incluídos no presente estudo 69 pacientes.

4.2 Revisão histológica

As amostras histopatológicas dos 69 pacientes incluídos foram revisadas; todos os casos tiveram confirmado o diagnóstico de LH EN. Quarenta e nove (71%) casos possuíam graduação histológica realizada previamente à revisão, 19 (38,8%) haviam sido classificados como LH EN I e 30 (61,2%) como LH EN II. Após a revisão histopatológica e respectiva graduação histológica (critérios do BNLI) das 69 amostras incluídas, 35 (51%) foram classificadas como EN I (Grupo I) e 34 (49%) como EN II (Grupo II). A taxa de concordância na graduação antes e após a revisão foi de 79,6%. Das 34 amostras do Grupo II, seis (18%) apresentavam depleção linfocitária reticular ou pleomórfica em mais de 25% dos nódulos celulares, cinco (15%) apresentavam depleção linfocitária fibrohistiocítica na maioria dos nódulos celulares e 23 (67%) apresentavam células neoplásicas pleomórficas e ausência de áreas de depleção linfocitária em mais de 25% dos nódulos celulares.

Dos 69 casos, 52 (75%) possuíam avaliação imuno-histoquímica. Quarenta e nove (94%) destes apresentavam expressão de CD30, 46 (89%) apresentavam expressão de CD15 e 43 (83%) apresentavam expressão simultânea de CD30 e CD15.

4.3 Características dos grupos

Os dois grupos não diferiram quanto às diversas variáveis prognósticas avaliadas (Tabela 1). A mediana de idade foi 23 anos no Grupo I e 25 anos no Grupo II (p=0,60).

Tabela 1 – Distribuição dos grupos de esclerose nodular segundo variáveis prognósticas

Variável Prognóstica	Grupo I (EN I) n = 35 (%)	Grupo II (EN II) n = 34 (%)	p
Idade			
Até 45 anos	33 (94,3)	29 (85,3)	0,26
Acima de 45 anos	2 (5,7)	5 (14,7)	
Sexo			
Feminino	20 (57,1)	19 (55,9)	1,00
Masculino	15 (42,9)	15 (44,1)	
Estádio			
I/II	22 (62,9)	20 (58,8)	0,81
III/IV	13 (37,1)	14 (41,2)	
Sintomas B			
Ausentes	15 (42,9)	11 (32,4)	0,46
Presentes	20 (57,1)	23 (67,6)	
Albumina sérica⁽¹⁾			
Maior ou igual a 4,0 g/dL	16 (45,7)	10 (33,3)	0,44
Menor que 4,0 g/dL	19 (54,3)	20 (66,7)	
Hemoglobina			
Maior ou igual a 10,5 g/dL	21 (60)	24 (70,6)	0,45
Menor que 10,5 g/dL	14 (40)	10 (29,4)	
Leucócitos			
Menor que 15.000/mm ³	27 (77,1)	26 (76,5)	1,00
Maior ou igual a 15.000/mm ³	8 (22,9)	8 (23,5)	
Linfócitos			
Maior ou igual a 600/mm ³	33 (94,3)	31 (91,2)	0,67
Menor que 600/mm ³	2 (5,7)	3 (8,8)	
VHS⁽²⁾			
Até 50 mm/h	19 (61,3)	16 (59,3)	1,00
Acima 50 mm/h	12 (38,7)	11 (40,7)	
IPI⁽³⁾			
Baixo Risco	21 (60,0)	19 (55,9)	0,81
Alto Risco	14 (40,0)	15 (44,1)	

⁽¹⁾ Dado ignorado em quatro pacientes do Grupo II

⁽²⁾ Velocidade de hemossedimentação. Dado ignorado em quatro pacientes do Grupo I e sete pacientes do Grupo II

⁽³⁾ Índice Prognóstico Internacional. Baixo risco indica a presença de no máximo dois fatores de mau prognóstico

A distribuição das variáveis de tratamento também foi similar entre os dois grupos, conforme demonstrado na Tabela 2. Dentre os 37 pacientes que foram tratados com quimioterapia exclusiva, estão incluídos cinco pacientes do Grupo I e seis pacientes do Grupo II nos quais a proposta de tratamento inicial era terapia combinada, mas a radioterapia foi substituída por quimioterapia de resgate em decorrência da falta de resposta completa ao tratamento quimioterápico.

Tabela 2 – Distribuição dos grupos de esclerose nodular segundo tipo de tratamento

Variável de Tratamento	Grupo I (EN I) n = 35 (%)	Grupo II (EN II) n = 34 (%)	p
Tipo de tratamento			
Radioterapia exclusiva	2 (5,7)	0 (0)	0,37
Terapia Combinada	15 (42,9)	15 (44,1)	
Quimioterapia exclusiva	18 (51,4)	19 (55,9)	
Quimioterapia Utilizada			
MOPP	3 (9,1)	4 (11,8)	0,91
ABVD	16 (48,5)	15 (44,1)	
MOPP/ABV	14 (42,4)	15 (44,1)	

4.4 Resposta ao tratamento de primeira linha

Remissão completa ocorreu em 30 (85,7%) dos 35 pacientes do Grupo I e em 28 (82,4%) dos 34 pacientes do Grupo II ($p=0,75$). Remissão parcial ocorreu em dois (5,9%) pacientes do Grupo II e em nenhum dos pacientes do Grupo I. Falha do tratamento de primeira linha foi observada em cinco (14,3%) pacientes do Grupo I e em quatro (11,8%) pacientes do Grupo II ($p=1,0$). Das características prognósticas avaliadas, apenas o IPI

esteve associado de modo estatisticamente significativo com as taxas de remissão completa (Tabela 3). Dos pacientes com IPI de baixo risco, 93% obtiveram remissão completa, enquanto que naqueles com IPI de alto risco a proporção foi de 72% ($p=0,04$).

Tabela 3 – Resposta ao tratamento segundo variáveis prognósticas

Variável Prognóstica	Remissão Completa n (%)	Não Remissão Completa n (%)	p
Grau histológico			
Esclerose Nodular grau I	30 (85,7)	5 (14,3)	0,75
Esclerose Nodular grau II	28 (82,4)	6 (17,6)	
Idade			
Até 45 anos	52 (83,9)	10 (16,1)	1,00
Acima de 45 anos	6 (85,7)	1 (14,3)	
Sexo			
Feminino	33 (84,6)	6 (15,4)	1,00
Masculino	25 (83,3)	5 (16,7)	
Estádio			
I/II	35 (83,3)	7 (16,7)	1,00
III/IV	23 (85,2)	4 (14,8)	
Sintomas B			
Ausentes	23 (88,5)	3 (11,5)	0,52
Presentes	35 (81,4)	8 (18,6)	
Albumina sérica⁽¹⁾			
Maior ou igual a 4,0 g/dL	24 (92,3)	2 (7,7)	0,17
Menor que 4,0 g/dL	30 (76,9)	9 (23,1)	
Hemoglobina			
Maior ou igual a 10,5 g/dL	39 (86,7)	6 (13,3)	0,49
Menor que 10,5 g/dL	19 (79,2)	5 (20,8)	
Leucócitos			
Menor que 15.000/mm ³	47 (88,7)	6 (11,3)	0,11
Maior ou igual a 15.000/mm ³	11 (68,8)	5 (31,3)	
Linfócitos			
Maior ou igual a 600/mm ³	53 (82,8)	11 (17,2)	0,58
Menor que 600/mm ³	5 (100)	0 (0)	
VHS⁽²⁾			
Até 50 mm/h	32 (91,4)	3 (8,6)	0,13
Acima 50 mm/h	17 (73,9)	6 (26,1)	
IPI⁽³⁾			
Baixo Risco	37 (92,5)	3 (7,5)	0,04
Alto Risco	21 (72,4)	8 (27,6)	

⁽¹⁾ Dado ignorado em quatro pacientes do Grupo II

⁽²⁾ Velocidade de hemossedimentação. Dado ignorado em quatro pacientes do Grupo I e sete pacientes do Grupo II

⁽³⁾ Índice Prognóstico Internacional. Baixo risco indica a presença de no máximo dois fatores de mau prognóstico

4.5 Sobrevida global

Em uma mediana de acompanhamento de 61 meses (variação: 6 a 117 meses) foram observados 12 óbitos nos 69 pacientes incluídos, nove em pacientes do Grupo I e três em pacientes do Grupo II. A média do tempo de sobrevida global foi de 90 meses (IC 95% 76 - 105 meses) para os pacientes do Grupo I e de 96 meses (IC 95% 85 - 106 meses) para os pacientes do Grupo II. Não foi possível estimar o tempo mediano de sobrevida global dos grupos, pois em ambos ocorreram menos de 50% dos óbitos durante o período do estudo. A probabilidade estimada de sobrevida global acumulada em 5 anos foi de 67,0% no Grupo I e de 83,5% no Grupo II ($p = 0,13$). As curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global dos dois grupos estão apresentadas na Figura 3.

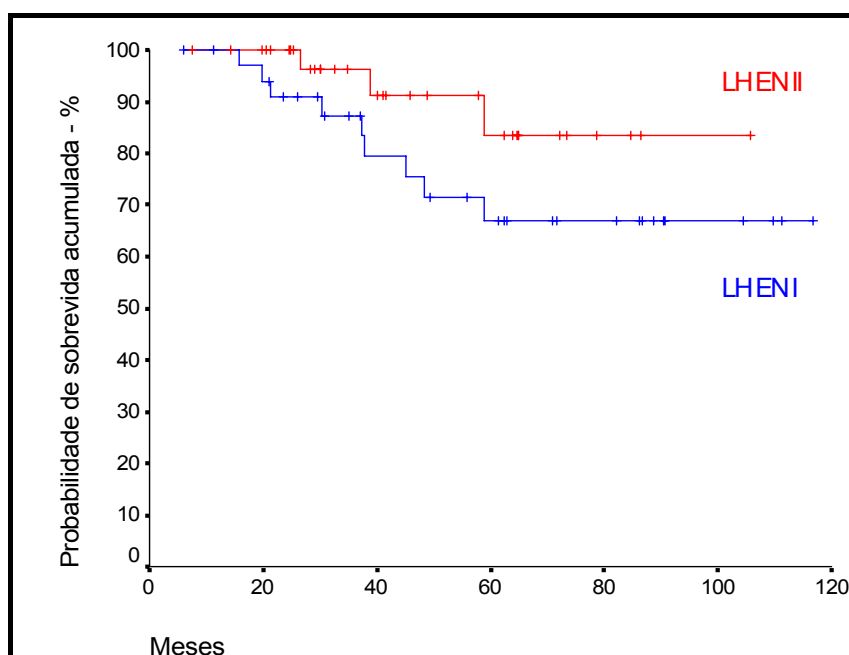


Figura 3 - Sobrevida global por grau histológico

A análise univariada de todas as variáveis prognósticas avaliadas demonstrou que a concentração de hemoglobina, a VHS e o IPI estiveram associados com uma pior sobrevida dos pacientes (Tabela 4).

Tabela 4 – Sobrevida global segundo variáveis prognósticas

Variável Prognóstica	Sobrevida Média Meses (IC95%)	SG ⁽⁴⁾ %	p
Grau histológico			
Esclerose Nodular grau I	90 (76 – 105)	67,0	0,13
Esclerose Nodular grau II	96 (85 – 106)	83,5	
Idade			
Até 45 anos	100 (90 – 110)	78,3	0,27
Acima de 45 anos	79 (57 – 102)	55,6	
Sexo			
Feminino	92 (80 – 105)	73,8	0,89
Masculino	98 (73 – 112)	74,5	
Estádio			
I/II	99 (89 – 109)	82,6	0,13
III/IV	86 (68 – 104)	61,0	
Sintomas B			
Ausentes	93 (83 – 105)	80,7	0,33
Presentes	93 (80 – 107)	70,2	
Albumina sérica⁽¹⁾			
Maior ou igual a 4,0 g/dL	103 (90 – 115)	78,9	0,26
Menor que 4,0 g/dL	87 (73 – 100)	69,0	
Hemoglobina			
Maior ou igual a 10,5 g/dL	102 (94 – 111)	87,2	0,03
Menor que 10,5 g/dL	77 (56 – 97)	49,0	
Leucócitos			
Menor que 15,000/mm ³	98 (87 – 109)	73,9	0,60
Maior ou igual a 15,000/mm ³	90 (70 – 110)	77,6	
Linfócitos			
Maior ou igual a 600/mm ³	99 (89 – 109)	77,6	0,21
Menor que 600/mm ³	59 (46 – 71)	66,0	
VHS⁽²⁾			
Até 50 mm/h	101 (92 – 110)	83,7	0,04
Acima 50 mm/h	75 (52 – 97)	47,2	
IPI⁽³⁾			
Baixo Risco	103 (94 – 112)	88,0	0,01
Alto Risco	82 (65 – 100)	56,0	

⁽¹⁾ Dado ignorado em quatro pacientes do Grupo II

⁽²⁾ Velocidade de hemossedimentação. Dado ignorado em quatro pacientes do Grupo I e sete pacientes do Grupo II

⁽³⁾ Índice Prognóstico Internacional. Baixo risco indica a presença de no máximo dois fatores de mau prognóstico

⁽⁴⁾ Probabilidade estimada de sobrevida global em 5 anos

4.6 Sobrevida livre de doença

Para os 58 pacientes que atingiram remissão completa após o tratamento de primeira linha, a média de sobrevida livre de doença foi de 93 meses (intervalo de confiança de 95% = 79 a 107 meses) nos pacientes do Grupo I e de 86 meses (intervalo de confiança de 95% = 75 a 97 meses) nos pacientes do Grupo II. A probabilidade estimada de sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 85,2% no Grupo I e de 87,0% no Grupo II ($p = 0,72$). As curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença dos dois grupos estão apresentadas na Figura 4.

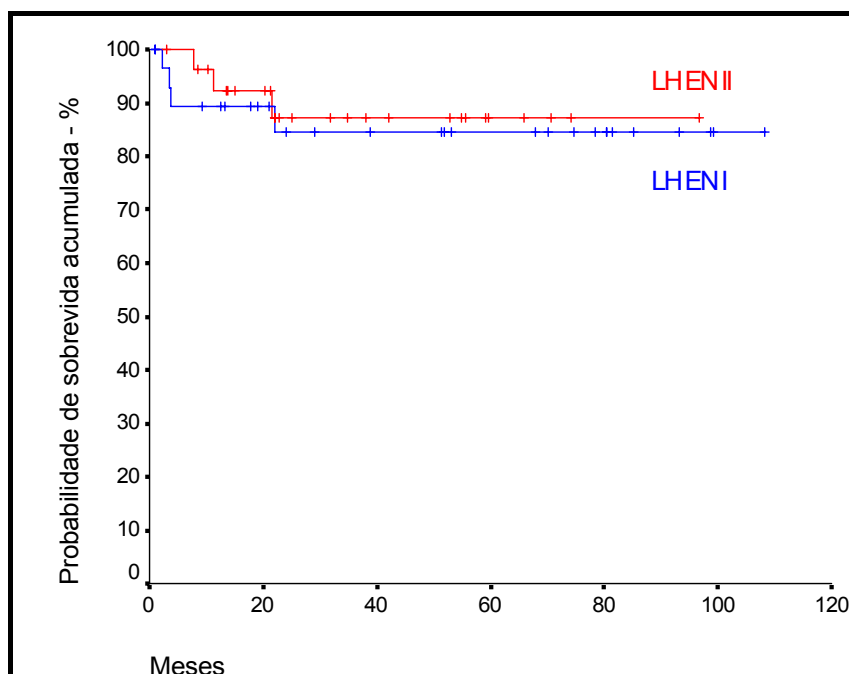


Figura 4 – Sobrevida livre de doença por grau histológico

Análise univariada da relação das variáveis prognósticas com a sobrevida livre de doença demonstrou que apenas os estádios avançados estiveram relacionados a um maior risco de recidiva (Tabela 5).

Tabela 5 – Sobrevida livre de doença segundo variáveis prognósticas

Variável Prognóstica	Sobrevida Média Meses (IC95%)	SLD⁽⁴⁾ %	p
Grau histológico			
Esclerose Nodular grau I	93 (79 – 107)	85,2	0,72
Esclerose Nodular grau II	86 (75 – 97)	87,0	
Idade			
Até 45 anos	95 (85 – 105)	87,0	0,91
Acima de 45 anos	84 (62 – 107)	83,3	
Sexo			
Feminino	90 (80 – 100)	89,8	0,33
Masculino	90 (73 – 106)	80,7	
Estádio			
I/II	96 (91 – 102)	96,8	0,01
III/IV	79 (59 – 99)	69,0	
Sintomas B			
Ausentes	85 (74 – 96)	89,5	0,49
Presentes	92 (79 – 105)	84,0	
Albumina sérica⁽¹⁾			
Maior ou igual a 4,0 g/dL	95 (82 – 109)	87,0	0,72
Menor que 4,0 g/dL	84 (71 – 97)	84,1	
Hemoglobina			
Maior ou igual a 10,5 g/dL	92 (84 – 100)	91,9	0,12
Menor que 10,5 g/dL	82 (60 – 104)	75,0	
Leucócitos			
Menor que 15.000/mm ³	92 (81 – 103)	83,8	0,21
Maior ou igual a 15.000/mm ³	89 (79 – 100)	93,8	
Linfócitos			
Maior ou igual a 600/mm ³	96 (86 – 105)	87,5	0,64
Menor que 600/mm ³	51 (28 – 75)	75,0	
VHS⁽²⁾			
Abaixo 50 mm/h	84 (72 – 96)	83,3	0,93
Acima 50 mm/h	92 (70 – 113)	81,2	
IPI⁽³⁾			
Baixo Risco	91 (83 – 100)	91,3	0,24
Alto Risco	86 (66 – 105)	76,0	

⁽¹⁾ Dado ignorado em quatro pacientes do Grupo II

⁽²⁾ Velocidade de hemossedimentação. Dado ignorado em quatro pacientes do Grupo I e sete pacientes do Grupo II

⁽³⁾ Índice Prognóstico Internacional. Baixo risco indica a presença de no máximo dois fatores de mau prognóstico

⁽⁴⁾ Probabilidade estimada de sobrevida livre de doença em 5 anos

5 DISCUSSÃO

Esclerose nodular é um tipo histológico comumente encontrado em portadores de linfoma de Hodgkin. Seu aspecto histológico heterogêneo propiciou a formulação de diversas propostas para sua subclassificação. Dentre estas, a graduação histológica formulada pelo BNLI³², com o propósito de identificação de casos com prognósticos distintos, foi a mais utilizada por pesquisadores norte-americanos e europeus, mas devido aos resultados contraditórios encontrados em diversos estudos³⁴⁻⁴⁰ seu valor prognóstico é ainda considerado incerto.

No presente estudo, avaliamos 263 portadores de LH, dos quais 100 eram portadores de LH EN. A freqüência de LH EN por nós observada foi menor do que aquela descrita em populações norte-americanas e européias¹⁹⁻²¹. Embora existam evidências recentes de que a EN é encontrada em aproximadamente 50% dos casos de LH no Brasil^{25,26}, não é possível saber qual a real freqüência deste tipo histológico em nosso país. Esta incerteza se deve tanto a escassez de estudos populacionais com casuística nacional, quanto ao pequeno número de pacientes incluídos na maioria dos estudos publicados por centros brasileiros.

Em respeito aos graus histológicos do BNLI, a freqüência por nós encontrada de LN EN II foi aparentemente superior àquela observada em alguns estudos internacionais³⁴⁻⁴² e no estudo publicado por Souza e colaboradores²⁶, embora uma comparação direta dos resultados não seja possível. Tendo em vista que a população aqui relatada foi constituída de pacientes consecutivos é pouco provável que algum vício de seleção tenha sido responsável por este achado. Do mesmo modo que existe variação na freqüência dos tipos histológicos Rye entre regiões geográficas distintas, tanto entre o Brasil e outros países quanto entre os diferentes estados brasileiros²⁷, é possível que também ocorram diferenças na freqüência dos graus histológicos da EN a depender do local de origem dos pacientes. Estas possíveis diferenças regionais podem ter sido responsáveis pela maior freqüência de LH EN II em nossa população, visto que o HC-FMUSP é um hospital não regionalizado e recebe para tratamento pacientes vindos de vários estados do país.

Em concordância com os estudos de Wijnhuizen³⁶, Ferry³⁹ e Hess⁴⁰, também não observamos associação estatisticamente significativa entre o grau histológico e a freqüência de outros fatores prognósticos conhecidos, tais como idade, sexo, estágio, presença de sintomas B e VHS. Embora alguns estudos publicados durante a década de 80 tenham sugerido tal associação^{33,34,35}, em nenhum deles foi realizada análise estatística dos dados. Além disso, demonstramos, de forma similar a von Wasielewski e colaboradores⁴³, que o IPI, outro fator prognóstico validado

internacionalmente, também não esteve associado com o grau histológico do LH EN.

A presente série, composta de pacientes diagnosticados durante a década de 90, foi tratada de forma padronizada. Mais de 90% dos casos receberam terapia combinada ou poliquimioterapia exclusiva; radioterapia exclusiva foi somente realizada em dois pacientes, ambos em estádios patológicos IA ou IIA. Estudos multicêntricos prospectivos^{55,56} demonstraram que os esquemas de quimioterapia MOPP-ABV e ABVD apresentam eficácia similar e superior ao esquema MOPP, mas como o tipo de tratamento oferecido não diferiu entre os portadores de LH EN I ou II é improvável que a utilização de um esquema quimioterápico menos eficaz possa ter influenciado as respostas terapêuticas aqui descritas. Com o emprego de um tratamento inicial baseado principalmente em terapia combinada ou quimioterapia não observamos diferenças nas taxas de resposta completa ou parcial entre os dois graus histológicos; somente o IPI esteve relacionado com uma menor taxa de remissão completa. Apenas dois grupos internacionais avaliaram a relação da taxa de remissão completa com o grau histológico. MacLennan e colaboradores³⁵ observaram diferença na taxa de RC (83,7% LH EN I *versus* 66,3% LH EN II), mas não foi realizada análise estatística dos dados. Já Van Spronsen e colaboradores⁴¹ demonstraram diferença estatisticamente significativa na taxa de RC entre os dois graus histológicos (89% LH EN I *versus* 73% LH EN II, $p=0,02$), mas os pacientes não foram tratados de maneira uniforme e, portanto, é possível que essa

diferença no tratamento realizado tenha sido responsável pelo resultado inferior observado nos portadores de LH EN II.

No presente estudo os fatores relacionados com uma menor sobrevida global (SG) dos pacientes foram o IPI, a VHS e a concentração de hemoglobina sérica ao diagnóstico. A SG não foi estatisticamente diferente entre os portadores de LH EN I e LH EN II. Resultado similar foi observado por outros autores, tanto em estudos retrospectivos nos quais terapia combinada ou radioterapia nodal subtotal foram utilizadas no tratamento dos pacientes^{38,40,41}, quanto nos dois recentes estudos prospectivos realizados pelo EORTC-GELA⁴² e GHLSG⁴³. As evidências de pior sobrevida global nos portadores de LN EN II provêm de estudos retrospectivos realizados durante as décadas de 70 e 80³³⁻³⁶, nos quais o tratamento dos pacientes era baseado principalmente em radioterapia exclusiva, modalidade terapêutica atualmente em desuso.

O grau histológico também não influenciou a sobrevida livre de doença (SLD) dos pacientes, de forma similar aos estudos de Ferry e colaboradores³⁹ e Hess e colaboradores⁴¹. Apenas MacLennan e colaboradores³⁵ observaram uma SLD menor em pacientes portadores de LH EN II, em um estudo que incluiu pacientes tratados com diversas modalidades terapêuticas durante as décadas de 70 e 80, o que pode ter causado distorção dos resultados obtidos. No presente estudo apenas o estágio do linfoma esteve relacionado com a sobrevida livre de doença, sendo essa menor nos pacientes em estádios avançados.

Nossos dados sugerem que a graduação histológica proposta pelo BNLI não é preditora do prognóstico de portadores de LH EN tratados com quimioterapia exclusiva ou terapia combinada. Deve-se ressaltar, entretanto, que devido à natureza retrospectiva deste estudo e ao reduzido número de pacientes incluídos é fundamental que estas observações sejam confirmadas por outros estudos brasileiros. Todavia, os resultados aqui apresentados são similares aos obtidos em estudos internacionais realizados a partir do início da década de 90^{26,41-43}, os quais demonstram que, em decorrência da efetividade da terapêutica disponível atualmente, o sistema de graduação do BNLI é insuficiente para discriminar o prognóstico do LH EN. Dentre as outras características clínico-laboratoriais por nós avaliadas, a VHS, a concentração de hemoglobina sérica, o estágio e o IPI estiveram relacionados com o prognóstico do LH, mas devido ao pequeno número de eventos observados na presente amostra não foi possível a avaliação da contribuição independente de cada um desses fatores através de análise multivariada.

Nos últimos anos, em substituição à graduação do BNLI, outros fatores histológicos foram avaliados como preditores de sobrevida do LH EN. Von Wasielewski⁵⁷ e colaboradores demonstraram que a magnitude da infiltração por eosinófilos nos tecidos acometidos pelo tumor é um fator independente de prognóstico. Molin⁵⁸ e colaboradores observaram que pacientes com infiltração mastocitária intensa apresentavam uma menor sobrevida livre de recaída. Em 2003, Von Wasielewski⁴³ e colaboradores propuseram um novo sistema de graduação do LH EN, a depender do grau

de infiltração por eosinófilos, do grau de atipia das células tumorais e da quantidade de linfócitos reacionais. Esta proposta de graduação do GHLSG mostrou-se preditora da SG e SLD. Além destes fatores histológicos, dois recentes estudos demonstraram que a expressão das proteínas Ki-67⁵⁹ e BCL-2⁶⁰ pelas células neoplásicas também têm relação com o prognóstico deste linfoma.

Em nosso país, a criação de grupos cooperativos multi-institucionais para o estudo do LH possibilitará a confirmação do significado prognóstico destes novos fatores e a avaliação de possíveis interações entre eles, passos fundamentais para a definição de futuros esquemas de subclassificação do LH EN.

6 CONCLUSÕES

- ◆ Não houve diferença na distribuição de idade, sexo, estágio, presença de sintomas B, velocidade de hemossedimentação, albumina sérica, leucometria, linfometria, hemoglobina e grupos de risco de Índice Prognóstico Internacional entre os portadores dos diferentes graus histológicos do linfoma de Hodgkin tipo esclerose nodular.
- ◆ A resposta ao tratamento inicial foi melhor nos pacientes com Índice Prognóstico Internacional de baixo risco; não houve diferença na resposta ao tratamento inicial de acordo com o grau histológico.
- ◆ Não houve diferença na sobrevida global segundo o grau histológico. A sobrevida global foi estatisticamente maior nos pacientes com Índice Prognóstico Internacional de baixo risco, com velocidade de hemossedimentação menor que 50 mm/h e com concentração sérica de hemoglobina maior que 10,5 g/dL.
- ◆ Não houve diferença na sobrevida livre de doença segundo o grau histológico; de todos os fatores prognósticos avaliados apenas o estágio esteve relacionado com a sobrevida livre de doença.

REFERÊNCIAS

1. Brandt L, Kinby E, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in Hodgkin's disease. *Acta Oncologica*. 2001;40:185-97.
2. Peters MV, Middlemiss KCH. Study of Hodgkin's disease treated by irradiation. *Am J Roentgen*. 1958;79:114-21.
3. Rosenthal S. Significance of tissue lymphocytes in prognosis of lymphogranulomatosis. *Arch Path*. 1936;21:628-46.
4. MacLennan KA, Vaughan Hudson B, Jelliffe AM, Haybittle JL, Vaughan Hudson G. The pretreatment peripheral blood lymphocyte count 1100 patients with Hodgkin's Disease: the prognostic significance and the relationship to the presence of systemic symptoms (BNLI report n° 19). *Clin Radiol*. 1981;7:333-9.
5. MacLennan KA, Vaughan Hudson B, Easterling MJ, Jelliffe AM, Vaughan Hudson G, Haybittle JL. The presentation haemoglobin level in 1103 patients with Hodgkin's Disease (BNLI report n° 21). *Clin Radiol*. 1983;34:491-5.
6. Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, Bonfichi M, Galeone F, Inzoli A, Ascari E. Prognostic significance of serum albumin in Hodgkin's disease. *Haematologica*. 1986;71:95-102.
7. Hasenclever D, Diehl V. [for the International Prognostic Project on Advanced Hodgkin's Disease]. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1506-14.
8. Franklin J, Paulus U, Lieberz D, Breuer K, Tesch H, Diehl V. Is the international prognostic score for advanced stage Hodgkin's disease applicable to early stage patients? *Ann Oncol*. 2000;11:617-23.
9. Jackson H Jr, Parker F Jr. Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1944;230:1-8.

10. Smetana HF, Cohen BM. Mortality in relation to histologic type in Hodgkin's disease. *Blood*. 1956;11:211-24.
11. Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer*. 1966;19:317-45.
12. Rosenberg SA, Kaplan H, Glatstein EJ, Portolock CS. Combined modality therapy of Hodgkin's disease: a report on the Stanford trials. *Cancer*. 1978;42:991-1000.
13. Hoopes RT, Coleman CN, Cox RS, Rosenberg SA, Kaplan HS. The management of stage I-II Hodgkin's disease with irradiation alone or combined modality therapy. *Blood*. 1981;59:455-65.
14. Stein RS, Golomb HM, Diggs CH, Mauch P, Hellman S, Wiernik PH, Ultmann JE, Rosenthal DS. Anatomic substages of stage IIIA Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*. 1980;92:159-65.
15. Fuller LM, Gamble JF, Velazquez WS, Rodgers RW, Butler JJ, North LB, Martin RG, Gehan EA, Shullenberger CC. Evaluation of the significance of prognostic factors in stage III Hodgkin's disease treated with MOPP and radiotherapy. *Cancer*. 1980;45:1352-64.
16. Hsu SM, Yang K, Jaffe ES. Phenotypic expression of Hodgkin's and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's Disease. *Am J Pathol*. 1985;118:209-17.
17. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Desol G, Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink H, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84:1361-92.
18. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
19. Fransilla KO, Kalima TV, Voutilainen A. Histologic classification of Hodgkin's disease. *Cancer*. 1967;20:1594-601.

20. Keller AR, Kaplan HS, Lukes RJ, Rappaport H. Correlation of histopathology with other prognostic indicators in Hodgkin's disease. *Cancer*. 1968;22:487-99.
21. Coppelson LW, Rappaport H, Strum SB, Rose J. Analysis of the Rye Classification of Hodgkin's disease. The prognostic significance of cellular composition. *J Natl Cancer Inst*. 1973;51:379-90.
22. Dorfman RF. Relationship of histology to site in Hodgkin's disease. *Cancer Res*. 1971;31:1786-9.
23. Kirchoff LV, Evans AS, McClelland KE, Carvalho RP, Pannuti CS. A case-control study of Hodgkin's disease in Brazil. I - Epidemiologic aspects. *Am J Epidemiol*. 1980;112:595-608.
24. Evans AS, Carvalho RP, Frost P, Jamra M, Pozzi DH. Epstein-Barr virus infections in Brazil. II – Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 1978;61:19-26.
25. Spector N, Costa MA, Pulcheri W, Salgado RC, Nucci M, Andrade CA, Morais JC, Castro O, Scaletsky AF, Brabo E, Jorge E, Allan SE, Oliveira HP. C-MOPP/ABV yields good results in a public hospital population with Hodgkin disease in Brazil. *Cancer*. 1993;71:2823-27.
26. Souza CA, Vassalo J, Lorand-Metze I. Hodgkin's disease in Brazil: a clinicopathologic study [Letter]. *Haematologica*. 1997;82:127-8.
27. Oliveira ED, Bacchi MM, Abreu ES, Niero-Melo L, Bacchi CE. Hodgkin disease in adult and juvenile groups from two different geographic regions in Brazil: characterization of clinicopathologic aspects and relationship with Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol*. 2002;118:25-30.
28. Cross RM. A clinicopathological study of nodular sclerosing Hodgkin's disease. *J Clin Pathol*. 1968;21:303-10.
29. Patchefsky AS, Brodosvky H, Southard M, Menduke H, Gray S, Hoch WS. Hodgkin's disease: a clinical and pathologic study of 235 cases. *Cancer*. 1973;32:150-61.
30. Cionini L, Arganini L, Mungai V, Biti GP, Bondi R. Prognostic significance of histologic subdivision of Hodgkin's disease nodular sclerosis. *Acta Radiol Oncol*. 1977;17:65-73.

31. Carbone A. Histologic subclassification of nodular sclerosis Hodgkin's disease. *Tumori*. 1979;65:743-51.
32. Bennett MH, Tu A, Vaughan Hudson G. Analysis of grade I Hodgkin's disease (Report n° 6). *Clin Radiol*. 1981;32:491-8.
33. Bennett MH, MacLennan KA, Easterling MJ, Vaughan Hudson B, Jelliffe AM, Vaughan Hudson G. The prognostic significance of cellular subtypes in nodular sclerosing Hodgkin's disease: an analysis of 271 non-laparotomized cases (BNLI report n° 22). *Clin Radiol*. 1983;34:497-501.
34. Jairam R, Vrints LW, Breed WPM, Wijnhuizen TJ, Wijnen JTM. Histological subclassification of the nodular sclerotic type of Hodgkin's disease. *Neth J Med*. 1988;33:160-7.
35. MacLennan KA, Bennett MH, Tu A, Vaughan Hudson B, Easterling MJ, Vaughan Hudson G, Jelliffe AM. Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Cancer*. 1989;64:1686-93.
36. Wijnhuizen TJ, Vrints LW, Jairam R, Breed WPM, Wijnen MTM, Bosch LJ, Crommelin MA, Van Dam FE, Koning J, Verhagen-Teulings M. Grades of nodular sclerosis in Hodgkin's disease: are they of independent prognostic value? *Cancer*. 1989;63:1150-3.
37. Masih AS, Weisenburger DD, Vose JM, Bast MA, Armitage JO. Histologic grade does not predict prognosis in optimally treated, advanced-stage nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Cancer*. 1992;69:228-32.
38. D'Amore ESG, Lee CKK, Aeppli DM, Levitt SH, Frizzera G. Lack of prognostic value of histopathologic parameters in Hodgkin's disease, nodular sclerosis type. *Arch Pathol Lab Med*. 1992;116:856-61.
39. Ferry JA, Linggood RM, Convery KM, Efird JT, Eliseo R, Harris NL. Hodgkin disease, nodular sclerosis type. Implications of histologic classification. *Cancer*. 1993;71:457-63.
40. Hess JL, Bodis S, Pinkus G, Silver B, Mauch P. Histopathologic grading of nodular sclerosis Hodgkin's disease. Lack of prognostic significance in 254 surgically staged patients. *Cancer*. 1994;74:708-14.

41. Van Spronsen DJ, Vrints LW, Hofstra G, Crommelin MA, Coebrgh JWW, Breed WPM. Disappearance of prognostic significance of histopathological grading of nodular sclerosing Hodgkin's disease for unselected patients, 1972-92. *Br J Haematol.* 1997;96:322-7.
42. Bosq J, Berger F, Diebold J, Jong D, MacLennan KA, Mandard AM, Marnay J, Fermé C, Eghbali H, Meerwalt JK, Carde P, Noordijk EM, Alemen BPM, Raemaekers JMM, Henry-Amar M. Place of histology in the diagnosis and treatment of Hodgkin's lymphoma: the EORTC-GELA experience [abstract]. *Leukemia Lymphoma.* 2001;42(Suppl):47.
43. Von Wasielewski S, Franklin J, Fischer R, Hübner K, Hansmann ML, Diehl V, Georgii A, Von Wasielewski R. Nodular sclerosing Hodgkin's disease: New grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages. *Blood.* 2003;101:4063-9.
44. Rosen PJ. Should we bother subclassifying Hodgkin's disease? [editorial]. *J Clin Oncol.* 1986;4:275-7.
45. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin disease. *J Clin Oncol.* 1989;7:1630-6.
46. DeVita VT Jr, Sepick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1970;73:881-5.
47. Klimo P, Connors JM. MOPP/ABV hybrid program: combination chemotherapy based on early introduction of seven effective drugs for advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1985;3:1174-82.
48. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, Delena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboximide versus MOPP. *Cancer.* 1975;36:252-9.
49. Cabanillas F, Hagemester FB, Bodey GP, Freireich EJ. IMVP-16: an effective regimen for patients with lymphoma who have relapsed after initial combination chemotherapy. *Blood.* 1982;60:693-7.
50. Tseng A Jr, Jacobs C, Coleman CN, Horning SJ, Lewis BJ, Rosenberg SA. Third-line chemotherapy for resistant Hodgkin's disease with lomustine, etoposide, and methotrexate. *Cancer Treat Rep.* 1987;71:475-8.

51. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi I, Tesch H, Bonfante V, Viviani S, Fiedler F, Soto Parra H, Benoehr C, Pacini M, Bonadonna G, Diehl V. Gemcitabine in the Treatment of Refractory Hodgkin's Disease: Results of a Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2000;18:2615-9.
52. Fisher RI, DeVita VT Jr, Johnson BL, Simon R, Young RC. Prognostic factors for advanced diffuse histiocytic lymphoma following treatment with combination chemotherapy. *Am J Med.* 1977;63:177-82.
53. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457-81.
54. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50:163-70.
55. Glick JH, Young ML, Harrington D, Schilsky RL, Beck T, Neiman R, Fisher RI, Peterson BA, Oken MM. MOPP/ABV hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease significantly improves failure-free and overall survival: the 8-year results of the intergroup trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:19-26.
56. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, Canellos GP, Peterson BA. Randomized Comparison of ABVD and MOPP/ABV Hybrid for the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease: Report of an Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:607-14.
57. Von Wasielewski R, Seth S, Franklin J, Fisher R, Hübner K, Hansmann ML, Diehl V, Georgii A. Tissue eosinophilia correlates strongly with poor prognosis in nodular sclerosing Hodgkin's disease, allowing for known prognostic factors. *Blood.* 2000;95:1207-13.
58. Molin D, Edström A, Glimelius I, Glimelius B, Nilsson G, Sundström N, Enblad G. Mast cell infiltration correlates with poor prognosis in Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2002;119:122-24.
59. Abele MC, Valente G, Kerim S, Navone R, Onesti P, Chiusa I, Resegotti I, Palestro G. Significance of cell proliferation index in assessing histological prognostic categories in Hodgkin's disease. *Haematologica.* 1997;82:281-5.

60. Rassidakis GZ, Medeiros JL, Vassilakopoulos TP, Viviani S, Bonfante V, Nadali G, Herling M, Angelopoulou MK, Giardini R, Chilosi M, Kittas C, McDonnell TJ, Bonadonna G, Gianni AM, Pizzolo G, Pangalis GA, Cabanillas F, Sarris AH. BCL-2 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin disease predicts a poorer prognosis in patients treated with ABVD or equivalent regimens. *Blood*. 2002;100:3935-41.