

## LINFOMA DE HODGKIN: ASPECTOS PRÁTICOS DA ABORDAGEM RADIOTERÁPICA

### HODGKIN'S LYMPHOMA: PRACTICAL ASPECTS OF RADIATION THERAPY APPROACH

Gustavo Nader Marta<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Cintra Vita Abreu<sup>2</sup>

#### RESUMO

O papel da radioterapia na abordagem do linfoma de Hodgkin (LH) é bem definido. O objetivo deste estudo é apresentar e situar a radioterapia no tratamento atual dessa entidade. O LH pode ser subdividido em grupos favoráveis e desfavoráveis ao tratamento, de acordo com o prognóstico; o primeiro apresenta melhores resultados na terapia combinada (quimioterapia - QT - e radioterapia - RT) quando comparados ao segundo. Neste, usar campos menores de irradiação (a tendência atual para radioterapia) não tem diferença na sobrevida. Em favoráveis no estágio inicial, doses menores de QT e RT são eficazes. Nos estágios III e IV em geral, a adição de RT apenas aumenta o tempo livre de doença, mas não a sobrevida.

Descritores: linfoma, doença de Hodgkin, radioterapia.

#### ABSTRACT

The role played by radiotherapy in Hodgkin's Lymphoma (HL) is well defined. This study discusses its importance in the current treatment of this disease. HL can be subdivided into groups favorable and unfavorable to treatment, according to the prognosis. Combined therapy (chemotherapy - CT - and radiotherapy - RT) presents better results for the first group. In the second group, using narrower fields of irradiation (the current approach) implies in no difference in survival time rates. As for those favorable to treatment in initial stages of disease, smaller doses of CT and RT are efficacious. For stages III and IV in general, the use of combined therapy only increases the free-of-disease time span, but not the overall survival time.

Key-words: lymphoma, Hodgkin's disease, radiotherapy.

Ao final de 2010, teria acometido 8.490 homens e mulheres e resultado em 1.320 óbitos nos Estados Unidos da América; o risco de desenvolvimento da doença durante toda a vida é de 0,23%, ou seja, 1 em 428 pessoas será diagnosticada com LH.<sup>1</sup>

Atualmente, o LH é classificado em duas entidades distintas, o LH nodular com predominância linfocitária e o LH clássico; este último é subdividido em esclerose nodular rica em linfócitos, celularidade mista e depleção linfocitária.<sup>2</sup>

O presente estudo tem o objetivo de apresentar o papel da radioterapia na abordagem do LH.

#### RADIOTERAPIA NO ESTADIAMENTO INICIAL - Estádios I e II

Para a abordagem dos pacientes com doença em estágio inicial há necessidade de oferecer terapia adequada para erradicação do tumor com o devido cuidado a fim de se evitar tratamentos desnecessários que poderia resultar em elevados índices de complicações tardias.

Os pacientes em estádios I e II podem ser divididos em subgrupos favoráveis e desfavoráveis conforme apresentação clínica descrita na tabela a seguir (Tabela 1):

Apesar de semelhantes, como rotina, o nosso grupo utiliza a classificação proposta pelo Instituto Nacional do Câncer do Canadá, pois é a que considera a maior quantidade de fatores de risco (tipo histológico, idade, VHS e sintomas B, áreas nodais acometidas e tamanho da massa mediastinal).

#### INTRODUÇÃO

Linfoma de Hodgkin (LH) se origina nos linfonodos do sistema linfático e pode ocorrer em qualquer faixa etária; porém, é mais comum nas primeiras décadas de vida (dos 15 aos 40 anos), atingindo maior frequência entre 25 e 30 anos.

*Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 14, n. 1, p. 1 - 4, 2012*

1. Médico residente do Depto. de Radioterapia do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo.

2. Médico titular do Depto. de Radioterapia do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo.

Recebido em 5/3/2011. Aceito para publicação em 14/3/2011.

Contato: gnmarta@uol.com.br

Tabela 1. Linfoma de Hodgkin estágio I/II - Critérios de risco desfavoráveis de acordo com GHSG, EORTC, NCIC e NCCN

Fator de risco	EORTC	NCIC	GHSG	NCCN
Histologia	-	CM ou DL	-	-
Idade	= 50	= 40	-	-
VHS e sintomas B	> 50 se A; > 30 se B	> 50 ou qualquer VHS se B	> 50 se A; >30 se B	= 50 se A ou B independente VHS
Áreas nodais	> 3	> 3	> 2	> 3
Doença extranodal	-	-	presente	> 1 sítio
Massa mediastinal	RMM > 0,33	RTM > 0.35	RMM > 0,33 ou > 10cm	RMM > 0,33 ou > 10cm

EORTC – European Organization for the Research and Treatment of Cancer

NCIC – National Cancer Institute (Canadá)

GHSG – German Hodgkin Study Group

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

RMM – Razão de massa mediastinal (medida da maior área tumoral mediastinal / diâmetro intratorácico máximo)

RTM – Razão tóraco-mediastinal (medida da maior área tumoral mediastinal / diâmetro intratorácico até T5-T6)

DL – Depleção linfocítica

CM – Celularidade mista

## LINFOMA DE HODGKIN FORMA CLÁSSICA

### Resultados decorrentes da extensão dos campos e dose de irradiação

Campos mais extensos de radioterapia (EF) ou a adição de quimioterapia nos estádios precoces tem amplo efeito no controle da doença e diminuição das recorrências, apesar de pequeno efeito na sobrevida quando comparado com campos menos extensos. Além disso, as recorrências são geralmente salvas por quimioterapia em pacientes que não a receberam inicialmente, como demonstrado em meta-análise envolvendo 3.888 pacientes em 23 estudos randomizados.<sup>3</sup>

Por décadas, a RT isolada tipo EF foi o tratamento padrão, especialmente em pacientes do GF. Atualmente, estudos demonstram o tratamento combinado como mais eficiente em termos de controle locorregional, apesar de nenhum ou pouco impacto em sobrevida global.<sup>4,6</sup>

A combinação das duas modalidades tem permitido a diminuição no tamanho do campo e na dose de radiação, assim como no número de ciclos de quimioterapia.

Um estudo conduzido pelo EORTC-GELA H8<sup>7</sup> randomizou 1.538 pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin estágio inicial com características favoráveis (GF) e desfavoráveis (GD). Para o GF, um braço recebeu três ciclos de quimioterapia (MOPP/ABV) com radioterapia de campos envolvidos (IF) e o outro grupo recebeu irradiação linfoide subtotal (EF). Na avaliação dos resultados, os doentes que receberam terapia combinada tiveram maior sobrevida estimada livre de eventos em cinco anos (99% versus 78%,  $p < 0,001$ ). A sobrevida global estimada em dez anos também foi superior para o grupo que foi tratado com terapia bimodal (97% versus 92%,  $p = 0,001$ ). Para o GD, houve a comparação de três regimes quimioterápicos: seis ciclos de MOPP-ABV mais radioterapia de campo envolvido, quatro ciclos de MOPP-ABV mais radioterapia de campo envolvido (IF) e quatro ciclos de MOPP-ABV mais irradiação linfoide subtotal (EF). As taxas estimadas de sobrevida livre de eventos em cinco anos foram semelhantes nos três grupos de tratamento (84% versus 88% versus 87%). O mesmo foi verificado para a sobrevida global estimada em dez anos (88% versus 85% versus 84%).

Concluem que a quimioterapia mais radioterapia IF deve ser o tratamento padrão para a doença de Hodgkin no GF; quatro cursos de quimioterapia e radioterapia IF deve ser a terapêutica padrão no GD.

Outro estudo conduzido por Engert *et al.*<sup>8</sup> confirmou que no tratamento combinado, IF é equivalente a EF em GD. Isso foi feito através da avaliação dos resultados encontrados com a randomização de 1.064 pacientes que receberam radioterapia com EF ou IF após quatro ciclos de COPP/ABVD. Não houve diferença de sobrevidas livre de evento e global.

A nova perspectiva em relação aos campos de tratamento é a utilização de radioterapia de linfonodos envolvidos (*involved-node radiation*), ainda menos extensa. Apesar de potencial benefício dessa nova abordagem terapêutica por reduzir a área de irradiação, essa técnica ainda necessita ser mais bem avaliada com estudos randomizados fase III de longo seguimento clínico.<sup>9</sup> Além da extensão da radioterapia, estudos avaliaram o valor da dose nos estádios iniciais.

O *German Hodgkin Study Group HD 10*<sup>10,11</sup> realizou um estudo com 1.370 pacientes portadores de linfoma de Hodgkin estádios I e II sem fatores de mal prognóstico que receberam uma das quatro opções de tratamento: dois ciclos de ABVD, seguidos de 30 Gy de radioterapia IF; dois ciclos de ABVD, seguidos de 20 Gy de radiação IF; quatro ciclos de ABVD, seguidos de 30 Gy de radioterapia IF; quatro ciclos de ABVD, seguidos de 20 Gy de radioterapia IF. Após sete anos de seguimento médio, não houve diferença estatisticamente significativa de taxa de sobrevida global em cinco anos entre os quatro e dois ciclos de quimioterapia (97,1% versus 96,6%) e sobrevida livre progressão (93,5% e 91,2%). De forma semelhante, em relação às doses de radioterapia, não houve diferença estatística entre 30 e 20 Gy em termos de sobrevidas global (97,6% versus 97,5%), livre de progressão (93,7% versus 93,2%). No entanto, os pacientes que receberam quatro ciclos de ABVD e/ou 30 Gy de radioterapia tiveram maiores taxas de toxicidade. Os autores concluem que dois ciclos de

ABVD seguidos por radioterapia de campos envolvidos com 20 Gy podem ser suficientes para o tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin estádios I e II no GF.

O EORTC H9F<sup>12</sup> também demonstrou a equivalência de IF 20Gy e IF 36 Gy em pacientes do GF após resposta completa a quimioterapia (EBVP), o terceiro braço deste estudo não continha radioterapia de consolidação e foi observada menor sobrevida livre de evento, apesar de não ocorrer impacto na sobrevida global. O estudo reforça a importância da IF no controle regional da doença.

No GD os estudos, além de mostrarem o valor da radioterapia de IF, oferecem doses de 30 a 36 Gy.<sup>7-9</sup>

### LINFOMA DE HODGKIN PREDOMINÂNCIA NODULAR LINFOCÍTICA (LHPNL) - Aspectos Gerais

No passado, a maioria dos doentes com LHPNL eram tratados com o mesmo esquema empregado para os pacientes com linfoma de Hodgkin forma clássica (quimioterapia seguida de radioterapia). Porém, em função do melhor prognóstico desta entidade, atualmente se considera tratamentos menos agressivos. Para os pacientes estádios IA e IIA, a opção terapêutica é radioterapia isolada com técnica IF preferencialmente e dose de 30 a 36 Gy.<sup>13-16</sup>

Conforme resultados encontrados em estudos retrospectivos, como o do *Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group*,<sup>17</sup> os pacientes que apresentavam sintomas B tiveram menores taxas de sobrevida global após radioterapia isolada, inferindo que o tratamento bimodal talvez seja necessário para a abordagem desses doentes.

### PAPEL DA RADIOTERAPIA NOS ESTÁDIOS III E IV - Aspectos Gerais

A utilização da radioterapia como terapia de consolidação após quimioterapia para os pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin estágio avançado permanece ainda controversa. Conforme demonstrado em uma meta-análise, a adição de radioterapia (terapia bimodal) apenas aumenta o ganho em tempo de progressão livre de doença sem haver real impacto em sobrevida global em comparação à quimioterapia isolada.<sup>18</sup> Os que advogam seu uso, consideram o fato de que a maioria das recidivas ocorre em áreas previamente acometidas ou em locais não irradiados.<sup>19,20</sup> Por outro lado, há uma grande preocupação com os possíveis efeitos colaterais em longo prazo nos pacientes que foram submetidos à terapia combinada.

Normalmente se considera realizar radioterapia de consolidação em situações em que há doença volumosa (“bulky”) inicial no mediastino (doença: >10 cm ou > 1/3 do diâmetro do tórax),<sup>21</sup> presença de resposta clínica parcial após quimioterapia<sup>22</sup> e/ou pacientes tratados com o esquema Stanford V (em que se inclui todos os sítios de linfonodos de diâmetro maior ou igual a cinco centímetros e áreas de envolvimento esplênico vistas macroscopicamente).<sup>23</sup>

A dose de radiação é geralmente 20 a 36 Gy e depende do tamanho do campo, do volume inicial da doença e da resposta inicial à quimioterapia. Preferencialmente, utiliza-se radioterapia IF.

## ASPECTOS TÉCNICOS DA RADIOTERAPIA

Atualmente existem três principais correntes na definição do alvo de tratamento:

### Radioterapia de campos estendidos (*extended-field radiation - EF*)

O campo de radiação inclui não só os linfonodos envolvidos, mas também os grupos linfonodais adjacentes não clinicamente acometidos.

Os principais tipos existentes com as respectivas áreas tratamento são:<sup>24</sup>

- Manto - cadeias ganglionares mediastinal, cervical e axilar bilateral, fossas supraclavicular e infraclavicular, e linfonodos do hilo pulmonar.
- Mini manto - cadeias linfonodais envolvidas no manto sem o mediastino e hilo pulmonar.
- Manto modificado - cadeias linfonodais envolvidas no manto sem axila.
- Y invertido - cadeias linfonodais para-aórtica, pélvica bilateral e inguinfemoral, podendo ou não incluir a região esplênica.
- Irradiação linfoide total (ILT) - cadeias linfonodais incluídas no manto e no Y invertido.
- Irradiação linfoide subtotal - cadeias linfonodais incluídas na ILT com exclusão de pélvis.

### Radioterapia de campos envolvidos (*involved-field radiation - IF*)

O campo de radiação abrange todas as regiões clinicamente envolvidas. Porém, este é um conceito confuso que apresenta distintas interpretações em diferentes estudos. Os parâmetros para o delineamento dos campos envolvidos são calcados no planejamento radioterápico bidimensional. De acordo com a conceituação proposta por Yahalom e Mauch,<sup>25</sup> a definição dos campos de tratamento está na dependência dos grupos acometidos, muitas vezes chamadas de *regional field* e que foram divididas da seguinte forma:

- Região cervical unilateral / supraclavicular,
- Região cervical bilateral / supraclavicular,
- Mediastino,
- Mediastino com envolvimento de cadeia linfonodal cervical,
- Região axilar,
- Baço,
- Abdome (linfonodos para-aórticos),
- Regiões inguinal, femoral e ilíaca externa.

Para cada uma dessas regiões há uma orientação dos limites anatômicos que devem ser considerados para a terapêutica.

### Radioterapia de linfonodos envolvidos (*involved-node radiation*)

O campo de radiação inclui os volumes de doença demonstrados nas imagens radiológicas pré e pós- quimioterapia acrescidos a uma margem de ≤5 centímetros.<sup>26</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al, editores. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute [Internet]. Bethesda, MD: 2010 [acesso em 20 fev. 2011]. Disponível em: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/).
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Geneva: WHO; 2008.
3. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1998; 16(3):830-43.
4. Noordijk EM, Thomas J, Ferme C. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *J Clin Oncol.* 2005; 23:6505.
5. Pavlovsky S, Maschio M, Santarelli MT, Muriel FS, Corrado C, Garcia I, et al. Randomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy for stage I-II Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 1988; 80(18):1466-73.
6. Noordijk, EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol ADG, Kluin-Nelemans JC, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2006; 24:3128-35.
7. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2007; 357:1916.
8. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21:3601-8.
9. Campbell BA, Voss N, Pickles T, Morris J, Gascoyne RD, Savage KJ, Connors JM. Involved-nodal radiation therapy as a component of combination therapy for limited-stage Hodgkin's lymphoma: a question of field size. *J Clin Oncol.* 2008; 26(32):5170-4.
10. Diehl V, Brillant C, Engert A. Reduction of combined modality treatment intensity in early stage Hodgkin's lymphoma: Interim analysis of the HD10 trial of the GHSG (abstract). *Blood.* 2004; 104:368a.
11. Diehl, V, Pluetschow, A, Eich, H, et al. Two Cycles of ABVD Followed by Involved Field Radiotherapy with 20 Gray (Gy) Is the New Standard of Care in the Treatment of Patients with Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the Randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10. Study Supported by the Deutsche Krebshilfe and in Part by the Competence Network Malignant Lymphoma. *Blood* 2009; 114:299 (Abstr 716). (Available online at <http://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper21388.htm> l, accessed April 15, 2010).
12. Thomas J, Ferme C, Noordijk EM, et al. EORTC lymphoma group; groupe d'études des lymphomes adultes (GELA). Results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: The H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *Haematologica.* 2007; 92(S5):27.
13. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma [Internet]. Fort Washington: NCCN: 2008 [acesso em 10 jul. 2010]. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
14. Nogová L, Reineke T, Eich HT, Josting A, Muller-Hermelink HK, Wingbermuhle K. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol.* 2005; 16(10):1683-7.
15. Nogová L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rudiger T, Josting A, et al. RP, Muller-Hermelink HK, Diehl V, Engert A; German Hodgkin Study Group. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(3):434-9.
16. Haas, RL, Girinsky, T, Aleman, BM, et al. Low-dose involved-field radiotherapy as alternative treatment of nodular lymphocyte predominance Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74:1199.
17. Wirth A, Yuen K, Barton M, Roos D, Gogna K, Pratt G, et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer.* 2005; 104:1221.
18. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, Sextro M, Assouline D, Bartolucci AA, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol.* 1998; 16:818.
19. Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S, Jones SE, Miller TP, Van Slyck E, et al. Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. *Ann Intern Med.* 1994; 120:903.
20. Yahalom J, Ryu J, Straus DJ, Gaynor JJ, Myers J, Caravelli J, et al. Impact of adjuvant radiation on the patterns and rate of relapse in advanced-stage Hodgkin's disease treated with alternating chemotherapy combinations. *J Clin Oncol.* 1991; 9:2193.
21. Longo DL, Russo A, Duffey PL, Hubbard SM, Glatstein E, Hill JB, et al. Treatment of advanced-stage massive mediastinal Hodgkin's disease: the case for combined modality treatment. *J Clin Oncol.* 1991; 9:227.
22. Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R, Baaijens MH, Bortolus R, Lybeert ML, et al. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67:19.
23. Bartlett NL, Rosenberg SA, Hoppe RT, Hancock SL, Horning SJ. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced stage Hodgkin's disease: a preliminary report. *J Clin Oncol.* 1995; 13:1080.
24. Chung HT, Shiao SL, Schechter NR. Hodgkin's lymphoma. In: Hansen EK, Roach III M, editores. Handbook of evidence-based radiation oncology. 2nd ed. New York: Springer; 2010. p.563-592.
25. Yahalom J, Mauch P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002; 13 Suppl 1:79-83.
26. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol.* 2006; 79(3):270-7.