

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**Tanira Gatiboni**

**REVISÃO EPIDEMIOLÓGICA COM ÊNFASE NOS EFEITOS TARDIOS PÓS  
PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO PARA LINFOMA DE HODGKIN EM  
PACIENTES ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DO  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE NO PERÍODO DE 1995 A 2012**

**Porto Alegre/RS, Novembro de 2014**

**Tanira Gatiboni**

**REVISÃO EPIDEMIOLÓGICA COM ÊNFASE NOS EFEITOS TARDIOS PÓS PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO PARA LINFOMA DE HODGKIN EM PACIENTES ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE NO PERÍODO DE 1995 A 2012**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como exigência parcial à obtenção do título de Mestre.**

**Orientador: Profª Drª Ana Lúcia Abujamra**

**Porto Alegre/RS, Novembro de 2014**

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Gatiboni, Tanira

Revisão Epidemiológica com ênfase nos efeitos tardios pós primeira linha de tratamento para linfoma de Hodgkin em pacientes acompanhados no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de 1995 a 2012 / Tanira Gatiboni. -- 2014.

101 f.

Orientadora: Ana Lúcia Abujamra.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Câncer infanto-juvenil. 2. Linfoma de Hodgkin.  
3. Efeitos Tardios. 4. Acompanhamento pós tratamento.  
I. Abujamra, Ana Lúcia, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## DEDICATÓRIA

**Ao meu porto seguro, razão da minha alegria e felicidade, minha família.  
Em especial à minha pequena Alissa, que ilumina minha vida, antes mesmo de encontrá-la.**

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Vera Lúcia da Silva Gatiboni e José Silvio Gatiboni, por me ensinarem a nunca desistir e por estarem sempre ao meu lado.

Ao meu marido, Fabrício Bergelt de Sousa, pelo apoio incondicional, carinho e amor mesmo nos momentos difíceis.

À minha amada Alissa, que ainda não chegou ao mundo, mas já tornou meus dias mais coloridos.

À minha irmã Silvia Gatiboni pelo incentivo e apoio e pela bela Isadora, minha afilhada querida, que tornou meu mundo cor de rosa.

À minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Abujamra pelo carinho, confiança, dedicação e orientação durante este caminho.

Ao Prof Dr Mário Evangelista, chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica, amigo e incansável incentivador.

Aos amigos e colegas de trabalho Dr<sup>a</sup> Adriana, Prof D<sup>o</sup> Lauro, Dr<sup>a</sup> Jiseh, Dr<sup>a</sup> Simone e Dr<sup>a</sup> Clarice, pela parceria, amizade, carinho e auxílio em horas de trabalho para que eu pudesse concluir este projeto.

Às médicas residentes Dr<sup>a</sup> Rebeca, Dr<sup>a</sup> Aline e Dr<sup>a</sup> Klerize, ótimas colegas, amigas e alegria constante para superar as dificuldades do dia a dia.

Ao Prof Dr Algemir Lunardi Brunetto pelo inestimável trabalho desenvolvido no Serviço de Oncologia Pediátrica.

Ao Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul pelo apoio ao projeto.

À todos do Serviço de Oncologia Pediátrica e equipe multidisciplinar do Hospital de Clínicas Porto Alegre pela colaboração na realização do projeto.

Ao serviço de radioterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela colaboração no complemento de dados radioterápicos.

Em especial aos pacientes e seus familiares, anjos guerreiros, que confiam suas vidas ao nosso cuidado. A eles: todo meu carinho e admiração.

À todos, meu mais sincero agradecimento.

**“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.**

**(Albert Einstein)**

## RESUMO

**Introdução** linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia que atinge tipicamente crianças e adultos jovens, com uma taxa de cura superior a 80%. Consequentemente, estes pacientes podem viver por décadas com efeitos tardios (ET) persistentes e emergentes da doença e do seu tratamento. Estes sobreviventes possuem risco aumentado para vários tipos de doenças, dentre elas, segunda neoplasia, doença cardíaca, pulmonar, disfunção endócrina e infertilidade.

**Objetivos** Analisar epidemiologicamente os pacientes com diagnóstico de LH tratados com esquemas terapêuticos de primeira linha no Serviço de Oncologia Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), visando os ET do tratamento empregado.

**Métodos e análise estatística** estudo de coorte retrospectivo, realizado através da revisão dos prontuários médicos dos pacientes pediátricos com diagnóstico de LH tratados com esquemas de primeira linha no Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA, no período de 1995 a 2012. Características dos pacientes, resposta ao tratamento e efeitos tardios foram avaliados através de análise descritiva. As variáveis contínuas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a sobrevida global e a sobrevida livre de eventos. A comparação entre as curvas de sobrevida foi realizada pelo teste de log-rank. Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram aplicados. Para comparar as médias das doses dos esquemas quimioterápicos conforme efeitos tardios, o teste t-student foi aplicado.

**Resultados** total de 51 pacientes, o tempo de seguimento foi de 6,9 anos (mediana), a idade ao diagnóstico variou entre 3 a 17 anos (media 9,53 anos DP=3,85); 41(80,3%) eram do sexo masculino. O tipo histológico predominante foi esclerose nodular (56,5%). A sobrevida global foi de 91,8% em 5 anos e 82,7% em 10 anos e a Sobrevida livre de eventos (SLE) em 5 e 10 anos foram 76,4% e 76,4%, respectivamente. Dezoito (35,3%) apresentaram ao menos um ET, sendo 1 (2%) alteração musculoesquelético, 1 (2%) segunda neoplasia, 6 (11,8%) infertilidade, 8 (15,7%) alteração pulmonar, 9 (17,6%) alteração da tireóide. Trinta (58,8%) dos



pacientes receberam radioterapia e 13 (43,3%) apresentaram ET, sendo 9 (17,6%) alteração da tireoide, 8 (15,7%) alteração pulmonar, 6 (11,8%) infertilidade 1 (2%) alteração musculo-esquelética, 1 (2%) segunda neoplasia e nenhuma alteração cardíaca. Dezoito (36,7%) pacientes receberam radioterapia cervical e 12 (66,7%) desses apresentaram ET contra 6/31 (19,4%) dos que não fizeram ( $P= 0,003$ ); 23 (46%) receberam radioterapia do mediastino e 13 (56,5%) desses pacientes desenvolveram ET e apenas 5/27 (18,5%) dos que não receberam desenvolveram ET ( $P=0,013$ ). Dentre os esquemas terapêuticos mais utilizados nesta coorte, 26 (53,1%) receberam ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona, doxorubicina, bleomicina e vimblastina (COPP/ABV) e 10 (38,5 %) dos que receberam este esquema apresentaram ET em comparação com 6/23 (26,1%) dos que não utilizaram ( $P=0,537$ ); 14 (28,6%) dos pacientes receberam bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona e prednisona (BEACOPP) e 3/14 (21,4%) desses apresentaram ET ao passo que 13/35 (37,1%) dos que não utilizaram esse esquema apresentaram ET ( $P=0,336$ ); 7 (14,3%) receberam bleomicina, vimblastina, doxorubicina, dacarbazina (ABVD) e apenas 1 (14,3%) apresentou ET em comparação com 15/42 (35,7%) que não receberam ( $P=0,402$ ); 4 (8,2%) dos pacientes receberam bleomicina, vimblastina, doxorubicina, dacarbazina (ABVPC) e 1 (25%) contra 15/45 (33,3%) dos que não receberam este esquema apresentaram ET ( $P=1$ ). **Conclusão** devido ao risco de ET e aos bons índices de sobrevida, a atenção especial para criação de regimes de tratamento com cada vez menor toxicidade tardia, assistência médica para pacientes pós-tratamento e preparação dos médicos e sistemas de saúde são de suma importância para assegurar a qualidade de vida desses sobreviventes.

**Palavras-chaves:** Linfoma de Hodgkin, Efeitos tardios, Câncer infantil, Quimioterapia, Radioterapia

## ABSTRACT

**Introduction** Hodgkin lymphoma (HL) is a malignancy which typically affects children and adolescents, with a cure rate higher than 80%. Consequently, these patients may live for decades with treatment-related late effects (LE), which are persistent and emergent. These survivors possess increased risk for various diseases, including second malignancies, cardiac and pulmonary disease, endocrine dysfunction and infertility. **Objectives** Perform an epidemiological analysis of patients diagnosed with, and treated for, HL with first line chemotherapeutic regimens at the Pediatric Oncology Unit of the Federal University Hospital of Porto Alegre (HCPA), focusing on each treatment's late effects. **Methods and statistical analysis** This is a retrospective cohort study, performed by revising medical charts of patients diagnosed with HL and treated with first line chemotherapeutic regimens at the Pediatric Oncology Unit of the HCPA, from 1995 to 2012. Patient characteristics, response to therapy and late effects are reported via descriptive analysis. Continuous variables are reported via mean and standard deviation or median and interquartile ranges. Categorical variables are described by absolute and relative frequencies. The Kaplan-Meier method was used to estimate overall and event-free survival. The comparison between survival curves were performed with the log-rank test. To explore the association between categorical variables, the Pearson Chi-square test or Fisher's exact test were employed. The relationship between late effects and mean chemotherapeutic dose was evaluated with the student's T test. **Results** a total of 51 patients, of which 41 (80.3%) were males. Median follow-up time was of 6.9 years. Age at diagnosis varied between 3 and 17 years (mean 9.53; SD 3.85). The most common histological subtype was nodular sclerosis (56,5%). Overall survival (OS) was of 91.8% in 5 years and 82.7% in 10 years, and event-free survival (EFS) was 76.4% and 76.4% for 5 and 10 years, respectively. Eighteen (35.3%) patients presented at least one LE, being 1 (2%) musculoskeletal alterations, 1 (2%) second malignancy, 6 (11.8%) infertility, 8 (15.7%) pulmonary alterations, 9 (17.6%) thyroid alterations and none presented cardiac alterations. Thirty (58.8%) patients received radiotherapy and of these 13 (43.3%) presented LE, being 9 (17.6%) thyroid alterations, 8 (15.7%) pulmonary alterations, 6 (11.8%) infertility, 1 (2%) musculoskeletal alterations, 1 (2%) second malignancy, and none presented cardiac

alterations. Eighteen (36.7%) patients received cervical radiotherapy, and of these 12 (66.7%) presented LE, against 6 (19.4%) of 31 patients who were not submitted to cervical radiotherapy and developed a LE ( $P=0.003$ ). Twenty-three (46%) patients received mediastinal radiotherapy, and of these 13 (56.5%) presented LE, against 5 (18.5%) of 27 patients who did not receive this treatment and developed a LE ( $P=0.013$ ). With regards to treatment, 26 (53.1%) patients received COPPABV and 10 (38.5%) of these presented LE, against 6 (26.1%) of 23 patients who did not receive COPPABV and presented LE ( $P=0.537$ ). Fourteen (28.6%) patients received BEACOPP, and of these 3 (21.4%) presented LE, against 13 (37.1%) of the 35 patients who did not receive BEACOPP and presented LE ( $P=0.336$ ). Seven (14.3%) patients received ABVD and only one (14.3%) presented LE in comparison to 15 (35.7%) of 42 patients who did not receive ABVD and presented LE ( $P=0.402$ ); four (8.2%) patients received ABVPC and 1 (25%) presented LE, against 15 (33.3%) of 45 patients who did not receive ABVPC and presented LE ( $P=1$ ). **Conclusion** Because of the high overall survival rates in children and adolescents diagnosed with, and treated for LH, special attention should be given to treatment regimens with reduced late effects burden. In order to guarantee the quality of life of LH survivors, adequate medical attention to patients should be provided post-treatment. Physicians and other health care professionals would also benefit from training sessions which focus on these issues.

**Keywords:** Hodgkin linfoma, Late effects, Childhood cancer, Chemotherapy, Radiotherapy

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014/2015, exceto pele não melanoma, na população brasileira .....	16
Figura 2. Principais tumores diagnosticados na infância e adolescência.....	21
Figura 3. Neoplasias infanto-juvenil HCPA.....	22
Figura 4. Thomas Hodgkin (1798±1866).....	23
Figura 5. Células de Reed Stenberg.....	24
Figura 6. Adenomegalia cervical.....	26
Figura 7. Estadiamento do Linfoma de Hodgkin.....	29

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Divisão histológica e características morfológicas e clinicas do LH.....	25
Tabela 2. Avaliação diagnóstica em crianças com diagnóstico de LH.....	27
Tabela 3. Efeitos tardios da radioterapia.....	33
Tabela 4. Efeitos tardios da Quimioterapia.....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABVD	Bleomicina, Vimblastina, Doxorubicina, Dacarbazina
ABVE	Doxorubicina, Bleomicina, Vimblastina e Etoposide
ABVPC	Bleomicina, Vimblastina, Doxorubicina, Dacarbazina
BEACOPP	Bleomicina, Etoposide, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina e Prednisona
BV	Brentuximab Vedotin
CCSS	The Childhood Cancer Survivorship Study
CNPq	Conselho Nacional de Pesquisa
COG	Children Oncology Group
COPP	Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina e Prednisona)
COPP/ABV	Ciclofosfamida, vincristina, Procarbazina, Prednisona/ Doxorubicina, Bleomicina e Vimblastina
DBVE	Bleomicina, Vimblastina, Epirubicina, Dacarbazina
EBV	Vírus Epstein Barr
ESMO	Sociedade Europeia de Oncologia Médica
EUA	Estados Unidos da América
FOSP	Fundação Oncocentro de São Paulo
GnRH	Hormônios análogos da gonadotrofina
Gy	Gray (unidade de radiação)
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto alegre
HRS	Hodgkin Reed-Stenberg células
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICE	Ifosfamida, Carboplatina, Etoposide
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LH	Linfoma de Hodgkin
LNH	Linfoma Não Hodgkin
LMP-1	Proteína Latente da Membrana 1
NCI	National Cancer Institute
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

MOPP	Mecloretamina, Vincristina, Prednisona, Procarbazina
MOOP/ABV	Meclorefamina, Vincristina, Procarbazina, Prednisona, Doxorruibicina, Bleomicina e Vimblastina
MBVD	Bleomicina, Vimblastina, Mitoxantrona, Dacarbazina
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Valor-P
QMT	Quimioterapia sistêmica
RCBP	Registro de Câncer Base Populacional
RR	Risco Relativo
RT	Radioterapia
RX	Radiografia
SAMIS	Serviço de Arquivo Médico e Informações em Saúde
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TCTH	Transplante com células tronco-hematopoiéticas
VEBEP	Etoposide, Epirrubicina, Bleomicina, Ciclofosfamida e Prednisona

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	16
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	19
2.1. Estratégias para a busca de informações.....	19
2.2. Câncer infanto-juvenil .....	20
2.3. Linfoma de Hodgkin .....	23
2.4. Efeitos tardios do tratamento do Linfoma de Hodgkin .....	32
2.4.1. Cardiotoxicidade .....	36
2.4.2. Alterações Pulmonares.....	39
2.4.3. Alterações Endócrinas .....	41
2.4.4. Segunda Neoplasia .....	43
2.4.5. Outros Efeitos tardios .....	47
3. OBJETIVOS .....	48
3.1. Objetivo Principal. ....	48
3.2. Objetivos específicos .....	48
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	49
5. ARTIGO EM INGLÊS .....	63
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	88
7. ANEXOS .....	90
7.1. ANEXO 1 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	90



## 1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças mais antigas já conhecidas no Brasil e no mundo, e persiste como uma das principais causas de óbito, sendo considerado um problema de saúde pública. De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo, em 2012 (OMS, 2012).

No Brasil, a estimativa para o ano de 2014, que será válida também para o ano de 2015, aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país (INCA, 2014).

Ainda conforme os dados do INCA 2014, não levando em consideração os casos de câncer de pele não melanoma, estimam-se 395 mil casos novos de câncer, 204 mil para o sexo masculino e 190 mil para sexo feminino. Em homens, os tipos mais incidentes serão os cânceres de próstata, pulmão, cólon e reto, estômago e cavidade oral; e, nas mulheres, os de mama, cólon e reto, colo do útero, pulmão e glândula tireóide (Figura 1).

**Figura 1. Tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014/2015, exceto pele não melanoma, na população brasileira**

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma\*

Localização primária	casos	%			Localização primária	casos	%
Próstata	68.800	22,8%	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>	Mama Feminina	57.120	20,8%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,4%			Cólon e Reto	17.530	6,4%
Cólon e Reto	15.070	5,0%			Colo do Útero	15.590	5,7%
Estômago	12.870	4,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
Cavidade Oral	11.280	3,7%			Glândula Tireoide	8.050	2,9%
Esôfago	8.010	2,6%			Estômago	7.520	2,7%
Laringe	6.870	2,3%			Corpo do Útero	5.900	2,2%
Bexiga	6.750	2,2%			Ovário	5.680	2,1%
Leucemias	5.050	1,7%			Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
Sistema Nervoso Central	4.960	1,6%			Leucemias	4.320	1,6%

\*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

FONTE: INCA, 2014

Como o percentual mediano dos tumores pediátricos observado no registro de câncer de base populacional (RCBP) brasileiro encontra-se próximo a 3%, permite-se calcular que ocorrerão, em 2014, cerca de 11.840 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até 19 anos. As regiões Sudeste e Nordeste apresentarão maior número de casos novos: 5600 e 2790, respectivamente, seguidas da região Sul, com 1350 casos novos. (INCA, 2014).

Em estimativa mundial de 2012, ocorreram 659 mil casos novos de linfoma de Hodgkin (LH), sendo 385 mil no sexo masculino e 274 mil no sexo feminino, e 254 óbitos por esse tipo de câncer. As mais altas taxas de incidência deram-se na América do Norte, partes da Europa e Austrália/Nova Zelândia, enquanto as mais baixas foram observadas em regiões menos desenvolvidas. Para o Brasil, no ano de 2014, estimam-se 1300 casos novos de LH em homens e 880 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 1,28 casos novos a cada 100 mil homens e 0,83 a cada 100 mil mulheres (INCA, 2014).

Em países desenvolvidos, os linfomas (Hodgkin e não Hodgkin) são a terceira neoplasia mais comum na criança depois das leucemias e tumores cerebrais (Ferreira *et al.*, 2012). No Brasil, já foi demonstrado que o linfoma é o segundo câncer mais comum na criança (B. de Camargo *et al.*, 2010). A incidência na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) é de 2 a 3 em 100.000 por ano. O LH constitui 12% do total dos linfomas. É mais frequente no sexo masculino, podendo também ter predomínio na raça branca. A incidência do LH em crianças varia de acordo com a idade, sendo extremamente raro em lactentes e mais comum em adolescentes entre 15 e 19 anos de idade. (Costa *et al.*, 2008; Machado *et al.*, 2004).

O linfoma é um tumor maligno do sistema linfático subdividido em duas grandes classes: linfomas não Hodgkin (LNH) e os linfomas de Hodgkin (LH). No LH há a presença de células indicativas chamadas células de Reed-Sternberg (R-S), e proliferação descontrolada de células (principalmente linfócitos B dos centros germinativos ou dos centros pós-germinativos) sem que haja um controle efetivo pelo sistema imunológico, tendo sido inicialmente descritas por Thomas Hodgkin em 1832.

A apresentação inicial mais comum é a presença de linfadenomegalia indolor, firme, na região cervical, supraclavicular ou, menos frequentemente, axilar ou

inguinal. Frequentemente, ao menos em 2/3 dos casos, encontra-se uma massa de mediastino anterior que pode causar sintomas de compressão de traquéia ou brônquios, tais como tosse não produtiva, estridor, dispnéia, disfagia e síndrome da veia cava superior (Hudson *et al.*, 2011). Hepato-esplenomegalia pode ser encontrada em pacientes com doença avançada. Disfunção hepática ou invasão da medula óssea (anemia, neutropenia ou trombocitopenia) podem estar presentes dependendo da extensão e da localização da doença. A doença primariamente localizada na região subdiafragmática é rara e ocorre em aproximadamente 3% dos casos. (Krikorian *et al.*, 1986).

A evolução dos protocolos quimioterápicos e radioterápicos no tratamento das neoplasias pediátricas tem demonstrado um aumento progressivo nos índices de cura. As estatísticas mostram que, enquanto nos anos 60 as taxas de sobrevivência eram de apenas 4%, em 2012 estas alcançaram níveis superiores a 70%, se precocemente diagnosticada e adequadamente tratada em centros de referência (INCA, 2012). Cerca de 95% das crianças e jovens em estágio inicial de LH e 85% de pacientes com doença avançada são curadas com quimioterapia e radioterapia (Wolden *et al.*, 2012).

Embora a combinação de esquemas intensivos de quimioterapia e radioterapia tenha obtido excelentes resultados, a preocupação a curto e longo prazo com os efeitos colaterais é substancial, levando muitos grupos a avaliar formas reduzidas de terapia (Donaldson *et al.*, 2002 e Dorffel *et al.*, 2003).

Os efeitos tóxicos agudos dependem da intensidade do tratamento quimio ou radioterápico. Uma vez que ambas as formas diminuem a produção de células sanguíneas, há risco de hemorragias, infecções e fadiga. Pode ocorrer também queda de cabelo, náuseas, vômitos, diarreia, mucosite, *rash* cutâneo, entre outros. Dentre os efeitos tardios da quimioterapia e radioterapia nestes pacientes estão também a segunda neoplasia (desenvolvimento de outros tipos de câncer; entre eles, mama, pulmão, tireóide, linfomas e leucemias), infertilidade, alteração endócrina, pulmonar, renal e cardíaca (Metzger *et al.*, 2011).

Apesar dos avanços no tratamento, os efeitos tardios da terapia ainda continuam sendo motivo de grande preocupação, visto que o paciente ainda se encontra em pleno desenvolvimento maturativo durante seu tratamento. Os efeitos

da terapia observados a longo prazo levaram vários grupos à tentativa de redução da terapia, particularmente em crianças com doença de baixo risco (Tebbi *et al.*, 2012). Estas tentativas têm variado na sua abordagem, e incluem a eliminação de terapia de radiação, a não utilização de drogas alquilantes (Donaldson *et al.*, 2007), ou a redução de dose da quimioterapia e / ou terapia de radiação (Ruhl *et al.*, 2001, Ferme *et al.*, 2007 e Engert *et al.*, 2010).

Portanto, consideramos de grande importância avaliar os dados de seguimento dos pacientes tratados no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), para que se tenha o conhecimento demográfico, de prevalência e incidência dos efeitos tardios causados pelo tratamento utilizado. Desta forma, é possível verificar o desempenho da terapêutica ao longo dos anos e gerar melhorias no tratamento e no seguimento dos pacientes.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Estratégias para a busca de informações**

Foi realizada uma revisão nas bases Medline, Scielo e Web of Knowledge, utilizando como descritores os termos “lymphoma in children” (32492 resultados), “lymphoma treatment in children” (19373 resultados), “late effects of cancer therapy” (6464 resultados), “late effects of lymphoma treatment” (1633 resultados), “late effects of lymphoma treatment in children” (586 resultados), “bleomycin treatment late effects” (255 resultados), “procarbazine treatment late effects” (115 resultados), e “radiotherapy late effects in children” (1210 resultados). Os artigos foram selecionados inicialmente baseados em sua relevância conforme demonstrada pelo resumo, momento no qual foram baixados na íntegra para leitura mais detalhada.

Além dos artigos científicos encontrados em busca de base de dados, também foram utilizadas como referências as diretrizes (guidelines) de centros de referência em oncologia e em oncologia pediátrica, como as divulgadas pelo INCA (Instituto Nacional do Câncer), o NCI (National Cancer Institute), o NCCN (National Comprehensive Cancer Network), e a OMS (Organização Mundial da Saúde).

## 2.2 Câncer Infanto-juvenil

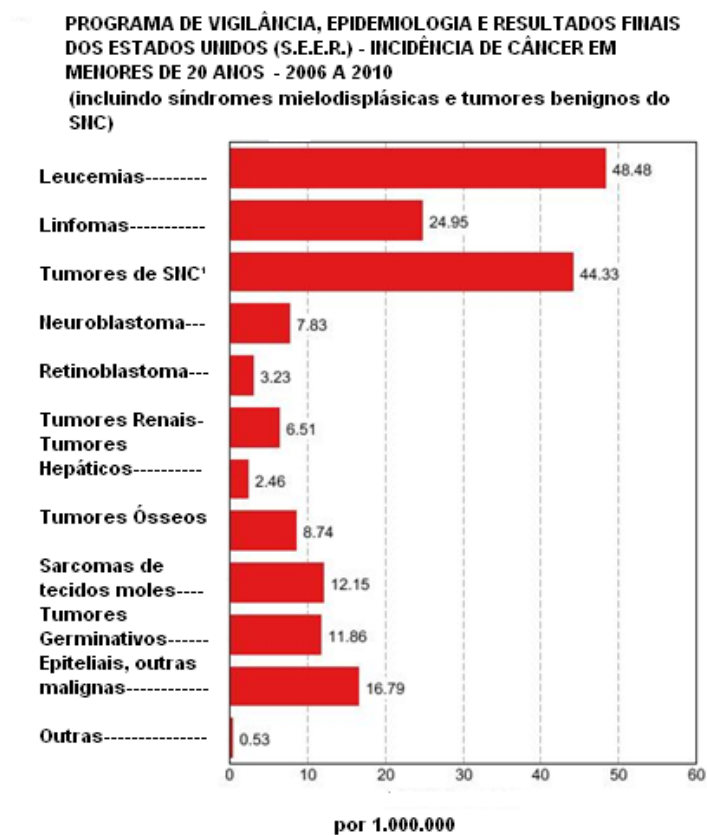
As taxas de incidência do câncer na infância estão em ascensão nas últimas quatro décadas. Por outro lado, as taxas de cura dos tumores na infância têm aumentado, variando entre 70-90% nos EUA e entre 70-80% no Brasil, se o diagnóstico for precoce e o tratamento realizado em centros especializados (INCA, 2012).

Na cidade de São Paulo, existe um registro de base hospitalar de câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), em que podem ser verificadas informações sobre os tipos mais frequentes de câncer na população brasileira de 0 a 18 anos, no período de janeiro de 2000 a junho de 2008: 25,7% dos casos foram de leucemias, 16,3% de linfomas e 12,8% de tumores do SNC (FOSP, 2008).

Conforme o *National Cancer Institute* (NCI) aproximadamente 12.400 crianças e adolescentes abaixo de 20 anos recebem o diagnóstico de câncer a cada ano, e cerca de 2.300 vão a óbito pela doença nos EUA (SEER, Review 1975-2010). No Brasil, ocorreram 2812 óbitos por câncer em crianças e adolescentes (de 0 a 19 anos) em 2011. As neoplasias ocupam a segunda posição (7%) de óbitos nesta faixa etária, perdendo somente para óbitos por causas externas (INCA, 2014).

Os principais tumores na infância e na adolescência, segundo o Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais dos Estados Unidos (SEER), no período de 2006-2010 (figura 2) são, em ordem de maior incidência: leucemias, tumores de SNC, e linfomas, sendo os linfomas responsáveis por 24,95/1.000.000.

**Figura 2. Principais tumores diagnosticados na infância e adolescência.**

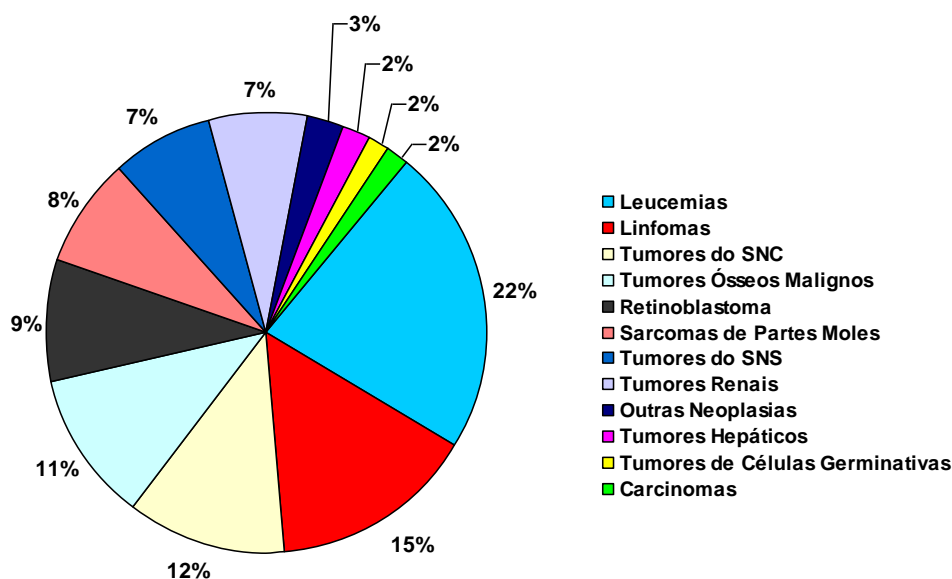


1- Incluindo tumores benignos do Sistema Nervoso Central (SNC)

Modificado de: *National Cancer Institute*

Dados de incidência do câncer infanto-juvenil do HCPA analisados no ano de 2004 apresentaram uma incidência de 22% para leucemias, seguidos dos linfomas e tumores do sistema nervoso central, com incidência de 15% e 12%, respectivamente, conforme demonstrado na figura 3.

**Figura 3. Neoplasias infanto-juvenil HCPA**



FONTE: Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA

O grupo de pacientes pediátricos em relação aos adultos apresenta diferenças histológicas, nos sítios primários, nos componentes genéticos associados e em particularidades de resposta ao tratamento. Doenças malignas na infância, por serem predominantemente de natureza embrionária, são constituídas de células indiferenciadas, o que ocasiona um crescimento celular mais rápido, menor período de doença sub-clínica e melhor resposta ao tratamento, o que também contribui para um melhor prognóstico (OMS, 2012).

O tratamento do câncer pediátrico inclui diferentes opções, dependendo do tipo histológico e extensão local, regional ou sistêmica ao diagnóstico. A doença pode ser tratada com quimioterapia, radioterapia e cirurgia isoladamente ou em combinação, devendo seguir as orientações dos protocolos assistenciais nacionais ou internacionais reconhecidos (OMS, 2012). Os tratamentos quimioterápicos em altas doses seguidos de transplante com células tronco-hematopoiéticas (TCTH) estão, também, entre as opções de tratamento mais recentes, indicados para pacientes com câncer e estágio de pior prognóstico. Entre as modalidades de TCTH

pode-se destacar a autóloga, alogênica ou singênica, conforme a procedência da medula óssea (Pizzo, Poplack, 2011).

### 2.3 Linfoma de Hodgkin

Em 1832, Thomas Hodgkin (Figura 4) publicou um artigo notável, intitulado “On Some Morbid Appearances of the Absorbant Glands and the Spleen”, descrevendo a doença que viria a ter o seu nome, Doença de Hodgkin distinguindo este distúrbio raro das causas mais frequentes de linfadenopatia e esplenomegalia, como tuberculose, sífilis, amiloidose, carcinoma, linfoma não-Hodgkin, e leucemia aguda e crônica (Aisenberg, 2000).

A histopatologia do LH foi descrita primariamente por Stenberg em 1898 e Reed em 1902, representada pela presença de células indicativas chamadas células R-S (Figura 5) (Metzger *et al.*, 2011).

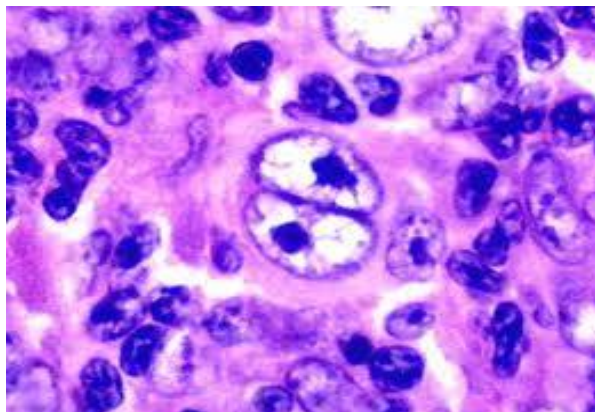
**Figura 4. Thomas Hodgkin (1798±1866)**



FONTE: <http://www.2ndhalflounge.com/2011/04/gary-vs-cancer/>



**Figura 5. Células de Reed Stenberg**



FONTE:<http://encontrandodrhodgkin.blogspot.com.br/p/linfoma-de-hodgkin.html>

No estudo das características das células cancerígenas (ou seja, as células R-S), houve a percepção de que, na maioria dos casos, o LH surge de mutações nos linfócitos B e, mais dificilmente, nos linfócitos T. A maioria dessas células possui genes de imunoglobulina identicamente rearranjados, o que sugere hipermutação somática a partir de células B de centros germinativos ou de centros pós-germinativos. Algumas poucas células R-S têm arranjos de receptores de células T, sugerindo que estas tenham surgido de mutações nestas células (Robins e Cotran, 2009). As causas destas mutações, como na maioria dos cânceres, são desconhecidas. Contudo, alguns agentes patogênicos são apontados, dentre eles o vírus Epstein-Barr (EBV). Células tumorais EBV-positivas expressam proteína latente da membrana 1 (LMP-1), uma proteína codificada pelo genoma do EBV com atividade transformadora. O EBV é bastante frequente nas células R-S no subtipo celularidade mista. Estudos têm sugerido associação entre infecções causadas pelo herpesvírus-6, citomegalovírus e o vírus de Epstein-Barr. (Armstrong *et al.*, 1993, Siddon *et al.*, 2012, Neparidze *et al.*, 2014, Mohamed *et al.*, 2014). Um estudo publicado em 2014 concluiu que o EBV é fator prognóstico independente para o linfoma de Hodgkin clássico e, assim sendo, o exame de identificação do EBV deve ser rotina ao diagnóstico do LH, principalmente em países com alta prevalência de infecção por EBV (Elsayed *et al.*, 2014).

A OMS, divide em cinco subtipos o LH (Tabela 1), cada um possuindo suas próprias características de acordo com a celularidade, a imunofenotipagem das células R-S e a clínica apresentada.

**Tabela 1. Divisão histológica e características morfológicas e clínicas do LH**

Subtipos	Morfologia	Aspectos clínicos típicos
Esclerose nodular	-Células R-S ocasionais -Infiltrado composto por linfócitos T, eosinófilos, macrófagos e plasmócitos -Porções de fibrose dividindo as áreas celulares em nódulos -Células R-S: CD15+, CD30+, EBV-	-Mais comumente estágio I e II -Acometimento do mediastino levando a sintomatologia compressivas (dispnéia), dentre outros -Pacientes adultos jovens em sua maioria
Celularidade mista	-Células R-S freqüentes -Células mononucleares freqüentes -Infiltrado composto por linfócitos T -Células R-S: CD 15+, CD 30+ EBV=70%	-Estágio III e IV correspondem a mais de 50% dos pacientes diagnosticados -Atingem principalmente adultos jovens e adultos com mais de 55 anos
Rico em linfócitos	-Células R-S freqüentes -Células mononucleares freqüentes -Infiltrado composto linfócitos T -Células R-S: CD15+. CD30+, EBV= 40%	-Subtipo incomun -Mais comum em adultos em idade avançada
Depleção linfocítica	-Células R-S frequentes -Variante de fibrose difusa -Células R-S: CD15+, CD30+ EBV+ (maioria)	-Subtipo incomun -Apresenta-se preferencialmente em estágios avançados
Predominância linfocitária	-Células dendríticas, foliculares e células B reativas -Células R-S: CD20+, CD 15-. CD30- e EBV-	-Subtipo incomun -Acomete adultos jovens -Linfadenomegalia axilar ou cervical

O LH é raro em crianças com idade inferior a cinco anos, sendo mais frequente em adolescentes e pré-adolescentes. A literatura demonstra que, nos países desenvolvidos, o pico de incidência da doença ocorre mais tardiamente do que nos países sub-desenvolvidos, onde o pico situa-se entre 5-9 anos (Lobo *et al.*, 1994 e Buyukpamuku *et al.*, 1999).

O LH apresenta-se, usualmente, como adenopatia supraclavicular ou cervical indolor, de consistência emborrachada e de crescimento rápido. Em três quartos dos casos, o primeiro gânglio é percebido na região cervical (figura 6); nos restantes, o gânglio é axilar ou inguinal. (Metzger *et al.*, 2011 e Bendit I, 2008). Ao menos dois terços dos pacientes apresentam algum grau de envolvimento do mediastino, que pode causar tosse e outros sintomas de compressão traqueal ou brônquica. Doença

com apresentação primária de localização subdiafragmática ocorre em apenas 3% dos casos (Metzger *et al.*, 2011).

### **Figura 6. Adenomegalia cervical**



FONTE: <http://www.infoescola.com/doencas/linfoma/>

Aproximadamente 30% dos pacientes com LH apresentam sintomas clínicos não específicos, como febre, fadiga, anorexia, perda de peso e sudorese noturna (Bendit I, 2008). Três sintomas específicos constituem os da classe B e possuem correlação com o prognóstico do paciente: Febre inexplicada, perda de peso maior que 10% em 6 meses antes do diagnóstico e sudorese noturna (Metzger *et al.*, 2011). O baço está envolvido em um terço dos casos, sendo a estrutura intra-abdominal mais acometida. O envolvimento da medula óssea ocorre em 3,5 à 15% dos pacientes. O acometimento por doença extra-ganglionar é incomum e ocorre, principalmente, na pele, trato gastrointestinal e sistema nervoso central (Bendit I, 2008).

No LH podem ocorrer anormalidades nas contagens do sangue periférico, que incluem leucocitose, linfopenia, eosinofilia e monocitose. Desordens auto-ímmunes podem ser observadas em associação com o LH, incluindo síndrome nefrótica, anemia hemolítica auto-ímmune, neutropenia auto-ímmune e trombocitopenia imune (Metzger *et al.*, 2011).

O diagnóstico diferencial de LH deve ser feito com outros tipos de linfoma tais como o linfoma linfoblástico e linfoma primário de mediastino; linfadenopatias infecciosas, entre elas a micobactéria atípica e toxoplasmose; bem como outras

neoplasias, principalmente, sarcomas e tumores germinativos. O diagnóstico definitivo do LH é realizado através da biópsia excisional de um linfonodo e confirmação histopatológica (Metzger *et al.*, 2011). A Tabela 2 demonstra as recomendações para avaliação diagnóstica das crianças com esta neoplasia.

**Tabela 2. Avaliação diagnóstica em crianças com diagnóstico de LH**

<b>Avaliação diagnóstica</b>	<b>Elementos importantes</b>	<b>Comentários</b>
História médica	Sintomas B  Sintomas de massa mediastinal	-Febre inexplicada, perda de peso maior que 10% em meses, sudorese noturna  -Síndrome da veia cava superior e sinais de compressão brônquica e traqueal
Exame físico	Linfonodos Tonsilas Ausculta pulmonar Abdomen	-Localização e tamanho -Modularidade e tamanho -Estridor e sibilos -Hepatoesplenomegalia
Exames laboratoriais	Hemograma  Bioquímica	-Anemia, leucocitose e linfopenia  -Aumento LDH e diminuição da albumina, aumento da fosfatase alcalina relacionada a envolvimento ósseo, elevação de marcadores inflamatórios (proteína C reativa, ferritina)
Exames de imagem	RX de tórax  TC de pescoço e tórax  TC ou RNM de abdome e	Avaliação do mediastino  -Localização e tamanho do linfonodo para avaliação de envolvimento pulmonar  -Localização e tamanho dos

	pelve	linfonodos e envolvimento hepatoesplênico.
Imagem funcional	Pet-CT	-Atividade metabólica dos linfonodos e órgãos envolvidos. -Alta sensibilidade e baixa especificidade.
	Cintilografia com gálio	-Atividade metabólica dos linfonodos e órgãos envolvidos. -Baixa sensibilidade, podendo ser substituído pelo Pet-CT.
	Cintilografia óssea com tecnécio-99	-Atividade metabólica das lesões ósseas, podendo ser substituído pelo Pet-CT
Biópsia	Medula óssea	-Limitado para pacientes com sintomas B ou doença avançada (estádio III ou IV)
	Linfonodo	-Confirmação histológica

Modificado de Pizzo, Poplack, 2011

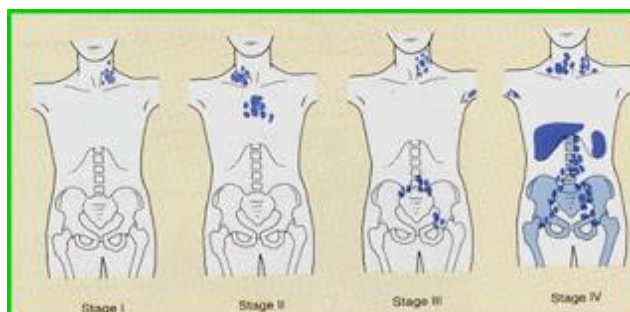
O estadiamento é feito através da análise do exame clínico bem como da utilização de vários procedimentos de investigação (como imagens radiológicas e biópsia de linfonodos e de medula óssea). São definidos quatro estágios (I-IV), de acordo com a distribuição da doença, e ainda são subdivididos em A (ausência) ou B (presença) dos seguintes sintomas: febre elevada, sudorese noturna e/ou perda de peso acima de 10%. (Metzger *et al.*, 2011).

O estadiamento utilizado para o LH (figura 7) foi aprovado na Conferência de Ann Arbor, realizada em 1971 (Carbone *et al.*, 1971) e revisto em 1989 (Lister *et al.*, 1989). Os estágios são definidos como:

a) Estágio I: acometimento de uma única região de linfonodo (I) ou de um único órgão ou local extralinfático (IE);

- b) Estágio II: acometimento de somente duas ou mais regiões de linfonodo no mesmo lado do diafragma (II) ou com acometimento limitado de órgão ou tecido extralinfático contíguo (IIE);
- c) Estágio III: acometimento de regiões de linfonodo nos dois lados do diafragma (III), podendo incluir o baço (IIS) e/ou acometimento limitado de órgãos ou locais extralinfáticos contíguos (IIE/IIIES);
- d) Estágio IV: focos múltiplos ou disseminados de acometimento de um ou mais órgãos ou tecidos extralinfáticos, com ou sem acometimento linfático.

**Figura 7. Estadiamento do Linfoma de Hodgkin**



FONTE:<http://oncologiamanaus.blogspot.com.br/2009/05/linfomas.html>

O tratamento clássico do LH, em geral, consiste em poliquimioterapia, com ou sem radioterapia, dependendo do estágio da doença no momento do diagnóstico. O esquema de quimioterapia utilizado de rotina no HCPA, assim como nos demais centros de tratamento de câncer, sofreram mudanças nas últimas décadas. Um breve histórico destes esquemas é relatado a seguir.

A primeira modalidade a produzir sobrevida livre de doença prolongada em pacientes com LH foi a radioterapia com doses de 35-44 Grays (Gy), sendo pacientes pediátricos e adultos tratados de forma semelhante durante a década de 1960 (Kaplan, *et al.*, 1970). Esta abordagem obteve ótimas taxas de cura em um número significativo de pacientes com doença localizada, mas ficou abaixo do ideal para estágios avançados e doenças volumosas (Hudson *et al.*, 2012).

Historicamente, entre os resultados inesperados da Segunda Guerra Mundial, está o desenvolvimento dos derivados de gás mostarda, como a mostarda nitrogenada [bis metila (beta-cloroetil) amina]. Este material foi a primeira droga

antineoplásica moderna a produzir respostas significativas em doenças malignas: a doença de Hodgkin se destacou entre os transtornos publicados por Goodman e colaboradores em 1946. Infelizmente, as remissões foram de curta duração, e ao longo dos próximos 30 anos, uma variedade de outras drogas ativas na doença de Hodgkin emergiram, incluindo vimblastina (Nobel *et al.*, 1958), vincristina (Whitelaw *et al.*, 1963), procarbazina (Mathea *et al.*, 1963), bleomicina (Blum *et al.*, 1973), nitrosureias (Lessner, 1968), doxorubicina (Gottlieb *et al.*, 1973), e etoposido (Issell *et al.*, 1984).

Nos anos 60, o desenvolvimento do esquema promissor de Lacher & Durant (1965), empregando clorambucil e vinblastina, e o reconhecimento dos efeitos adversos da radioterapia com altas doses de radiação motivou as primeiras investigações de modalidade de terapia combinada em crianças com LH (Donaldson *et al.*, 1982).

Na sequência do esquema promissor de Lacher & Durant (1965) empregando clorambucil e vimblastina combinado, De Vita e colaboradores, em 1970, montaram o MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona), regime que alterou radicalmente a perspectiva de pacientes com doença avançada de Hodgkin (Aisenberg, 1999).

Seguindo a introdução de MOPP para o tratamento de doença de Hodgkin, outras combinações de drogas eficazes foram relatadas: ABVD (bleomicina, vimblastina, doxorubicina e dacarbazina) introduzido por Bonnadonna & Santoro (1982); e o regime BEACOPP (bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona) para tratamento de pacientes com LH avançado, protocolo desenvolvido pelo grupo alemão de estudos em linfoma de Hodgkin em meados dos anos 90 (Diehl *et al.*, 1997).

O desenvolvimento do esquema ABVD e a necessidade de evitar sequelas relacionadas ao MOPP, tais como infertilidade e leucemia secundária, levaram a esquemas derivados do mesmo como o COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona) que substituiu os agentes alquilantes, se tornando menos gonadotóxico e leucemogênico (Hudson *et al.*, 1993 e Hunger *et al.*, 1994).

No final dos anos 90, os anticorpos monoclonais surgiram como um foco importante para o desenvolvimento de medicamentos para tratamento de câncer,

entre eles Trastuzumab e Rituximab, o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para o tratamento do câncer, produzindo regressão de linfadenopatia em 50% dos pacientes com linfoma folicular recidivado (Mclaughlin *et al.*, 1998). No entanto, embora possam produzir benefícios clínicos significativos, especialmente quando administrado com a quimioterapia, anticorpo monoclonal sozinho não produz um benefício clínico duradouro (Katz *et al.*, 2011).

O Brentuximab Vedotin (BV; anticorpo anti-CD30), recentemente aprovado nos EUA, tem como alvo as células que expressam CD30, como as células R-S do LH, sendo utilizado amplamente no tratamento de LH recaído ou recidivado, como demonstrado por um centro britânico, onde resultados positivos em 45 pacientes confirmam relatos anteriores sobre a eficácia do BV no cenário de linfoma CD30+ recidivado ou refratário (Monjanel *et al.*, 2014). Os pacientes recentemente diagnosticados com LH também podem se beneficiar da utilização de imunoterapia dirigida contra CD30 e com uma taxa de toxicidade relacionada à terapia, tanto aguda quanto de longo prazo, mais baixa do que com a quimioterapia convencional (Eichener *et al.*, 2014). Assim, estudos prospectivos avaliam atualmente variantes de ABVD e BEACOPP em combinação com o BV como primeira linha de tratamento em pacientes com diagnóstico primário de LH (Younes *et al.*, 2013 e Borchmann, 2013).

Em um estudo multicêntrico fase II de droga única em pacientes com recidiva pós-transplante autólogo de medula óssea, o BV demonstrou uma taxa de resposta global de 75%, principalmente com remissões parciais e remissões completas (Younes *et al.*, 2012).

Em pacientes que sofrem recaídas da doença, são disponíveis drogas alternativas, dependendo do tratamento inicial empregado. Para a maioria desses pacientes, altas doses de quimioterapia seguidas de transplante autólogo de medula óssea representa o tratamento mais indicado (Eichener *et al.*, 2014).

No HCPA, em meados dos anos 90, a depender do estadiamento da doença, a maioria dos pacientes era tratada com MOOP-ABV (meclorefamina, vincristina, procarbazina, prednisona, doxorubicina, bleomicina e vimblastina). No final dos anos 90 até o início do século XXI, passaram a ser utilizados os esquemas COPP/ABV (ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona/doxorubicina, bleomicina e vimblastina) e ABVD, BEACOPP, seguido do ABVE (doxorubicina,



bleomicina, vimblastina e etoposide) e ABVE-PC (doxorubicina, bleomicina, vimblastina e etoposide), esquemas dependentes do estágio da doença e seguidos ou não de radioterapia.

A terapia atual do LH é bem sucedida na cura da maioria dos pacientes; por conseguinte, o objetivo da investigação da doença mudou para melhorar a toxicidade a longo prazo. O desenvolvimento de novos agentes para LH continua sendo uma área ativa de pesquisa, pois existe o interesse em encontrar novos medicamentos que possam contribuir para a diminuição da toxicidade causada pelas terapias de primeira linha, ao mesmo tempo mantendo a eficácia e a manutenção da remissão. Além disso, apesar do sucesso da terapia moderna, cerca de 15% dos pacientes com LH poderão falhar com o tratamento de primeira linha, e para estes pacientes as opções de tratamento são limitadas, gerando a necessidade de novos agentes terapêuticos (Moskowitz, 2012).

#### **2.4 Efeitos tardios do tratamento do linfoma de Hodgkin**

Apesar dos avanços no tratamento do LH, os efeitos tardios da terapia ainda continuam sendo motivo de grande preocupação, visto que o paciente ainda está em pleno desenvolvimento maturativo. Estes efeitos a longo prazo da terapia levaram vários grupos a tentativa de redução da mesma, particularmente em crianças com doença de baixo risco (Tebbi *et al.*, 2012). Essas tentativas têm variado na sua abordagem, incluindo a eliminação de terapia de radiação, a não utilização de drogas alquilantes (Donaldson *et al.*, 2007), ou a redução de dose da quimioterapia e/ou terapia de radiação (Ruhl *et al.*, 2001).

Dentre os efeitos tardios da quimioterapia e radioterapia nestes pacientes estão o desenvolvimento de outros tipos de câncer (mama, pulmão, tireóide, linfomas e leucemias), infertilidade, alteração endócrina, pulmonar, renal e cardíaca (Ng, 2008). Em estudo recente, Khimani e colaboradores (2013) publicaram os resultados de uma análise de efeitos tardios, realizada através de questionário, em 273 pacientes em follow-up de LH. Destes, 161 participantes (59,0%) relataram ter desenvolvido ao menos um efeito tardio. O desenvolvimento de uma ou mais complicações cardíacas foi o efeito tardio mais relatado por 111 participantes (40,7%). Além disso, 51 (18,7%), 47 (17,2%) e 25 (9,2%) participantes relataram

complicações pulmonares, doenças malignas e complicações infecciosas, respectivamente (Khimani *et al.*, 2013).

Os efeitos tardios do tratamento podem se manifestar mais precocemente ou a longo prazo, dependendo do tratamento utilizado e da idade da criança ao ser exposta ao tratamento. Efeitos da radioterapia, tais como alteração de crescimento e hipotireoidismo podem se manifestar já nos primeiros anos após o tratamento; outros provocados pela quimioterapia, entre eles, cardiopatia, alteração de função renal e perda auditiva, se manifestam mais tardiamente (Lopes *et al.*, 2000). As tabelas 3 e 4 resumem alguns dos efeitos tardios da radioterapia e quimioterapia, respectivamente.

**Tabela 3. Efeitos tardios da radioterapia**

<b>Órgãos ou sistemas</b>	<b>Efeitos tardios</b>
Ossos	Diminuição do crescimento, baixa estatura, deformidades cosméticas
Músculos	Atrofia, deformidades cosméticas
Dentes	Maior risco de cáries e periodontites
Visão	Catarata, retinopatias, queratoconjuntivites
Cardiopulmonar	Efusão pericárdica, pericardite constrictiva, doença coronariana precoce, fibrose pulmonar
Sistema nervoso central	Déficit neuropsicológico, mudanças estruturais (atrofia, dilatação, calcificação ventriculares)
Renal	Hipertensão, diminuição do clearance da creatinina
Genitourinário	Fibrose da bexiga
Endócrino	Hipotireoidismo, nódulos tireoidianos, infertilidade, menopausa precoce, déficit do hormônio do crescimento

Gastrointestinal	Mal-absorção, estreitamento intestinal, disfunção hepática
------------------	--

Modificado de Lopes *et al.*, 2000

**Tabela 4. Efeitos tardios da quimioterapia**

<b>Órgão</b>	<b>Droga</b>	<b>Efeitos</b>
Ossos	Corticosteroide	Necrose avascular, osteoporose
Cardiopulmonar	Antracíclicos Ciclofosfamida Bleomicina Metotrexate	Cardiomegalia, falência cardíaca Falência cardíaca Fibrose pulmonar Pneuminite intersticial
Sistema nervoso	Metotrexate Cisplatina Vincristina	Convulsões, hemiplegia, mudança neuropsíquica Neuropatia periférica, perda de audição Neuropatia periférica
Renal	Ifosfamida Cisplatina Carboplatina Metotrexate Nitrosuréias	Síndrome de Fanconi Diminuição clearance da creatinina, hipomagnesemia, acidose tubular renal Insuficiência renal Falência renal aguda Falência renal com sintomas tardios
Genitourinário	Ciclofosfamida Ifosfamida	Cistite hemorrágica Fibrose da bexiga Carcinoma da bexiga
Gonadal	Ciclofosfamida, outros	Infertilidade, menopausa

	alquilantes e Procarbazina	precoce
Gastrointestinal	Metotrexate	Fibrose, cirrose, testes de função hepática alterada

Modificado de Lopes *et al.*, 2000

A partir da década de 90, foram realizadas modificações nos esquemas de tratamento para evitar a toxicidade cardíaca, preservar a função gonadal dos pacientes do sexo masculino e reduzir o risco de câncer de mama em pacientes do sexo feminino. A utilização de regimes apenas com radioterapia foi abandonada. A dose cumulativa de antraciclina foi limitada a menos de 300mg/m<sup>2</sup>, dose limiar associada ao maior risco de cardiotoxicidade (Van Dalen *et al.*, 2006). O etoposide foi incorporado ao esquema de tratamento como uma alternativa eficaz aos agentes alquilantes para redução da toxicidade gonadal (Tebbi *et al.*, 2006).

Hoje, cerca de 40 anos após o desenvolvimento de quimioterapia combinada para o tratamento do LH, cerca de 80% dos pacientes são curados. No entanto, a consequência deste sucesso é a mortalidade cumulativa que excede o da doença de Hodgkin em 15 anos pós-tratamento (Hoppe, 1997; Aisenberg, 1999). Leucemia mielóide secundária à quimioterapia com MOPP, linfomas não-Hodgkin secundário, tumores sólidos (especialmente de pulmão, mama, e trato gastrointestinal) e doença cardíaca secundária à irradiação, respondem pela maior parte da mortalidade relacionada ao tratamento (Aisenberg, 2000).

Consequentemente, para os pacientes com LH, tempo e recursos significativos são gastos com a organização e gestão de follow up, e diretrizes têm sido criadas para a vigilância adequada das recidivas e segundas neoplasias entre estes sobreviventes (COG, 2014).

Cerca de 20-30 anos após o diagnóstico, 75% dos sobreviventes irão desenvolver uma condição crônica de saúde e quase a metade irá desenvolver uma doença grave, colocando-os em risco de vida ou de morrer de uma condição crônica (Geenen *et al.*, 2007). Assim sendo, o Institute of Medicine recomenda o acompanhamento de todos os sobreviventes de câncer infanto-juvenil, incluindo a vigilância periódica para efeitos tardios com base em seus riscos (Hewitt, 2003).

Em 2000, foi relatado um estudo desenvolvido pela Universidade de Gaz, na Áustria, onde foram avaliados os efeitos tardios pós-tratamento de câncer em 454 crianças e adultos jovens no período de 1990 a 1998. Os órgãos mais comumente afetados foram SNC (87 pacientes), sistema endócrino (71), olhos e ouvidos (50), rins (39) e fígado em 26 pacientes (Lackner *et al.*, 2000).

Outro estudo publicado em 2010 por Oeffinger e colaboradores acompanhou sobreviventes pós-tratamento de LH. Foram convidados a participar 72 sobreviventes de LH; destes, um não estava disponível, 4 foram perdidos durante o follow-up, 5 não responderam, e 62 (86%) participaram. Os participantes tendiam a ser mais velhos do que os não participantes, apresentando um intervalo de idade de 29 a 55 anos (média de 37 anos), sendo que um terço dos pacientes já havia concluído o tratamento a mais de 25 anos. Após 6 meses do início do estudo, 41% dos sobreviventes relataram ter concluído a mamografia e 20% o ecocardiograma recomendados. (Oeffinger *et al.*, 2010)

The Childhood Cancer Survivorship Study (CCSS), provavelmente a pesquisa mais abrangente de taxas de mortalidade específicas e toxicidades tardias em crianças sobreviventes ao câncer, relatou uma taxa de mortalidade por segunda neoplasia de 15,2%, por cardiotoxicidade de 7% e por evento pulmonar de 8,8% (Armstrong *et al.*, 2009 e Mertens *et al.*, 2008). O risco de câncer de mama secundário é maior entre crianças do sexo feminino tratadas para LH e tumores sólidos pós-irradiação torácica (Meadows *et al.*, 2009). Após 30 anos de acompanhamento, o risco de câncer de mama secundário na coorte do CCSS é de aproximadamente 30%, sendo duas vezes maior em sobreviventes de LH em comparação a outras neoplasias da infância (De Bruin *et al.*, 2009).

#### **2.4.1 Cardiotoxicidade**

O aumento da mortalidade por doença cardíaca após radioterapia do mediastino para LH tem sido relatado em vários estudos (Hancock *et al.*, 1993; Lee *et al.*, 2000; Ng *et al.*, 2002a e Aleman *et al.*, 2003). A indução de cardiotoxicidade dose-dependente por antraciclinas tem sido observada em sobreviventes de outras neoplasias, que usualmente são tratados com dose mais altas de antracíclicos (Kremer *et al.*, 2002).

O efeito cardiotoxico da doxorubicina está relacionado com a idade do paciente. Em adultos, a insuficiência cardíaca relacionada a esta quimioterapia ocorre com doses superiores a  $550\text{mg}/\text{m}^2$ . No entanto, em crianças, doses muito mais baixas podem estar associadas a um declínio do desempenho cardíaco, provavelmente pelo comprometimento do crescimento do miocárdio, que pode permanecer assintomático por muitos anos (Donaldson *et al.*, 2002).

Em 2005, Aviles e colaboradores conduziram um estudo prospectivo de 476 pacientes com linfoma de Hodgkin em estágio avançado randomizados para receber ABVD, DBVE (epirubicina em vez de doxorubicina) e MBVD (mitoxantrona em vez de doxorubicina). A dose cumulativa foi de  $400\text{mg}/\text{m}^2$  de doxorubicina,  $560\text{mg}/\text{m}^2$  de epirubicina e  $160\text{mg}/\text{m}^2$  da mitoxantrona para os três respectivos esquemas. Como parte do estudo, a avaliação cardiológica, que incluiu histórico cardíaco, exame físico, eletrocardiograma, angiografia e ecocardiograma, foi realizada antes e depois da quimioterapia a cada 4 meses nos primeiros dois anos, a cada 6 meses no terceiro e quarto anos e, posteriormente, a cada ano. Este é o único estudo de rastreamento disponível, que examinou o risco cardíaco de pacientes com LH tratados exclusivamente com quimioterapia a longo prazo. Em um seguimento médio de 11,5 anos, 39 (8%) pacientes apresentaram insuficiência cardíaca congestiva ou infarto do miocárdio, vinte dos quais morreram como resultado do evento cardíaco. As taxas de mortalidade para eventos cardíacos, em comparação com a população normal para pacientes tratados com DBVE, ABVD e MBVD foram 19,4%, 46,4% e 67,8% respectivamente (Aviles *et al.*, 2005).

Em 2007 Aleman e colaboradores publicaram um estudo onde 28% dos pacientes receberam apenas radioterapia, 5% receberam apenas quimioterapia, 38% receberam radio e quimioterapia sem antraciclina, e 29% receberam radio e quimioterapia com antraciclina. A média de idade no início do tratamento foi de 25,7 anos. Observou-se 619 casos de doença cardiovascular pelo menos 5 anos após o diagnóstico de LH em 1.474 sobreviventes acompanhados (Aleman *et al.*, 2007).

Cardiotoxicidade induzida por radiação é geralmente observada em 5 a 10 anos após a radioterapia. Toxicidade relacionada com antraciclina pode ser observada em diferentes intervalos após a terapia (Aleman *et al.*, 2007). Não obstante, a irradiação de área cardíaca tem sido associada com arritmias, infarto do

miocárdio, pericardites e morte súbita cardíaca; nestes casos o uso de antraciclina também apresenta uma adição de risco significativa (Myrehaug *et al.*, 2008). Na maioria dos estudos, o uso combinado de radioterapia do tórax e doxorrubicina está associado a um risco maior de cardiotoxicidade do que ao uso de apenas um deles. (Myrehaug *et al.*, 2008 e Aleman *et al.*, 2007).

Um estudo prospectivo utilizou o banco de dados de câncer suéco, com 9946 pacientes com diagnóstico de LH entre 1965 e 1995. No total, 4912 pacientes faleceram durante o seguimento. Destes, 2601 foram a óbito mais de um ano após o diagnóstico de LH. Em 1413 pacientes avaliados, 698 apresentaram doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral ou doença valvular. A média de seguimento foi de 11,8 anos (Andersson *et al.*, 2009).

Investigadores do Hospital Universitário de Toronto Princesa Margaret, no Canadá, avaliaram o risco de internação por doença cardíaca em 615 sobreviventes de LH e observaram que o risco foi maior entre os pacientes que receberam combinação de radioterapia do mediastino e doxorrubicina, com uma taxa de risco de 2,8 em comparação a população em geral, enquanto que a radioterapia sozinha apresentou uma taxa de risco de 1,82 (Myrehaug *et al.*, 2008). O mesmo grupo realizou, em 2010, um estudo de coorte de base populacional em que foram analisados os registros de 1190 pacientes com LH; doença cardíaca pré-existente foi identificada como um fator de risco preditor mais forte para hospitalização por causa cardíaca pós-tratamento de LH (Myrehaug *et al.*, 2010).

Outro estudo de coorte com 1132 paciente pós-tratamento para LH relatado por Schellong e colaboradores, em 2010, demonstrou doença cardíaca em 50 pacientes, sendo 28 sintomáticos e 22 assintomáticos. Foi encontrado defeito valvular em 33 pacientes, doença arterial coronariana e do miocárdio em 14, alterações do pericárdio em 8 pacientes e desordens de condução em 1 (Schellong *et al.*, 2010).

Mais recentemente, em 2014, Leger e colaboradores publicaram um estudo onde foi avaliada a cardiotoxicidade em crianças sobreviventes de câncer expostas a baixa dose de antraciclina (100mg/m<sup>2</sup>). Foi encontrada uma significativa proporção 7/25 (28%) de anormalidades no ventrículo esquerdo avaliado através de ecocardiograma (Leger *et al.*, 2014).

Devido ao risco aumentado de cardiotoxicidade para os sobreviventes do LH, o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda a verificação de pressão arterial, glicemia, triagem lipídica e manejo agressivo dos fatores de risco cardiovasculares anualmente. Além disso, também é recomendada uma avaliação dos perfis lipídicos a cada 1 a 3 anos, e uma avaliação via ecocardiograma em 10 anos após o tratamento (NCCN, 2010).

As diretrizes de prática clínica da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) para o acompanhamento da doença cardíaca relacionada a terapia do câncer recomenda a avaliação da função cardíaca com ecocardiograma 4 a 10 anos após a terapêutica com antraciclina em pacientes que foram tratados com idade abaixo de 15 anos, ou acima de 15 anos, se a dose de doxorubicina acumulada foi  $> 240 \text{ mg/m}^2$  ou dose de epirrubina  $> 360 \text{ mg/m}^2$ . Para doença cardíaca relacionada com a radioterapia, foi recomendado o acompanhamento cardíaco individualizado conforme a necessidade de cada paciente e quadro clínico (Bovelli *et al.*, 2010).

As diretrizes de triagem cardíaca disponíveis, como as descritas acima, são desenvolvidas por especialistas na área em função do aumento do risco de doença cardíaca após a terapia para LH e sua associação com fatores de tratamento e de risco relacionados com o paciente. No entanto, ainda faltam obter dados que documentem a eficácia de vários testes de rastreamento cardíaco em termos de ganho de sobrevida (Ng *et al.*, 2011).

#### **2.4.2 Alterações Pulmonares**

É bem estabelecido que a bleomicina e as antraciclina, e em menor grau, outros fármacos antineoplásicos, tais como a ciclofosfamida e o etoposide, podem causar toxicidades pulmonar e cardíaca relacionadas com a dose administrada, as quais podem ser potencializadas pela adição de radioterapia do mediastino (Sénécal, 2008; Villani *et al.*, 2003; Sleijfer, 2001; Malik *et al.*, 2000). Um estudo prospectivo de função pulmonar pós-tratamento de LH demonstrou que a radioterapia mediastinal foi a única variável de tratamento com significância estatística (Horning, 1994). O risco de toxicidade pulmonar por bleomicina varia aproximadamente de 18 a 46%, o que pode ser fatal (Martin *et al.*, 2005).



Entre 1987 e 1998, Ng e colaboradores acompanharam 175 pacientes com diagnóstico de LH que receberam ABVD como parte do esquema de tratamento. Em relação a toxicidade pulmonar, 14% dos pacientes desenvolveram toxicidade a bleomicina, necessitando sua suspensão, enquanto que 7% desenvolveram pneumonite requerendo medicamentos até 3 meses após o tratamento. Nenhum dos fatores analisados, incluindo idade, tamanho do tumor, número do ciclo de quimioterapia, adição de radioterapia, campo e dose da radioterapia, previram a toxicidade pulmonar de forma significativa. Foram observados 19 óbitos, cujas causas foram progressão de doença (12), toxicidade pulmonar (4), leucemia secundária (1), doença cardíaca (1) e outras causas (1) (Ng *et al.*, 2002c).

Toxicidade pulmonar foi observada em 18% dos pacientes avaliados em um estudo retrospectivo, onde foram incluídos 141 pacientes com LH tratados com regimes de quimioterapia que incluíam bleomicina no período de 1986 a 2003. Aqueles com alteração pulmonar apresentaram uma taxa de sobrevida mediana de 63% contra 90% dos não afetados. A incidência e a mortalidade por toxicidade pulmonar foram maiores em pacientes com idade acima de 40 anos (Martin *et al.*, 2005).

Oguz *et al.*, 2007 acompanharam 75 crianças com diagnóstico de LH e LNH, no período de 1992 à 2003, e os dividiram em dois grupos: O grupo 1 consistia de pacientes que receberam quimioterapia e radioterapia torácica; já o grupo 2 consistia de pacientes que receberam apenas quimioterapia. Foi avaliada a toxicidade pulmonar durante 5 anos, em média, após o final do tratamento. Os achados apontaram para fibrose intersticial (visto em Rx de tórax) em 17 pacientes, e alteração de função pulmonar em apenas 10 pacientes. A conclusão demonstra que sequelas pulmonares na infância induzidas por quimioterapia ou radioterapia podem permanecer assintomáticas por muitos anos (Oguz *et al.*, 2007).

Outro estudo publicado em 2010 acompanhou 147 pacientes com LH em remissão completa que receberam esquema quimioterápico com ABVD, MOPP-ABVD (mecloretamina, vincristina, procarbazona e prednisona) ou VEBEP (etoposídeo, epirrubina, bleomicina, ciclofosfamida e prednisona) seguido de radioterapia. Foi observada, em análise de Rx de tórax, alteração de parênquima em 61 dos 78 pacientes do grupo que recebeu ABVD, em 32 dos 36 pacientes do grupo

VEBEP e em 27 dos 33 pacientes que receberam MOPP-ABVD. Não houve diferença estatística em relação a espirometria nos três grupos (Busia *et al.*, 2010).

Outro estudo publicado em 2011, onde foram acompanhados 184 pacientes com diagnóstico de LH tratados com ABVD, revelou pneumonite induzida por bleomicina em 15 % dos sobreviventes (28 de 184) (Ngeow *et al.*, 2011).

Avivi e colaboradores avaliaram 67 pacientes com diagnóstico de LH pós-tratamento de primeira linha no período de 1999 a 2005 no Centro Médico de Rambam, onde todos receberam regimes de quimioterapia contendo bleomicina. Em acompanhamento médio de 57 meses pós-tratamento, os resultados dos testes de função pulmonar apresentavam alterações anormais em 14 pacientes (20,8%) (Avivi *et al.*, 2012).

### **2.4.3 Alterações endócrinas**

Crianças sobreviventes do LH parecem ter maior risco de desenvolver alterações na tireóide do que os adultos, especialmente as que receberam RT (Constine *et al.*, 1984). Dentre os efeitos tardios que afetam a tireóide estão hipotireoidismo, hipertireoidismo, nódulos benignos e malignos. No estudo do CCSS, 34% dos 1791 sobreviventes, após 5 anos de tratamento para LH, apresentaram anormalidades da tireóide (Sklar *et al.*, 2000). Investigadores de Stanford observaram alterações da tireóide em 17% das crianças que receberam dose de radioterapia menores que 26 Gy e em 78% naquelas que receberam mais de 26 Gy (Constine *et al.*, 1984).

Hipotireoidismo ocorre em cerca de 30% dos pacientes em vários momentos após irradiação do manto, com a maioria dos casos ocorrendo em 2 a 3 anos após o tratamento. Testes de função tireoidiana são normalmente incluídos como parte do seguimento de pacientes irradiados (Ng, 2008).

Um estudo desenvolvido no Centro Médico Universitário de Eberhard-Karls avaliou a função tireoidiana de 177 pacientes em acompanhamento pós-tratamento para LH no período de 1995 a 1997. Foram observadas anormalidades na tireóide em 51 (28%) dos pacientes, após um seguimento médio de 6 anos. Dentre as anomalias, 48 apresentaram hipotireoidismo, sendo 26 deles subclínico, enquanto que 3 pacientes apresentaram hipertireoidismo (Bethge *et al.*, 2000).

Demirkaya e colaboradores avaliaram, através de um estudo retrospectivo, a função tireoidiana de 55 crianças com LH em remissão completa entre 1955 e 2008. Os testes de função da tireóide foram anormais em 14 (24,5%) pacientes. Destes, 11 (78,6%) tiveram diagnóstico de hipotireoidismo subclínico e 3 (21,4%) sintomático. Quase um quarto de todas as alterações da função da tireóide foram detectados no primeiro ano de acompanhamento e foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre a dose da RT do manto e distúrbios da tireóide (Demirkaya *et al.*, 2011).

Já a principal causa de infertilidade/disfunção gonadal entre os sobreviventes do LH é o uso de agentes alquilantes, principalmente ciclofosfamida e procarbazina e, mais antigamente, mecloretamina (Hobbie *et al.*, 2005, Haukvik *et al.*, 2006 e van den Berg *et al.*, 2004).

Embora seja bem conhecido que poliquimioterapia depleta as reservas dos folículos do ovário, a gonodotoxicidade de cada agente não é de fácil estabelecimento. Os agentes alquilantes, de forma dose-dependente, são mais frequentemente associados a toxicidade gonadal irreversível. O risco de falência ovariana primária é de 50% em mulheres jovens que recebem ciclofosfamida com dose cumulativa de 9,3 g (Falorio *et al.*, 2008).

O Grupo Alemão de Estudo do LH analisou o estado menstrual em 405 pacientes do sexo feminino após o tratamento de LH e encontraram amenorréia permanente em 51,4% das mulheres que receberam oito ciclos de BEACOPP (Behringer *et al.*, 2005).

Fatores de risco associados com menopausa precoce avaliados em 518 mulheres sobreviventes do LH foram relatados por De Bruin e colaboradores em 2008. Em um seguimento médio de 9,4 anos após o tratamento, 19% das mulheres tiveram menopausa prematura. Os riscos cumulativos pós MOPP e MOPP/ABV foram de 63% e 42%, respectivamente. Não se observou um efeito significativo com ABVD e EBVP (epirrubicina, bleomicina, vimblastina e prednisona) (De Bruin *et al.*, 2008).

De maneira semelhante, em um estudo realizado por Hodgson e colaboradores, a frequência de gravidez em mulheres que receberam ABVD foi similar ao do grupo controle (Hodgson *et al.*, 2007). A função reprodutiva também

parece ser preservada em pacientes que receberam quimioterapia com Stanford V (doxorubicina, vimblastina, vincristina, bleomicina, etoposide e prednisona) (Horning *et al.*, 2002). Por outro lado, o esquema BEACOPP desenvolvido pelo Grupo Alemão de Estudo do Hodgkin, para pacientes em estágio avançado, está associado a um risco significativo de esterilidade. Em uma publicação recente de 38 homens tratados com BEACOPP, 89% apresentaram azoospermia e todos os demais, dispermia (Sieniawski *et al.*, 2008).

Radioterapia infradiafragmática pode afetar a função reprodutiva em pacientes com LH. Uma dose de 4 a 6 Gy de radioterapia nos testículos causará azoospermia permanente na maioria dos homens. Doses maiores de 8 a 10 Gy para os ovários levará a insuficiência ovariana na maior parte das mulheres (Ng, 2008).

A função gonadal foi avaliada em 64 pacientes tratados para LH durante a infância, no período de 1972 a 1994. Trinta pacientes (47%) apresentaram hipogonadismo primário, levando à conclusão que a combinação de RT pélvica e quimioterapia são o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de hipogonadismo primário, tanto em homens como em mulheres (Zaletel *et al.*, 2010).

Em 2012 foi publicada uma pesquisa do Grupo Alemão de Estudo do Hodgkin, onde participaram 1323 pacientes pós-tratamento para LH. Foi relatado que 34% das mulheres com idade acima dos 30 anos sofreram sintomas graves de menopausa mas, em contraste, os sobreviventes do sexo masculino apresentaram níveis médios de testosterona dentro da normalidade e não relataram aumento dos sintomas de hipogonadismo (Behringer *et al.*, 2012).

Vários estudos têm sido publicados para estabelecer o papel dos hormônios análogos da gonadotrofina (GnRH) e contraceptivos orais para preservar a fertilidade em pacientes do sexo feminino tratados para câncer, no entanto, a literatura é controversa (Oktay *et al.*, 2007 e Blumenfeld *et al.*, 2008).

#### **2.4.4 Segunda neoplasia**

Uma segunda neoplasia pode ocorrer anos a décadas após a remissão do LH e surge na mama, tireóide, trato gastrointestinal, pulmão, pele, trato urogenital e cérebro. Há também um risco aumentado de leucemia e LNH. A etiologia e fatores de risco para cada tipo de câncer variam, mas geralmente estão relacionados com

certos tipos de agentes quimioterápicos e doses de radioterapia (Lin *et al.*, 2005), que serão brevemente descritos e relacionados a determinadas neoplasias secundárias a seguir.

Em 2000, Van Leeuwen e colaboradores publicaram um estudo onde foi avaliado o risco de segunda neoplasia em 1253 pacientes tratados para LH antes dos 40 anos de idade em dois centros holandeses. Foi encontrado um total de 137 casos de neoplasia secundária (Van Leeuwen *et al.*, 2000).

Em outro estudo publicado em 2001 por Cellai e colaboradores, 1524 pacientes foram avaliados pós-tratamento para LH, por um período de 30 anos, no Hospital Universitário de Florença. Cento e vinte e duas neoplasias malignas secundárias foram encontradas, sendo câncer de pulmão (23% dos casos), leucemia (15%), câncer de mama (13%), câncer do trato gastrointestinal (12%), cabeça e pescoço (8%) e linfoma não Hodgkin (8%). Melanoma, sarcomas, tumores de sistema nervoso central e outros também foram relatados, em menor proporção (Cellai *et al.*, 2001).

Ng e colaboradores acompanharam por 28 anos (1969-1997), 1319 pacientes tratados para LH em hospitais filiados de Harvard. Foi encontrada uma taxa de incidência cumulativa para segunda neoplasia em 15 e 20 anos de seguimento de 14 e 23%, respectivamente. Cento e oitenta e um pacientes desenvolveram neoplasias secundárias, sendo 23 leucemia aguda, 24 LNH, 3 mieloma múltiplo e 131 tumores sólidos. O tempo médio de desenvolvimento destas foi de 5,3 anos para leucemias agudas, 7,1 anos para LNH e 13,8 anos para tumores sólidos (Ng *et al.*, 2002b).

Um estudo de coorte colaborativo britânico, divulgado em 2011, avaliou 5798 pacientes tratados para LH, e obteve como resultado 459 segundas neoplasias. O risco relativo de segunda neoplasia após quimioterapia isoladamente foi de 2,0, sendo que nas modalidades combinadas o risco aumentou para 3,9 (Swerdlow *et al.*, 2011).

Outro estudo retrospectivo multicêntrico avaliou a malignidade pulmonar pós-tratamento de LH no período de 1969 e 2007, incluindo 1976 pacientes. Destes, 55 foram diagnosticados com neoplasia torácica (Schoenfeld *et al.*, 2012).

A leucemia secundária está associada com quimioterapia, e o principal agente são as drogas alquilantes. Schellong *et al.* relataram uma diminuição da incidência de leucemia secundária com doses cumulativas limitadas e alquilantes menos leucemogênicos (Schellong *et al.*, 1997).

O LNH é outra neoplasia que pode ocorrer após o tratamento do LH, com um risco relativo de 5 a 20 em comparação com a população pediátrica geral. Este risco aumenta após 5 a 10 anos depois da remissão e diminui progressivamente com o tempo (Bhatia *et al.*, 2003 e Metayer *et al.*, 2000). A mortalidade nesses pacientes é alta; um estudo demonstrou desfecho de óbito em quatro dos seis pacientes e uma sobrevida média de 2,5 meses após o diagnóstico (Bhatia *et al.*, 1996).

O câncer de mama pós-tratamento de LH apresenta RR elevado de 5,2 para 136 e a incidência cumulativa aumenta com maior seguimento (Travis *et al.*, 2003 e Neglia *et al.*, 2001). Apesar de controverso, alguns investigadores concordam que a incidência de câncer de mama aumenta 10 a 20 anos após a remissão entre as mulheres na faixa dos 30 e 40 anos, cerca de 20 anos antes que a população em geral (Travis *et al.*, 2003 e Wolden *et al.*, 1998).

A radioterapia está fortemente ligada ao câncer de mama secundário. Tinger e colaboradores publicaram um estudo com 31 pacientes no qual os pacientes tiveram RR de 6,2 quando receberam dose de radioterapia maior do que 40 Gy, em comparação com 2,6 naqueles que receberam doses menores de radioterapia (Tinger *et al.*, 1997).

Estudos demonstram que o risco de carcinoma da tireóide secundário é 1,74 à 36,4 vezes maior do que na população pediátrica geral e representa o segundo tumor secundário mais comum. O risco aumenta 10 anos após a remissão e mantém-se elevado após 40 anos (Metayer *et al.*, 2000 e Neglia *et al.*, 2001). O maior fator de risco parece ser a radioterapia. Tucker e colaboradores encontraram uma maior incidência de carcinoma em pacientes que receberam mais de 2 Gy de irradiação na tireóide (Tucker *et al.*, 1991). O papel da quimioterapia não é claro pois também já foi relatado que ela pode atuar tanto como fator de risco quanto de proteção (Lin *et al.*, 2005).

Tumores gastrointestinais pós-tratamento de LH tem entre 7,2 e 22 vezes mais chances de ocorrer do que na população geral (Dores *et al.*, 2002). A terapia

combinada está bem estabelecida como fator de risco (Foss Abrahamsen *et al.*, 2002). Um estudo internacional de caso controle desenvolvido por Morton e colaboradores em 2013 concluiu que pacientes que receberam radioterapia subdiafragmática tiveram aumento de risco de câncer de estômago dependente de dose, com risco aumentado para aqueles que receberam também altas doses de procarbazona (Morton *et al.*, 2013).

O COG (Children Oncology Group) modificou sua recomendação para rastreamento de câncer colo retal após radiação abdominal seguindo as recomendações publicadas por Bhatia e colaboradores em 2003. A recomendação atual é que a monitorização comece após 15 anos após radiação ou aos 35 anos de idade, ou o que ocorrer por último, com monitorização mais frequente se clinicamente indicado.

O risco relativo (RR) de câncer de pulmão pós-tratamento para LH varia de 5,1 a 27 (Bhatia *et al.*, 2003). A tumorigênese pulmonar nesses pacientes permanece incerta. Swerdlow e colaboradores em 2011 encontraram risco aumentado uniforme de três a quatro vezes em todos os grupos, enquanto Bhatia e seus colaboradores em 2003 encontraram que todos os tumores ocorreram em local de irradiação do manto. No entanto, independentemente da idade, radiação e quimioterapia tiveram efeito aditivo, e o câncer associado ao tratamento ocorreu cerca de 5 anos antes em relação aos que receberam apenas radioterapia (Gilbert *et al.*, 2003 e Travis *et al.*, 2002).

Os sarcomas são 10 a 14,9 vezes mais comuns em relação à população geral pós-tratamento do LH (Wolden *et al.*, 1998) e, em comparação com adultos, foram mais frequentes em crianças (Tucker *et al.*, 1988). Agentes alquilantes e radioterapia são relatados como fatores de risco independentes, especialmente em tecido ósseo. Estes tecidos são particularmente sensíveis à radioterapia, e alguns estudos demonstram haver uma relação dependente de dose para o desenvolvimento de neoplasia (Tucker *et al.*, 1987 e Meadows *et al.*, 1988).

Após o tratamento de LH, o risco de câncer genital varia de 1,4 a 3,0 no sexo masculino e no sexo feminino varia de 4,1 a 7,3 (van Leewen *et al.*, 2000). Apesar de haver associação entre o uso de ciclofosfamida e radioterapia pélvica no desenvolvimento de câncer de bexiga em adultos, em crianças o verdadeiro risco

pode não ser estimável, pois elas recebem doses menores e, em geral, de menor duração (Kersun *et al.*, 2004).

O risco elevado entre os pacientes jovens com LH sugere que esses sobreviventes podem se beneficiar de um rastreio para câncer mais precoce do que os sobreviventes mais velhos e a população em geral (Punnett *et al.*, 2010). Por exemplo, o *Royal College of Radiology*, do Reino Unido, recomenda *screening* de câncer de mama 8 anos após RT de mediastino ou aos 25 anos de idade, o que ocorrer mais tarde (Ralleigh *et al.*, 2004).

#### **2.4.5 Outros efeitos tardios**

Numerosos estudos descobriram que aproximadamente um terço dos sobreviventes do LH apresentam fadiga persistente após o tratamento (Ganz *et al.*, 2007). Fadiga parece ser mais comum após tratamento de LH do que de leucemia e câncer de testículo, e está associada com significativo comprometimento da qualidade de vida. Anemia e hipotireoidismo devem ser descartados nesses pacientes, bem como complicações cardíacas. Depressão e insônia também devem ser consideradas (Hodgson, 2008).

Uma vez descartadas estas causas, o exercício é a intervenção mais comprovada para reduzir a fadiga em sobreviventes de câncer, sendo os aeróbicos os que proporcionam máximo benefício (Ganz *et al.*, 2007).

É relevante o efeito clínico da terapia do LH no crescimento dos órgãos nos pacientes pediátricos, o que não é um problema em adultos. Por exemplo, dose completa de radioterapia produz hipoplasia de ossos e tecidos moles em crianças pré-púberes. Em pacientes que recebem radioterapia de manto, esta se manifesta como encurtamento da coluna vertebral e clavicular e subdesenvolvimento dos tecidos moles do pescoço. Estes efeitos não parecem significativos com doses de RT de 21 Gy fracionada, a dose padrão utilizada atualmente nos protocolos norte americanos de tratamento do LH pediátrico (Punnett *et al.*, 2010).

O CCSS realizou um estudo multicêntrico para avaliar a incidência de acidente vascular cerebral (AVC) entre sobreviventes de LH na infância entre 1970 e 1986. Foram incluídos 1926 pacientes, dos quais 26 apresentaram AVC. Destes, 25 ocorreram após 5 anos de tratamento. Foi concluído que pacientes pós-tratamento



para LH na infância têm maior risco de AVC. Também há relatos de que a exposição a radioterapia do manto é fortemente associada com AVC do território posterior. (Bowers *et al.*, 2005).

Sendo assim, com a obtenção de conhecimento demográfico, prevalência e incidência dos efeitos tardios causados pelo tratamento utilizado em nossa instituição é possível verificar o desempenho da terapêutica ao longo dos anos e gerar melhorias no tratamento e no seguimento dos nossos pacientes.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Analisar epidemiologicamente os pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin tratados com terapêutica de primeira linha no Serviço de Oncologia Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, atendidos pelo sistema público de saúde, no período de 1995 à 2012, visando os efeitos tardios do tratamento empregado.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

**3.1.1** Avaliar dados epidemiológicos gerais dos pacientes incluídos no estudo;

**3.1.2** Associar os dados epidemiológicos com a histologia do linfoma, o estadiamento, prognóstico e tratamento;

**3.1.3** Analisar e associar os efeitos tardios com os respectivos tratamentos utilizados;

#### 4.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's disease management. *Blood* 1999; 93: 761-779.
- Aisenberg AC. Historical review of lymphomas. *British Journal of Haematology* 2000; 109: 466-476
- Aleman BM, Belt-Dusebout AW, Klokmann WJ, et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21:3431-3439.
- Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, de Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 109(5): 1878-1886.
- Andersson A, Neaslund U, Tavelin B, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors. Retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention *Int. J. Cancer* 2009; 124:1914–1917 2008.
- Armstrong AA, et al. Association of Epstein-Barr virus with pediatric Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1993; 142:1.683-1.688.
- Armstrong GT, Liu QI, Yasui Y, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivorship Study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (14):2328–38.
- Aviles A, Neri N, Nambo JM, et al. Late cardiac toxicity secondary to treatment in Hodgkin's disease. A study comparing doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone in combined therapy. *Leukaemia & Lymphoma* 2005; 46:1023–1028. Review.
- Avivi I, Hardak E, Shaham B, et al. Low incidence of long-term respiratory impairment in Hodgkin lymphoma survivors. *Ann Hematol* 2012; 91:215–221
- B. de Camargo, Oliveira MS, Rebelo MS, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer* 2010; 126 (3):715-20.
- Bendit I. Doença de Hodgkin na Infância. In: Guimarães, RRQ. *Manual de Oncologia*. 3. ed. São Paulo. BBS Editora; 2008. P1619-1625.
- Behringer K, Mueller HG, Indra TA, et al. Function and Fertility in Survivors After Hodgkin Lymphoma Treatment Within the German Hodgkin StudyGroup HD13 to HD15. *Clin Oncol* 30. *Behringer Journal Of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology*; 2012.

- Behringer K, Breuer K, Reineke T, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30):7555-64.
- Bethge W, Guggenberger D, Bamberg M, et al. Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease. *Annals Of Hematology* 2000; 79(3):114-118.
- Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996; 334:745–751.
- Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:4386–4394.
- Bittencourt AL, Mendonça N, Carvalho EG, et al. Doença de Hodgkin infantil na Bahia, Brasil. Avaliação de 43 casos. *J pediat* 1987; 62:187-91
- Blumenfeld Z, Von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update*. Comment in: *Hum Reprod Update* 2008; 14 (6):543-52. 14(6):541-2.
- Blum RH, Carter SK & Agre K. A clinical review of bleomycin: a new, antineoplastic agent. *Cancer* 1973; 31:903-913.
- Bonnadonna G, Santoro A. Evolution in the treatment strategy of Hodgkin's disease. *Advances in Cancer Research* 1982; 36:257 ± 293.
- Borchmann P, Eichenauer DA, Pieutschow A, et al. Targeted beacopp variants in patients with newly diagnosed advanced stage classical Hodgkin Lymphoma: interim results of a randomized phase II Study. *Blood* 2013; 122:4344.
- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2010; 21 (5): 277–282.
- Bowers DC, McNeil E, Liu Y, et al. Stroke as a Late Treatment Effect of Hodgkin's Disease: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology* 2005 Sept; 23: n 27.
- Buyukpamuku M, Athan L, Caglar M, et al. Hodgkin's disease in Turkish children: clinical characteristics and treatment results of 210 patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16:119-29.

Busia A, Laffranchi A, Viviani S, et al. Cardiopulmonary Toxicity of Different Chemoradiotherapy Combined Regimens for Hodgkin's Disease. *Anticancer research* 2010; 30: 4381-4388.

Carbone PP, Kaplan HS, Mussof K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31 (11): 1860-1861.

Cellai E, Magrini S M, Masala G, et al. The risk of second malignant tumors and its consequences for the overall survival of Hodgkin's disease patients and for the choice of their treatment at presentation: analysis of a series of 1524 cases consecutively treated at the Florence University Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Apr; 49(5):1327-1337.

Children's Oncology Group (COG). Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, 2014. [Internet] [acesso em 25 de ago de 2014]. Disponível em: [www-survivorshipguidelines.org](http://www-survivorshipguidelines.org).

Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1984; 53:878-883.

Costa TI, et al. Linfoma de Hodgkin. Relato de Caso. *Revista Brasileira de Clínica Médica*. São Paulo 2008 Outubro; (6): 276-278.

De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, et al. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 111:101–108.

De Bruin ML, Sparidans J, Veer MB, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation *J Clin Oncol* 2009; 27(26):4239–4615.

Demirkaya M, Sevinir B, Salam H, et al. Thyroid Functions in Long-Term Survivors of Pediatric Hodgkin's Lymphoma Treated with Chemotherapy and Radiotherapy. *J Clin Res Ped Endo* 2011; 3 (2):89-94.

Devita Junior VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced. Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970 Dec; 73 (6): 881–895.

Diehl V, Sieber M, Ruffer U, et al. Beacopp: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. The German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *AU Ann Oncol* 1997; 8 (2): 143.

Donaldson SS, Kaplan HS. Complications of treatment of Hodgkin's disease in children. *Cancer Treat Rep* 1982 Apr; 66 (4): 977–989.

Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, et al. Final results of a prospective clinical trial with Vam Pand low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007; 25:332–337.

Donaldson SS, Hudson MM, Lamborn KR. VAMP and low-dose, in-volved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: Results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:3081-3087.

Dores GM, Metayer C, Rochelle CE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002; 20:3484–3494.

Dorffel W, Luders H, Ruhl U, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: Analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003; 215:139–145.

Eichener DA, Engert A. Antibodies and antibody-drug conjugates in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 2014 Jul; 93 (1): 1-8.

Elsayed AA, Asano N, Ohshima K, et al. Prognostic significance of CD20 expression and Epstein-Barr virus (EBV) association in classical Hodgkin lymphoma in Japan: A clinicopathologic study. *Pathol Int* 2014 Jul; 64 (7): 336-45.

Encontrando Dr. Hodgkin [internet]. Disponível em <http://encontrandodrhodgkin.blogspot.com.br/p/linfoma-de-hodgkin.html>. Acessado em 10/07/2014.

Engert A, Plutschow A, Eicht HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363(7):640–652.

Falorio S, Angrilli F, Fioritoni G. Gonadotropin-releasing hormone analog treatment for the prevention of treatment-related ovarian failure and infertility in women of reproductive age with Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008; 49 (6): 1087-93.

Faria SL, Vassalo J, Cosset JM, Brandalise SR. Childhood Hodgkin's Disease in Campinas, Brazil. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26: 11-3.

Ferre C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357(19):1916–1927

Ferreira JM, et al. Lymphoma subtype incidence rates in children and adolescents: first report from Brazil. *Cancer Epidemiol* 2012 Aug; 36 (4): 221-226.

Fisioterapia oncológica[internet]. Disponível em <http://oncologiamanaus.com.br/2009/05/linfomas.html>. Acessado em 14/07/2014.

Foss AA, Andersen A, Nome O, et al. Long-term risk of second malignancy after treatment of Hodgkin's disease: the influence of treatment, age and follow-up time. *Ann Oncol*; 2002. 13: 1786–1791.

Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). [Internet]. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo 2008. [acesso em 25 de ago de 2014]. Disponível em: <<http://www.fosp.saude.sp.gov.br>>.

Ganz PA, Bower JE. Cancer related fatigue: a focus on breast cancer and Hodgkin's disease survivors. *Acta Oncol* 2007; 46 (4): 474–479.

Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007; 297: 2705–2715.

Gilbert ES, Stovall M, Gospodarowicz M, et al. Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects. *Radiat Res* 2003; 159:161–173.

Goodman LS, Maswell MW, Dameshek, W, et al. Landmark article Sept. 21, 1946: Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA* 1946 May 4; 251 (17): 2255-2261.

Gottlieb JA, Gutterman JU, McCredie, et al. Chemotherapy of malignant lymphoma with Adriamycin. *Cancer Research* 1973; 33: 3024-3028.

Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270:1949-1955.

Haukvik UK, Dieset I, Bjoro T. Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2006; 17: 1428-1433.

Health Lifestyle [Internet]. Disponível em: <http://www.2ndhalflounge.com/2011/04/gary-vs-cancer/>. Acessado em 15/09/2014.

Hewitt M, Weiner SL, Simone JV, (editors). *Childhood cancer survivorship: Improving care and quality of life*. Washington, DC: National Academies Press; 2003.

- Hesseling PB, Wessels G, Van Jaarsveld D, et al. Hodgkin's disease in children in South Africa: epidemiological characteristics, morbidity and long term outcome. *Ann Trop Paediatr* 1997; 17: 367-373.
- Hobbie WL, Ginsberg JP, Ogle SK. Fertility in males treated for Hodgkin's disease with COPP/ABV hybrid. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 193-196.
- Hodgson DC, Pintilie M, Gitterman L, et al. Fertility among female Hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. *Hematol Oncol* 2007; 25:11–15.
- Hodgson DC. Hodgkin Lymphoma: The Follow-Up of Long-Term Survivors. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22:233-244.
- Hoppe R.T. Hodgkin's disease: complication of therapy and excess mortality. *Annals of Oncology* 1997; 8:S115-S118.
- Horning SJ, Adnikari A, Rizk N, et al. Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. *J Clin Oncol* 1994 Feb; 12 (2): 297-305.
- Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 630–637.
- Hudson MM, Donaldson SS. Hodgkin's Disease. In: Pizzo PA; Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6<sup>th</sup> ed. New York. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 638-662.
- Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993 Jan; 11(1):100–108.
- Hudson MM, Neglia P, William G W, et al. Lessons from the Past: Opportunities to Improve Childhood Cancer Survivor Care through Outcomes Investigations of Historical Therapeutic Approaches for Pediatric Hematological Malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2012 March; 58 (3): 334–343.
- Hunger SP, Link MP, Donaldson SS. ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. *J Clin Oncol* 1994 Oct; 12 (10): 2160–2166.

Info escola [internet]. Disponível em <http://www.infoescola.com/doencas/linfoma/>. Acessado em 10/07/2014.

Instituto Nacional do Câncer (INCA); 2012. [Internet]. [acesso em 15 de out de 2013]. Disponível em: [www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/infantil](http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/infantil) .

Instituto Nacional do Câncer (INCA), 2014. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. [acesso em 20 de ago de 2014]. Disponível em [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br).

Issell BF, Rudolph, AR, Louie, A. Etoposide: Current Status and New Developments. Academic Press, New York 1984.

Kaplan HS. On the natural history, treatment, and prognosis of Hodgkin's disease. Harvey Lectures 1968–1969. New York: Academic Press; 1970: 215-259.

Katz J, Janik JE, Younes A. Brentuximab Vedotin (SGN-35) Anas Younes Clin Cancer Res 2011; 17: 6428-6436.

Kersun LS, Wimmer RS, Hoot AC, et al. Secondary malignant neoplasms of the bladder after cyclophosphamide treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2004; 42: 289–291.

Khimani N, et al. Influence of new late effects on quality of life over time in Hodgkin lymphoma Survivors: a longitudinal survey study. Ann Oncol 2013; 24: 226–230.

Kremer LC, Van Der Pal HJ, Offringa M, Van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. Ann On- col 2002; 13: 819-829.

Krikorian JG, Portlock CS, Mauch PM. Hodgkin's disease presenting below the diaphragm: a review. J. Clin Oncol. Review. No abstract available 1986 Oct; 4 (10): 1551-1562.

Lacher MJ; Durant J. Combined vinblastine and chlorambucil therapy of Hodgkin's disease. Annals of Internal Medicine 1965; 62, 468-476.

Lackner H, Benesch M, Schagerl S, et al. Prospective evaluation of late effects after childhood cancer therapy with a follow-up over 9 years. European Journal Of Pediatrics 2000; 159 (10):750-758.



- Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 169-179.
- Leger K, Slone T, Lemler M, et al. Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2014 Aug 30. doi: 10.1002/pbc.25206. [Epub ahead of print].
- Lessner HE. BCNU (1, 3 bis (beta-chloroethyl)-1-nitrosourea: q 2000 Blackwell Science Ltd. *British Journal of Haematology* 1968. 109: Cancer, 22, 451-456.
- Lin HMJ, Teitell MA. Second malignancy after treatment of pediatric Hodgkin disease. *Journal Of Pediatric Hematology Oncology* 2005; 27(1):28-36.
- Lister TA, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*; 1989. 7 (11): 1630-6.
- Lobo-Sanahuja F, García I, Barrantes JC, et al. Pediatric Hodgkin's Disease in Costa Rica: Twelve years' experience of primary treatment by chemotherapy alone, without staging laparotomy. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22: 398-40.
- Lopes LF, Camargo B, Bianchi A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. *Rev. Assoc. Med. Bras* 2000; vol. 46 n.3
- Machado M, Matheã G, Schweisguth O, et al. Linfoma de Hodgkin – Conceitos atuais. *Medicina Interna*. Lisboa; 2004. v.11, n.4, agosto, 207-215.
- Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, Specks U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. *Haematological* 2000; 85:1032-1039.
- Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23 (30):7614-7620.
- Matheã G, Schweisguth, Schneider M, et al Methylhydrazine in treatment of Hodgkin's disease. *Lancet II* :1963,1077- 1080.
- Mclaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Anti-body therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825–2833.

Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol* 2009; 27 (14): 2356–61.

Meadows AT. Risk factor for second malignant neoplasms: report from the Late Effects Study Group. *Bull Cancer* 1988; 75:125–130.

Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al. Cause specific mortality among 5- year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1368–79.

Metayer C, Lynch CF, Clarke EA, et al. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2435–2443.

Metzger M, et al. Hodgkin's Disease. In: Pizzo PA; Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6<sup>a</sup> ed. New York. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 638-662.

Mohamed G, Vrzalikova K, Cader Z, et al. Epstein-barr virus, the germinal centre and the development of hodgkin's lymphoma 2014 Jun 3.

Monjanel H, Deville L, Ram-Wolff C et al. Brentuximab vedotin in heavily treated Hodgkin and anaplastic large-cell lymphoma, a single centre study on 45 patients. *British Journal of Haematology* 2014 Jul; 166(2):306-308.

Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. Stomach Cancer Risk After Treatment for Hodgkin Lymphoma. *Journal of clinical oncology* 2013; 31(27).

Moskowitz AJ. Novel Agents in Hodgkin Lymphoma. *Curr Oncol Rep. Lymphomas Hamlin PA (section editor)* 2012; 14:419–423.

Myrehaug S, Pintilie M, Yun L, et al. A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. *Blood* 2010; 116, 2237–2240.

Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, et al. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supraadditive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leukaemia & Lymphoma* 2008; 49:1486–1493.

National Cancer Institute [Internet]. Disponível em [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/browse\\_csr.php?sectionSEL=29&pageSEL=sect\\_29\\_zfig.01.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/browse_csr.php?sectionSEL=29&pageSEL=sect_29_zfig.01.html). Acessado em 12/07/2014.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2010. v.2. [Internet] [acesso em 15 de ago de 2014]. Disponível em [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)

Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:618–629.

Neparidze N, Lacy J. Malignancies associated with epstein-barr virus: pathobiology, clinical features, and evolving treatments. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014 Jun; 12 (6): 358-371.

Ng AK, Bernardo MP, Weller E, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2101-2108.

Ng AK, Patricia Bernardo MV, Weller E, et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: Long-term risks and risk factors. *Blood* 2002 sept; 100 (6):1989-1996.

Ng AK, Bernardo MP, Silver B, et al. Treatment outcome and pulmonary toxicity of ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2002 october; 54(2):298.

Ng AK Late complications after treatment for Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2008 Jul; 3 (3): 119-25.

Ng AK. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma Department of Radiation Oncology, Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; 2011.

Ngeow J, Tan IB, Kanavarar R, et al. Prognostic impact of bleomycin-induced pneumonitis on the outcome of Hodgkin's lymphoma. *Annals Of Hematology* 2011; 90 (1): 67-72.

Nobel RL, Beer CT, Cutts JH. Role of chance observation in chemotherapy. *Annals of the New York Academy of Science* 1958; 76: 882-894.

Oeffinger MD, Melissa M, Hudson MD, et al. Increasing Rates of Breast Cancer and Cardiac Surveillance Among High-Risk Survivors of Childhood Hodgkin Lymphoma Following a Mailed, One-Page Survivorship Care Plan Kevin C. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 56:818–824.

- Oliveira BM, Vianna MB, Cunha KCCMS. *Linfoma de Hodgkin na infância: experiência de 16 anos em uma única. J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(4): 281-286.*
- Oguz A, Tayfun T, Citak EC, et al. Long-term pulmonary function in survivors of childhood Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatric Blood & Cancer* 2007; 49 (5):699-703.
- Oktay K, Sonmezer M, Oktem O, et al. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *Oncologist* 2007 12 (9): 1055-1066.
- Organização Mundial da Saúde (OMS), 2012. [Internet]. [acesso em 12 de agosto de 2014] Cancer mundial. Disponível em: < <http://www-dep.iarc.fr/> >.
- Paumier A, Ghalifabafian M, Beaudre A et al. Involved-node radiotherapy and modern radiation treatment techniques in patients with Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(1):199–205.
- Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Wilkins; 2011. 1531 p.
- Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol* 2010 Jan; 20 (1):30-44.
- Ralleigh G, Given-Wilson R. Breast cancer risk and possible screening strategies for young women following supradiaphragmatic irradiation for Hodgkin's disease. *Clin Radiol* 2004; 59: 647-650.
- Robbins & Cotran. *Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. 8. ed. São Paulo: Elsevier; 2009.
- Ruhl U, Albrecht M, Dieckmann K, et al. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: An interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1209–1218.
- Schellong G, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer* 2010 Dec; 55 (6):1145-1152.
- Schellong G, Riepenhausen M, Creutzig U, et al. Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2247-2253.

Schoenfeld JD, Mauch PM, Das P, et al. Lung malignancies after Hodgkin lymphoma: disease characteristics, detection methods and clinical outcome. *Annals Of Oncology* 2012; 23 (7):1813-1818.

Sénécal D, Jais JP, Desablens, et al. Twentyyear disease and treatment-associated mortality rates of patients with Hodgkin lymphoma of clinical stages IIIB and IV prospectively treated with 3-month anthracycline-based chemotherapy followed by extended high-dose radiation. *Cancer* 2008; 112 (4): 846-855.

Siddon A, Lozovatsky L, Mohamed A, Hudnall SD. Human herpesvirus 6 positive Reed-Sternberg cells in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2012 Sep; 158 (5): 635-643.

Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2008 Jan; 111: 71–76.

Sklar C, Whitton J, Mertens A. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3227-3232.

Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001; 120: 617-624.

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program (Review 1975-2010). [Internet]. Disponível em: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010). Acessado em 11/10/2013.

Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29 (31):4096-104.

Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012 Aug; 59(7): 1259-1265

Tebbi CK, Mendenhall N, London WB, et al. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: a Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2006 Feb; 46 (2): 198–202.

- Tinger A, Wasserman TH, Klein EE, et al. The incidence of breast cancer following mantle field radiation therapy as a function of dose and technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:865–870.
- Thompson CA, Mauck K, Hvyer R et al. Care of the adult Hodgkin lymphoma survivor. *The American Journal of Medicine* 2011; 124: 1106-1112.
- Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 182–192.
- Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003; 290: 465–474.
- Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, et al. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 76–81.
- Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD, et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987; 317: 588–593.
- Tucker MA, Morris Jones PH, Boice JD, et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Res* 1991; 51:1885–1888.
- Van Dalen EC, Van Der PHJ, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer* 2006; 42 (18): 3191–3198.
- Van Den Berg H, Furstner F, Van Den Bos C. Decreasing the number of MOPP courses reduces gonadal damage in survivors of childhood Hodgkin's disease. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 210-215.
- Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000; 18: 487–497.
- Villani F, Fede CA, Laffranchi A, et al. Effect of an intensive chemotherapy followed by mediastinal irradiation on pulmonary and cardiac function in advanced Hodgkin's disease. *Cancer Invest* 2003; 21: 185-192.
- Whitelaw DM, Cowan D, Cassidy F, Patterson TA. Clinical experience with vincristine. *Cancer Chemotherapy Reports* 1963; 32:19.
- Wolden SL, Chen L, Kelly KM, et al. Long-Term Results of CCG 5942: A Randomized Comparison of Chemotherapy With and Without Radiotherapy for

Children With Hodgkin's Lymphoma--A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012 Sep; 30 (26): 3174-80.

Wolden SL, Lamborn KR, Cleary SF, et al. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998; 16: 536–544.

Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose- escalation study. *Lancet Oncol* 2013; 14:1348–56.

Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of Brentuximab Vedotin for patients With relapsed or refractory Hodgkin's Lymphoma. The pivotal phase II trial of brentuximab vedotin in relapsed Hodgkin lymphoma (HL). *J Clin Oncol* 2012; 30: 2183-2189.

Zaletel LZ, Bratanic N, Jereb B. Gonadal function in patients treated for Hodgkin's disease in childhood. *Radiol Oncol* 2010; 44 (3):187-193.

## 5. ARTIGO EM INGLÊS

### LATE EFFECTS AFTER FIRST LINE TREATMENT FOR HODGKIN LYMPHOMA IN PEDIATRIC PATIENTS TREATED IN A SOUTHERN BRAZILIAN PUBLIC HOSPITAL FROM 1995-2012

Gatiboni T, MD<sup>1,2</sup>, Abujamra AL, PhD<sup>2,3</sup>

1. Pediatric Oncology Unit, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil
2. Medical Sciences Graduate Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil
3. Children's Cancer Institute, Porto Alegre, Brazil

\*Corresponding author:

Ana Lucia Abujamra, PhD

Pediatric Oncology Unit, Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-903

Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55 51 3359-8267

[aabujamra@hcpa.ufrgs.br](mailto:aabujamra@hcpa.ufrgs.br)

Artigo a ser submetido para a revista Pediatric Blood and Cancer



## ABSTRACT

**Background:** Hodgkin lymphoma (HL) survivors are at risk for developing several other health conditions due to treatment late effects (LE). Here we report the LE observed in a south Brazilian cohort treated for HL via public health care system from 1995 to 2012. **Methods:** Retrospective cohort study analyzing LE in patients diagnosed with HL and treated with first line chemotherapy at the Pediatric Oncology Service of the Federal University Hospital of Porto Alegre, Brazil, from 1995 to 2012. **Results:** a total of fifty one; 41 (80.3%) were male. Age at diagnosis ranged from 3 to 17 years old (mean=9.53; SD=3.85). Median follow-up time was of 6.9 years. The predominant histological subtype was nodular sclerosis (56.5%). Five-year and 10-yr overall survival (OS) was 91.8% and 82.7%, respectively. Five-year and 10-yr event-free survival (EFS) was 76.4%. Eighteen patients (35.3%) presented at least one LE. The most frequent were infertility (6; 11.8%), pulmonary alterations (8; 15.7%), and thyroid alterations (9; 17.6%). Thirty patients (58.8%) received radiotherapy, of which 13 (43.3%) presented LE. The most frequent LE were thyroid alterations (9; 17.6%), pulmonary alterations (8; 15.7%) and infertility (6; 11.8%). Eighteen patients (36.7%) received cervical radiotherapy (CR); of these 12 (66.7%) presented LE, against 6 of 31 (19.4%) patients who did not receive CR and developed LE ( $P=0.0003$ ). Twenty-three (46%) patients received mediastinal radiotherapy (MR); of these, 13 (56.5%) developed LE against 5 of 27 (18.5%) patients who did not receive MR and developed LE ( $P=0.013$ ). Twenty-six patients (53.1%) were treated with COPPABV, 14 (28.6%) with BEACOPP, 7 (14.3%) with ABVD, and 4 (8.2%) with ABVPC. There was no association between the incidence of LE and the chemotherapeutic regimen utilized. **Conclusion:** In order to guarantee the quality of life of LH survivors, adequate medical attention to children and adolescents received radiotherapy should be provided post-treatment. Physicians and other health care professionals would also benefit from training sessions which focus on possible LE in order to reduce LE burden.

## **Introduction**

In developing countries, Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL) are the third most common malignancy in children and adolescents, preceded only by leukemia and central nervous system tumors [1]. A recent Brazilian study demonstrated that lymphoma is the second most common malignancy in children and young adults [2]. About 95% of those diagnosed at an early stage, and about 85% of those diagnosed at an advanced stage are cured with chemotherapy and radiotherapy [3]. In spite of these advances, treatment late effects (LE) bring considerable burden to the patient and their family members, urging many study groups to reduce chemotherapy and radiotherapy, particularly in those with lower risk staging [4]. These attempts have varied in their strategies, and include eliminating radiation therapy, not utilizing alkylating drugs [5], or reducing doses of chemotherapy and/or radiotherapy [6]. The LE that have already been reported include second malignancy (breast, lung, thyroid, lymphoma and leukemia), infertility, and endocrine, pulmonary, renal and cardiac dysfunction [7]. Seventy-five percent of lymphoma survivors will develop a chronic disease, and almost half will develop a life threatening condition 20-30 years after their initial diagnosis of lymphoma [8]. For this reason, the Institute of Medicine suggests following all childhood cancer survivors, including careful monitoring for the most probable late effects according to risk stratification [9].

The purpose of this study was to determine the LE due to treatment for HL in children and adolescents who received first line therapy for this disease at a public hospital from 1995 to 2012.

## **Methods**

Were included all children and adolescents diagnosed with HL, who received first line therapy at the Pediatric Oncology Unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil, via the public health care system, from 1995 to 2012.

Data evaluation:

This retrospective cohort study was approved by the HCPA Ethics Committee under number 12-0381. Patients included all children and adolescents diagnosed with HL, who were identified by revising the Pediatric Oncology Unit paper (1995-

1999) or electronic (2000-2012) patient archives, reviewed by a single researcher. Variables were evaluated via data collection forms which included the following items: age, gender, ethnicity, body surface area, serology, staging, time between first symptoms and diagnosis, histological HL subtype, therapeutic regimen (chemo and radiotherapy), radiation dose, chemotherapy cumulative doses for each drug, duration of treatment, response to treatment (complete remission, recurrence, or death), and late effects. Late effects (LE) with emphasis on cardiac, endocrine, pulmonary, and musculoskeletal alterations, and on second malignancies were evaluated via information obtained during each patient's follow-up appointments on the following moments: immediately after treatment completion, and after the first, second, fifth, tenth and fifteenth year of follow-up after treatment completion. Variables considered were: 1. History and clinical exam; 2. Laboratory exams: 2.1 Complete blood count; 2.2 Biochemistry: Lactate dehydrogenase (LDH), aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), bilirubin and fractions, urea, creatinine, urinalysis, alkaline phosphatase (ALP), thyroid stimulating hormone (TSH), and thyroxine (T4); 2.3. Serology: Anti-human immunodeficiency virus (HIV) and Epstein-Barr virus (EBV); 2.4. Spermogram; 3. Imaging exams: Chest X-Ray, ultrasonography or computerized tomography (CT) of the affected area, galium scintigraphy, and echocardiogram (for evaluation of ejection fraction); 4. Evaluation of pulmonary function: spirometry with bronchodilators, lung volume and capacity, pulmonary diffusion, and airway resistance. All parameters utilized to establish normality or alterations were those established by the HCPA. Tumor staging was performed according to the Ann Arbor system [10]. Exams and test results employed for staging were: patient's history, clinical exam, chest X-Ray, abdominal ultrasonography or of other affected region, chest and abdomen CT or of the affected region, and bone marrow biopsy. Three specific symptoms comprised those of the B staging: unexplained fever, weight loss of more than 10% in 6 months before diagnosis, and night sweats [11]

The therapeutic regimens employed during this study's time span were the following: 1) nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, prednisone, bleomycin, vinblastine, and doxorubicin (MOPPABV); 2) etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone (BEACOPP); 3)

cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin and bleomycin (COPPABV); 4) doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD); 5) doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide, and prednisone (ABVPC); 6) bleomycin, vincristine, doxorubicin, etoposide, prednisone, and cyclophosphamide; 7) carboplatin, cisplatin, cytarabine, etoposide (DECA), and 8) doxorubicin, vinblastine, vincristine, bleomycin, etoposide and prednisone (Stanford V), followed or not by radiotherapy. Chemotherapy regimens were chosen according to each patient's disease staging.

Statistical considerations:

Patient characteristics, response to treatment, and treatment late effects are reported via descriptive statistics. Continuous variables were described via mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). Categorical variables were described by relative or absolute frequencies.

Kaplan-Meier curves were used to estimate overall and event-free survival, events being death or disease recurrences. The log-rank test was employed for the comparison between curves. To evaluate the association between categorical variables, the Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test were employed. The latter substituted the chi-squared test when at least 25% of each grid showed an expected frequency of less than 5 patients. The Student's t-test was applied to compare mean chemotherapeutic doses according to treatment late effects. All analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software, v.20. *P* values below 0.05 were considered significant.

## Results

### Patient characteristics

Were included all patients with HL diagnosed who received first line therapy at the Pediatric Oncology Unit of the Federal University Hospital of Porto Alegre (HCPA), Brazil, via the public health care system, from 1995 to 2012, a total of 51 patients. In five patients no data of local or dose of radiotherapy were found because they performed this procedure at another institution and in five some data were not found because there was loss of the chart paper. Median follow-up time was of 6.9 yrs (P25=4.2yrs; P75=11yrs). Age at diagnosis varied between 3 and 17yrs (median=

10yrs; P25=6yrs; P75=12yrs). Forty-one patients were males and 10 were females, in a 4.1:1 proportion, in accordance to what the literature describes for Europe (2:1) and Asia (3.5:1) [12]. Median time between the onset of first symptoms and diagnosis was of 85 days (P25=41 and P75=180). With regards to histological subtype, 26 (56.5%) cases were nodular sclerosis, 13 (28.2%) mixed cellularity, 6 (13%) non-classical nodular lymphocyte predominant, and 1 (2.1%) lymphocyte-rich, in accordance to what is observed in developed countries and differently from what is observed in developing countries, where the nodular sclerosis subtype is less frequent [13]. B symptoms were reported by 18 (36%) of the 51 patients evaluated. With regards to disease location, 7 patients (14%) presented only cervical lymphadenopathy, 1 (2%) presented only mediastinal lymphadenopathy, 1 (2%) presented only axillary lymphadenopathy, and 1 (2%) presented only inguinal lymphadenopathy. There were no patients presenting only with abdominal lymphadenopathy. Twenty-four patients (48%) presented lymphadenopathy in 2 locations and 16 (32%) in 3 or more locations. Of these, 7 (14%) had extranodular disease. With regards to staging, and according to Ann Arbor, 21 cases (41%) were early stage, 14 (27.4%) intermediate, and 16 (31.3%) advanced. Forty-five patients (91.5%) achieved complete remission by completing first line treatment and 8 (17%) presented at least one disease recurrence. These characteristics are summarized on table 1.

With regards to treatment, 26 patients (53.1%) received the COPPABV regimen, 14 (28.6%) received the BEACOPP regimen, 9 (18.3%) the ABVD regimen, 4 (8.1%) the ABVEPC regimen, 2 (4%) the MOPPABV regimen, 1 (2%) the DECA regimen, 1 (2%) the STAFORD V regimen, 1 (2%) the ABVPC regimen and (2%) received other regimens. Table 2 demonstrates the distribution of first line therapy employed for this cohort, as well as bone marrow transplants during the study period.

Survival and treatment late effects analysis

Kaplan-Meier curves (figure1) were employed to estimate overall survival in 5 and 10 years, which was of 91.8% and 82.7%, respectively. EFS for 5 and 10 years was estimated at 76.4% for both time periods. No association was found between disease staging and the time it took to diagnose HL since the onset of symptoms (Spearman correlation coefficient;  $r_s = -0,179$ ;  $p=0,257$ ). There was also no significant

relationship between the duration of symptoms and OS or EFS (Wald test: 1.32 and 1.13;  $P=0.251$  and  $P=0.288$ , respectively). Table 3 demonstrates that there was no significant relationship between OS and EFS and staging, histological subtype and B symptoms, whereas table 4 demonstrates the relationship between chemotherapeutic regimens and late effects.

The late effects evaluated were second malignancy, infertility, and pulmonary, renal, cardiac, musculoskeletal, and thyroid alterations. Of the 51 patients included in this cohort, 18 (35.3%) presented at least one LE, being 1 (2%) musculoskeletal alteration, 1 (2%) second malignancy, 6 (11.8%) infertility, 8 (15.7%) pulmonary alterations, 9 (17.6%) thyroid alterations, being that, of these, 7 (13.7%) comprised hypothyroidism.

Thirty (58.8%) of the 51 patients in this cohort received radiotherapy. Of these, 13 (43.3%) presented one LE, whereas only 5 of the 21 patients (23.8%) who did not receive radiotherapy developed LE ( $P=0.255$ ). Of those who received radiotherapy, 9 (17.6%) presented thyroid alterations, being that 13.7% consisted of hypothyroidism, 8 (15.7%) presented pulmonary alterations, 6 (11.8%) presented infertility, 1 (2%) presented musculoskeletal alterations and 1 (2%) presented second malignancy.

Eighteen patients (35,3%) received cervical radiotherapy and the chi-squared test demonstrated that, of these, 12 (66.7%) presented a LE, whereas only 6 of the 31 patients (19.4%) who did not receive cervical radiotherapy presented LE ( $P=0.003$ ). It was also possible to observe that 7 of the 18 patients (38.9%) who received radiotherapy presented thyroid alterations as a LE, whereas only 2 of the 31 (6.5%) patients who did not received radiotherapy presented this LE (Fisher's exact test,  $P=0.008$ ). Mean dose of cervical radiotherapy was not different between patients with or without thyroid alteratiосn (t test;  $P=0.656$ ), indicating that the underlying risk factor is whether or not the patient received radiotherapy, regardless of the dose.

Twenty-three of the 51 patients (46%) received mediastinal radiotherapy. Analysis by the chi-squared test demonstrated that, of these, 13 (56.5%) developed a LE, whereas only 5 of the 27 patients (18.5%) who did not receive mediastinal radiotherapy develop a LE ( $P=0.013$ ). According to the Fisher's exact test, 6 of the 23 patients who received mediastinal radiotherapy presented pulmonary alterations,

whereas only 2 of the 27 patients (7.4%) who did not receive mediastinal radiotherapy presented this same alteration ( $P=0.121$ ). The Student's t-test demonstrated that there was no significant association between the dose of mediastinal radiotherapy and pulmonary alterations ( $P=0.762$ ). Eighteen of the 51 patients (35.3%) underwent abdominal radiotherapy. The Fisher's exact test did not demonstrate a statistical significance between abdominal radiotherapy and LE, since none of the patients who received abdominal radiotherapy presented a LE ( $P=0.078$ ). Table 5 demonstrates these relationships more clearly.

With regards to the most frequent chemotherapeutic regimens employed in this cohort, 14 patients (28.6%) were treated with BEACOPP. The Fisher's exact test demonstrated that, of these, 3 patients (21.4%) presented a LE, whereas 13 of the 35 patients (37.1%) who did not receive BEACOPP presented LE ( $P=0.336$ ). Two of the patients treated with BEACOPP (14.3%) presented thyroid alterations and 1 (7.1%) presented musculoskeletal alterations. Pulmonary alterations, second malignancy, infertility and cardiotoxicity were not observed. Twenty-six of the 51 patients (53.1%) received the COPPABV regimen, whereas 23 patients (46.9%) did not. The chi-squared analysis showed that 10 of the 26 patients (38.5%) who received this regimen presented a LE in comparison to 6 of the 23 patients (26.1%) who did not receive COPPABV and presented a LE ( $P=0.537$ ). The patients who received COPPABV and developed LE presented with pulmonary alterations (6; 23.1%), thyroid alterations (5; 19.2%) and infertility (3; 11.5%). Musculoskeletal alterations, second malignancy, and cardiotoxicity were not observed. Seven patients (14.3%) received the ABVD regimen and only 1 patient (14.3%) presented a LE (musculoskeletal alteration), whereas 15 of the 42 (35.7%) patients who did not receive ABVD presented a LE (Fisher's exact test,  $P=0.402$ ). Of the 4 patients (8.2%) who received the ABVPC regimen, only 1 (25%) presented LE (thyroid alteration), whereas 15 of the 45 patients (33.3%) who did not receive this treatment presented LE (Fisher's exact test,  $P=1.0$ ).

With regards to specific medications, 43 of the 51 patients (87.8%) received bleomycin. Of these, 16 patients (37.2%) presented LE. Eight (18.6%) presented thyroid alterations, 7 (16.3%) presented pulmonary alterations, 5 (11.6%) presented infertility, 1 (2.3%) presented second malignancy and 1 (2.3%) presented

musculoskeletal alterations. None of the 6 patients who did not received bleomycin developed LE ( $P=0.159$ ). The association of pulmonary alterations and cumulative doses of bleomycin by body surface area was evaluated by the chi-squared test after separating doses into three categories: 1)  $< 60\text{mg}/\text{m}^2$ , 2)  $60\text{-}80\text{ mg}/\text{m}^2$  and 3)  $> 80\text{ mg}/\text{m}^2$ . No significant association was found ( $P=0.565$ ), however in the first category, 1 of 12 (8.3%) patients developed pulmonary alterations, in category 2, 5 of 23 (21.7%) patients presented pulmonary alterations and in category 3, 1 of 8 (12.5%) patients presented pulmonary alterations. Thirty eight patients (74.5%) received procarbazine. Of these, 16 (42.1%) presented LE, whereas 2 of the 13 patients (15.4%) who did not receive procarbazine developed LE (Fisher's exact test,  $P=0.103$ ). Eight of the patients who developed LE (21.1%) presented with thyroid alterations, 7 (18.4%) presented with pulmonary alterations, 6 (15.8%) presented infertility, 1 (2.6%) presented second malignancy, and 1 (2.6%) presented musculoskeletal alterations. The association of infertility and cumulative doses of procarbazine by body surface area was evaluated by the chi-squared test after separating doses into three categories: 1)  $< 3000\text{mg}/\text{m}^2$ , 2)  $3000\text{-}4000\text{mg}/\text{m}^2$  and 3)  $> 4000\text{mg}/\text{m}^2$ . No significant association was found ( $P=0.480$ ). In the first category, there were no LE. In the second category, 2 of 13 patients (15.4%) presented infertility. A slight increase was observed in the third category, where 3 of 16 patients (18.8%) presented infertility. Considering the use of cyclophosphamide, 40 of the 51 (78.4%) patients were treated with this medication. Of these, 15 (37.5%) presented LE, whereas 3 of the 11 patients (27.3%) who did not receive cyclophosphamide presented LE (Fisher's exact test,  $P=0.726$ ). Of those who presented late effects, 8 (25%) developed thyroid alterations, 7 (17.5%) developed pulmonary alterations, 4 (10%) developed infertility, and 1 (2.5%) developed musculoskeletal alterations.

## Discussion

To our knowledge, this is the first Brazilian study to report data obtained from monitoring HL survivors post-treatment with emphasis on treatment late effects. Most HL patients are cured [3], and many studies have demonstrated that, in the long run, HL survivors are at risk for cardiovascular diseases [14,15], second malignancies [16,17], thyroid [18] and pulmonary alterations [19,20] and a variety of other health



conditions. As a result, follow-up strategies should consider these conditions as well as possible disease recurrence, in order to improve the patient's quality of life and life expectancy.

HL is rare in children below five years of age, being more frequent in pre-adolescents and adolescents. The literature reports that, in developed countries, the peak incidence of the disease occurs at a later age when compared to developing countries, when the peak incidence occurs in patients who are 5-9 years old [21-23]. In this study, median age at diagnosis was 10 years, similar to what has been described by other Brazilian authors [24-26]. The proportion of male to female patients in our cohort is consistent with that of the literature, which reports that HL is more frequent in males [12, 27]. Contrary to what is observed in developing countries, the predominant histological subtype in our cohort was nodular sclerosis, which is more consistent with what is observed in developed countries [22,28]. In 75% of the cases, the first enlarged lymph node is noticed in the cervical region; in the remaining 25%, the first enlarged lymph node is noticed in the axillary or inguinal regions [11,29]. In this cohort, 48% of the patients presented with two distinct regions of lymph node involvement. In general, bone marrow infiltration is present in 3.5-15% of patients diagnosed with HL. Presence of disease in extralymphatic sites is rare and occurs predominantly in the skin, gastrointestinal tract and central nervous system [29]. Our cohort is consistent with these reports, since 14% of patients presented with extralymphatic disease, including bone marrow. The probability of EFS was of 76.4% in 5 years, slightly lower to what is found in protocols utilized in developed countries, where EFS for 5 years is approximately 90% [28,30].

HL survivors are at risk for developing a series of LE which may alter their lifespan and quality of life significantly. These include, but are not limited to second malignancy, infertility and cardiac, pulmonary, endocrine, and renal disease [11]. Consequently, these patients may live for decades with persistent and emerging late effects as a result of their previous cancer treatment, which may be a burden to public health care strategies and to the patient and his family. Our cohort exemplifies this phenomenon, since LE were observed in 18 of 51 patients (35.3%), and ranged from second malignancy (2%), to infertility (11.8%), pulmonary (15.7%), thyroid (17.6%), and musculoskeletal (2%) alterations.

Second malignancy and cardiac disease are the two main contributors for the increase in morbidity and mortality in HL survivors in the long run [7]. In this cohort, none of the patients presented cardiotoxicity, probably as a result of our mean follow up time of only 6.9 years. Radiotherapy-induced cardiotoxicity is usually observed 5-10 years post-treatment, and anthracyclin-induced cardiotoxicity varies with regards to how soon it presents itself [15]. Moreover, one would expect that chemotherapy-induced cardiotoxicity would be infrequent, since there is a very well established limit for doxorubicin cumulative dose in pediatric patients, which should not exceed 300 mg/m<sup>2</sup> [31-33]. In our cohort, the higher cumulative dose of doxorubicin administered to a patient was of 400 mg/m<sup>2</sup>. Another contributing factor to the fact that cardiac alterations were not observed in our cohort is that only the ejection fraction was evaluated, which may not have been sufficient. Only one case of second malignancy (papillary carcinoma of the thyroid) was observed, possibly because the mean follow-up time for this study was of 6.9 years. It has been reported that the risk of presenting with a second malignancy is higher after 10 years post-remission, and remains high until after 40 years post-remission [34,35].

Similar to what has been observed in other studies [19,20], pulmonary alterations were observed in this cohort. With regards to the use of bleomycin, 16,3% of the patients who received this medication presented pulmonary alterations, which is similar 15-46% incidence reported by other authors [20,36]. The relationship between pulmonary toxicity and mediastinal radiotherapy in our cohort was significant, with 26% of the patients presenting this LE and in accordance with a prospective study by Horning and collaborators which showed that mediastinal radiotherapy was the only treatment variable which correlated positively and significantly with a decline in pulmonary function [37].

Also in our cohort, 17,6% of the patients demonstrated thyroid alterations, and of these 77,8% received cervical radiotherapy. Constine and collaborators observed thyroid alterations in 17% of children who received cervical radiotherapy of less than 26 Gy and in 78% of children who received cervical radiotherapy of more than 26 Gy [38]. However, there was no significant difference with regards to radiotherapeutic dose in our cohort.

COPPABV, BEACOPP, and ABVD were the most utilized chemotherapeutic

regimens in this cohort (53.1%, 28.6% and 18.3%, respectively). The incidence of LE in patients who received COPPABV was 38.5%, followed by 21.4% in those who received BEACOPP and 18.3% in those who received ABVD. Ng and collaborators, who evaluated patients treated with the ABVD regimen, reported 19 deaths, 12 of which were due to disease progression, 4 which were due to pulmonary toxicity, 1 which was due to secondary leukemia, 1 which was due to cardiac disease and 1 due to other causes [39]. Another study by Sieniawski and collaborators evaluated the BEACOPP regimen and found that 89% of patients treated with this regimen developed azoospermia and dyspermia, and harbored a significant risk for sterility [40].

In our cohort, 5-yr OS and EFS, when related to the COPPABV, BEACOPP, and ABVD regimens was of 92.3% and 76.3%; 92.9% and 77.9%; and 100% and 85.7%, respectively. A study by Viviani and collaborators compared the ABVD regimen with the BEACOPP regimen in patients with advanced stage HL. It was concluded that these treatment strategies yielded similar OS in the long run [41]. This contradicts the HD 9 study findings of Engert and collaborators, who report that the BEACOPP regimen is superior to the COPP/ABVD regimen when evaluating OS [42,43]. Recently efforts have been made to reduce HL treatment intensity, reducing the amount of chemotherapy [44-45], dose [45], or radiation fields [46].

Given the high OS rates observed in HL, it is possible to observe the late effects which are commonly associated with therapeutics. Nevertheless, efforts to reduce these long term effects are still warranted and depend heavily on multidisciplinary efforts and on maintaining an active patient-doctor relationship, with established follow-up times. These follow-up appointments should occur annually and include a complete medical exam, with special attention to specific signs and symptoms such as those reported in 2011 by Thompson and collaborators, who also took into consideration individual risk factors for each patient [47].

Unfortunately, the acceptance of this follow-up strategy encounters several barriers; annual check-ups, for example, require investments in time and other resources. Moreover, HL survivors, when adults, are usually unaware of the possible LE and their respective signs and symptoms. Khimani and collaborators, in 2013, observed a significant association between the development of cardiopulmonary

complications and a decline in quality of life and energy levels, which corroborates the necessity of new efforts to reduce treatment intensity and/or manage LE more efficiently.

## **Conclusion**

Treatment strategies for HL are necessary and have evolved to the point of offering a 5-yr event-free survival of nearly 90%. However, treatment late effects still pose a problem to these patients and to public health care systems. Once these late effects have been identified, it is important to investigate how current therapies can be better adapted to possibly reduce long term effects. It has been reported by us and others that treatment LE are still quite persistent in patients treated for HL. Medical assistance, adequate physician training, and prevention strategies are only a few of the efforts that should be undertaken in order to reduce the impact of treatment LE in life expectancy and quality of life. Nevertheless, there is still limited information regarding what factors should be taken into consideration during follow up appointments. For this reason, it is of great importance to evaluate the information collected during check ups in order to obtain demographic information, prevalence and incidence of treatment late effects. These indicators are useful for evaluating treatment success, as well as for developing improvements in patient management.

## References

1. Ferreira JM, et al. Lymphoma subtype incidence rates in children and adolescents: first report from Brazil. *Cancer Epidemiol* 2012 Aug; 36 (4): 221-226.
2. B. de Camargo, Oliveira MS, Rebelo MS, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer* 2010; 126 (3):715-20.
3. Wolden SL, Chen L, Kelly KM, et al. Long-Term Results of CCG 5942: A Randomized Comparison of Chemotherapy With and Without Radiotherapy for Children With Hodgkin's Lymphoma--A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012 Sep; 30 (26): 3174-80.
4. Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012 Aug; 59(7): 1259-1265.
5. Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, et al. Final results of a prospective clinical trial with Vam Pand low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007; 25:332–337.
6. Ruhl U, Albrecht M, Dieckmann K, et al. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: An interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1209–1218.
7. Ng AK Late complications after treatment for Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2008 Jul; 3 (3): 119-25.
8. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007; 297: 2705–2715

9. Hewitt M, Weiner SL, Simone JV, et al. Childhood cancer survivorship: Improving care and quality of life. Washington, DC: National Academies Press; 2003.
10. Carbone PP, Kaplan HS, Mussof K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31 (11): 1860-1861.
11. Metzger M, et al. Hodgkin's Disease. In: Pizzo PA; Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6<sup>a</sup> ed. New York. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 638-662.
12. Stiller CA. What causes Hodgkin's disease in children? *Eur J Cancer* 1998; 34:523-528.
13. Gobbi PG, Andrés JM et al. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2013; 85:216–237.
14. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004; 22:3139-3148.
15. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 109:1878-1886.
16. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:4386–4394.
17. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1489-1497.

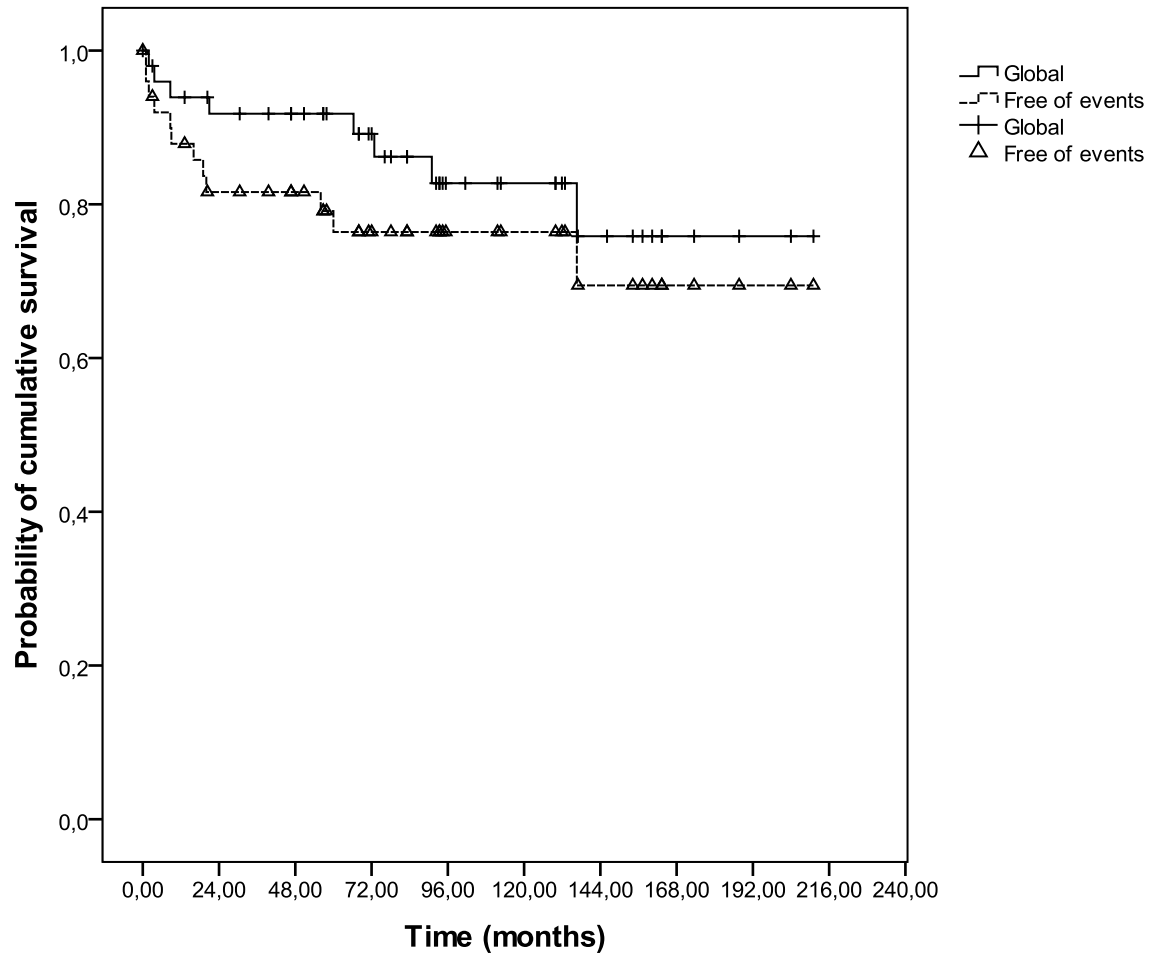
18. Demirkaya M, Sevinir B, Salam H, et al. Thyroid Functions in Long-Term Survivors of Pediatric Hodgkin's Lymphoma Treated with Chemotherapy and Radiotherapy. *J Clin Res Ped Endo* 2011; 3 (2):89-94.
19. Khimani N, et al. Influence of new late effects on quality of life over time in Hodgkin lymphoma Survivors: a longitudinal survey study. *Ann Oncol* 2013; 24: 226–230.
20. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23 (30):7614-7620.
21. Lobo-Sanahuja F, García I, Barrantes JC, et al. Pediatric Hodgkin's Disease in Costa Rica: Twelve years' experience of primary treatment by chemotherapy alone, without staging laparotomy. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22:398-40.
22. Hesseling PB, Wessels G, Van Jaarsveld D, et al. Hodgkin's disease in children in South Africa: epidemiological characteristics, morbidity and long term outcome. *Ann Trop Paediatr* 1997; 17: 367-373.
23. Buyukpamuku M, Athan L, Caglar M, et al. Hodgkin's disease in Turkish children: clinical characteristics and treatment results of 210 patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16:119-129.
24. Bittencourt AL, Mendonça N, Carvalho EG, et al. Doença de Hodgkin infantil na Bahia, Brasil. Avaliação de 43 casos. *J pediatr. (Rio J.)* 1987; 62:187-191.
25. Faria SL, Vassalo J, Cosset JM, et al. Hodgkin's Disease in Campinas, Brazil. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26: 11-13.

26. Oliveira BM, Vianna MB, Cunha KCCMS. Linfoma de Hodgkin na infância: experiência de 16 anos em uma única. *J. pediatr. (Rio J.)*. 2000; 76(4): 281-286.
27. Ribeiro KCB, Camargo B, Torloni H. ed. Registro Hospitalar de Cancer Pediátrico 1988 & 1994. [Monografias do Registro Hospitalar do Câncer, 2] São Paulo: Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A.C. Camargo; 1999.
28. Kennedy BJ, Fremgen AM, Menck RR. The national cancer data base report on Hodgkin's disease for 1985-1989 and 1990-1994. *Cancer* 1998; 83:1041-7.
29. Bendit I. Doença de Hodgkin na Infância. In: Guimarães, RRQ. Manual de Oncologia. 3. ed. São Paulo. BBS Editora; 2008. P1619-1625.
30. Hudson MM, Donaldson SS. Treatment of Pediatric Hodgkin's Lymphoma. *Semin Hematol* 1999; 36:313-23.
31. Godoy LY, Fukushige J, Igarashi H, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with malignancies. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39:188-193
32. Kremer LCM, van der Pal HJH, Offringa M, et al: Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: A systematic review. *Ann Oncol* 2002;13:819-829.
33. Van Dalen EC, Van Der PHJ, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer* 2006; 42 (18): 3191–3198.
34. Metayer C, Lynch CF, Clarke EA, et al. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2435–2443.



35. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:618–629.
36. Ngeow J, Tan IB, Kanesvaran R, et al. Prognostic impact of bleomycin-induced pneumonitis on the outcome of Hodgkin's lymphoma. *Annals Of Hematology* 2011; 90 (1): 67-72.
37. Horning SJ, Adnikari A, Rizk N, et al. Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. *J Clin Oncol* 1994 Feb; 12 (2): 297-305.
38. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1984; 53:878-883.
39. Ng AK, Bernardo MP, Silver B, et al. Treatment outcome and pulmonary toxicity of ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2002 october; 54(2):298.
40. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2008 Jan; 111: 71–76.
41. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma when high-dose salvage is planned. *The New England Journal of Medicine* 2011; 365(3): 203-212.
42. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009;27:4548-4554.

43. Stephen M A. Hodgkin lymphoma: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* 2012; 87 (12): 1096-1103.
44. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357(19):1916–1927.
45. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363(7):640–652.
46. Paumier A, Ghalibafian M, Beaudre A, et al. Involved-node radiotherapy and modern radiation treatment techniques in patients with Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 80(1):199–205.
47. Thompson CA, Mauck K, Hoyer R et al. Care of the adult Hodgkin lymphoma survivor. *The American Journal of Medicine* 2011; 124: 1106-1112

**Figure 1. Overall survival and event-free survival in 5 and 10 years**

**Table 1. Patient characteristics in the study cohort**

	<b>Median</b>	<b>Range</b>
Age at diagnosis (years)	10	P25= 6 P75= 12
Time lapsed between symptom onset and diagnosis (days)	85	P25= 41 P75= 180
Follow up time (years)	6.9	P25= 4.2 P75= 11
Gender		
Male	41 (80.3%)	
Female	10 (19.6%)	
Histological subtype		
Nodular sclerosis	26 (56.5%)	
Mixed cellularity	13 (28.2%)	
Lymphocyte-rich	1 (2.1%)	
Nodular lymphocyte predominant	6 (13%)	
Staging		
Early staging	21 (41%)	
Intermediate staging	14 (27.4)	
Advanced staging	16 (31.3%)	
Complete remission post first line treatment	45 (91.7%)	
Recurrence	8 (17%)	

**Table 2. First line chemotherapy, radiotherapy and bone marrow transplant performed in the study cohort**

<b>Chemotherapeutic regimen</b>	<b>n (%)</b>	<b>Radiotherapy</b>	<b>n (%)</b>	<b>Bone marrow transplant</b>	<b>n (%)</b>
COPP/ABV	26 (53.1%)	Cervical	18 (35,3%)	Autologous transplant	7 (13.7%)
BEACOPP	14 (28.6%)	Mediastinal	23 (46%)	Allogenic transplant	1 (2%)
ABVD	9 (18.3%)	Abdominal	18 (35.3%)		
ABVEPC	4 (8.1%)				
MOPPABV	2 (4%)				
DECA	1 (2%)				
STANFORV	1 (2%)				
ABVPC	1 (2%)				
OUTRO	1 (2%)				

**Table 3. Association between overall survival and event-free survival with staging, histological subtype, and B symptoms**

	Overall survival in 5 yrs	Overall survival in 10 yrs	P	Event-free survival in 5 yrs	Event-free survival in 10 yrs	P
Early staging	95.2%	88.4%	0.44	80.7%	80.7%	0.64
Intermediate staging	85.7%	73.5%	0.44	70.7%	70.7%	0.64
Advanced staging	92.9%	82.5%	0,44	76.2	76.2	0.64
Nodular sclerosis Subtype	85.7%	74.1%	0.08	68.3%	68.3%	0.13
Mixed cellularity subtype	100%	100%	0,08	92.3%	92.3%	0.13
Lymphocyte-depletion subtype	----	-----	----	-----	----	----
Lymphocyte-rich subtype	100%	0%	0.08	0%	0%	0.13
Nodular lymphocyte predominant subtype	100%	100%	0,08	83.3%	83.3%	0.13
Presence of B symptoms	93.8%	85.9%	0.64	71.6%	71.6%	0.92
Absence of B symptoms	90.4%	80.8%	0.64	77.9%	77.9%	0.92

**Table 4. Association between late effects and most common chemotherapeutic regimens employed in the study cohort**

	Late effect n (%)		Late effect n (%)	P
Received BEACOPP Thyroid alterations Musculoskeletal Alterations	3/14 (21.4%) 2 (14.3%) 1 (7.1%)	Did not receive BEACOPP	13/35 (37.1%)	0.33
Received COPPABV Pulmonary alterations Thyroid alterations Infertility	10/26 (38.5%) 6 (23.1%) 5 (19.2%) 3 (11.5%)	Did not receive COPPABV	6/23 (26.1%)	0.53
Received ABVD Musculoskeletal Alterations	1/7 (14.3%) 1 (14.3%)	Did not receive ABVD	15/42 (35.7%)	0.40
Received ABVPC Thyroid alterations	1/4 (25%) 1 (25%)	Did not receive ABVPC	15/45 (33.3%)	1.0

**Table 5. Association between late effects and radiotherapy**

	<b>n (%)</b>		<b>n (%)</b>	<b>P</b>
Patients submitted to radiotherapy	30 (58.8%)	Patients not submitted to radiotherapy	21 (41.2%)	
Late effects	13 (43.3%)	Late effects	5 (23.8%)	0.255
Cervical radiotherapy	18(36.7%)	No cervical radiotherapy	31 (64.7%)	
Late effect	12 (66.7%)	Late effect	6(19.4%)	0.003
Thyroid alterations	7(38.9%)	Thyroid alterations	2 (6.5%)	0.008
Mediastinal radiotherapy	23 (46%)	No mediastinal radiotherapy	27 (54%)	
Late effect	13 (56.5%)	Late effect	5 (18.5%)	0.013
Pulmonary alterations	6 (26.1%)	Pulmonary alterations	2 (7.4%)	0.121



## 6. Considerações finais

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma doença que atinge tipicamente crianças e adultos jovens, sendo raro em crianças com idade inferior a cinco anos e mais frequente em adolescentes e pré-adolescentes. A literatura demonstra que, nos países desenvolvidos, o pico de incidência da doença ocorre mais tardiamente do que nos países sub-desenvolvidos, onde o pico situa-se entre 5-9 anos (Lobo *et al.*, 1994, Hesseling *et al.*, 1997 e Buyukpamuku *et al.*, 1999). Neste estudo, a mediana da idade ao diagnóstico foi 10 anos, similar à descrita por autores brasileiros (Bittencourt *et al.*, 1987, Farias *et al.*, 1996 e Oliveira *et al.*, 2000).

As estatísticas mostram que a sobrevida para crianças com LH em 2012 alcançaram níveis superiores a 70%, se precocemente diagnosticadas e adequadamente tratadas em centros de referências (INCA, 2012). Em estudo de Wolden e colaboradores, em 2012, foi demonstrado que cerca de 95% das crianças e jovens em estágio inicial de LH e 85% de pacientes com doença avançada são curadas com quimioterapia e radioterapia. Nossa coorte demonstrou níveis similares a estes, onde a sobrevida global foi de 91,8% em 5 anos e 82,7% em 10 anos, e a sobrevida livre de eventos (SLE) em 5 e 10 anos foram de 76,4% e 76,4%, respectivamente.

Conseqüentemente, estes pacientes podem viver por décadas com efeitos tardios persistentes e emergentes da doença e do seu tratamento. Estes sobreviventes têm risco aumentado para vários tipos de doenças, dentre elas, segunda neoplasia, doença cardíaca, pulmonar, endócrina, renal e infertilidade (Metzger *et al.*, 2011). Fato semelhante foi evidenciado em nossa análise, onde ETs foram observados em dezoito (35,3%) dos 51 pacientes, sendo 0 (0%) cardiotoxicidade, 1 (2%) alteração musculoesquelética, 1 (2%) segunda neoplasia, 6 (11,8%) infertilidade, 8 (15,7%) alteração pulmonar, 9 (17,6%) alteração da tireóide.

Recentemente os esforços têm focado na redução da intensidade do tratamento do LH, diminuindo a quantidade da quimioterapia (Ferme *et al.*, 2007 e Engert *et al.*, 2010), a dose (Engert *et al.*, 2010) ou os campos da radioterapia (Paumier *et al.*, 2010).

Em virtude do sabido risco de desenvolvimento de ET, consideramos de suma importância esforços para desenvolvimento de regimes de tratamento para reduzir ainda mais os efeitos a longo prazo provenientes do mesmo, levando em consideração a toxicidade tardia, os altos índices de sobrevida e também a assistência médica para pacientes pós-tratamento de LH. Este acompanhamento deveria incluir um exame físico anual, com rigorosa atenção para estes riscos. Infelizmente, a aceitação desta estratégia de follow-up possui várias barreiras; dentre elas, a vigilância ao longo da vida exige compromisso e recursos substanciais; os adultos, sobreviventes do câncer infantil, geralmente, não têm conhecimento adequado sobre os ET.

É essencial que todos os médicos que avaliam estes pacientes estejam cientes de seus riscos especiais, sendo importante a criação de um mecanismo de transição dos pacientes pós-tratamento oncológico para que possam ter os ET diagnosticados e tratados em tempo hábil, possibilitando, assim, que os sobreviventes tenham uma boa qualidade de vida; por exemplo, em 2011 Thompson e colaboradores publicaram estudo com orientações de cuidado dos pacientes sobreviventes do LH, levando em consideração os riscos individuais dos pacientes (Thompson et al, 2011)

Em suma, consideramos de grande importância avaliar os dados de seguimento dos pacientes tratados no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), para que se tenha o conhecimento demográfico, de prevalência e incidência dos efeitos tardios causados pelo tratamento utilizado. Desta forma, é possível verificar o desempenho da terapêutica ao longo dos anos e gerar melhorias no tratamento e no seguimento dos pacientes.

## **7. ANEXOS**

### **7.1. ANEXO 1 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**

#### **FICHA CADASTRAL DOS PACIENTES TRATADOS COM PRIMEIRA LINHA TERAPÊUTICA PARA LINFOMA DE HODGKIN NO SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE NO PERÍODO DE 1995 À 2012**

**Número:**

#### **DADOS GERAIS:**

Nome:

Prontuário:

Idade:

Sexo:

Raça:

Estado civil

Profissão:

#### **SINTOMAS:**

Tempo de evolução:

Sintomas B:

Emagrecimento:

Sudorese noturna:

Febre:

Outros:

#### **EXAME FÍSICO:**

Peso:

Estatura:

Estado geral:

Linfonodos palpáveis:

Hepatomegalia:

Esplenomegalia:

Outras alterações:

#### **ANTECEDENTES:**

História patológica pregressa:

História familiar:

### **EXAMES AO DIAGNÓSTICO - DATA=**

#### **LABORATORIAIS**

Hemoglobina:

Leucócitos:

Segmentados:

Linfócitos:

Monócitos:

Eosinófilos:

Plaquetas:

Ureia:

Creatinina:

Acido úrico:

LDH:

Ferritina:

TGO:

TGP:

Fosfatase alcalina:

VHS:

EQU:

#### **Sorologias:**

EBV:

Toxoplasmose:

HIV:

Outros:

#### **EXAMES DE IMAGEM**

Rx de tórax:

Ecografia de abdômen:

Ecografia da região acometida:

Tomografia de tórax:

Tomografia de crânio:

Tomografia do local acometido:

Cintilografia com gálio:

Outros:

### **PATOLOGIA**

Anatomopatológico:

Imunohistoquímica:

AMO

BMO

### **ESTADIAMENTO**

### **QUIMIOTERAPIA**

PROTOCOLO:

Ciclo1:

Medicamentos:

Ciclo 2

Medicamentos:

Ciclo 3

Medicamentos:

Ciclo4

Medicamentos:

Ciclo5

Medicamentos:

Ciclo6

Medicamentos:

Outros Ciclos:

### **DOSES CUMULATIVAS**

Medicamentos e valores

### **RADIOTERAPIA**

Campo:

Dose:

### **TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MEDULA ÓSSEA**

Data:

**OBSERVAÇÕES:**

**DATA DO FINAL DO TRATAMENTO****RECIDIVA**

Data:

Local

Tratamento:

**DATA DA ÚLTIMA CONSULTA AMBULATORIAL****ÓBITO**

Data:

Causa:

**EXAMES DO FINAL DE TRATAMENTO**

Sintomas e alteração de exame físico

Sim e qual

Não

Hemograma

Data e resultado

EQU

Data e resultado

Ecocardiograma

Data e resultado

Provas de função Pulmonar (Data e resultado)

Espirometria com BD:

Volumes e capacidade pulmonares:

Difusão pulmonar:

Resistência das vias aéreas:

Bioquímica: data e resultado

LDH

TGO

TGP

BT e frações

Ureia

Creatinina

Fosfatase alcalina

TSH

T4 livre

Sorologias:

Anti HIV

EBV

Espermograma

Exames de imagem

RX tórax:

Ecografia do local acometido:

Tomografia computadorizada do local acometido:

Cintilografia com gálio:

Segunda neoplasia: AP E DATA

## **EXAMES DE FOLLOW**

### **FOLLOW 1; +- 1 ANO**

Hemograma:

Data e resultado:

EQU

Data e resultado:

Ecocardiograma

Data e resultado:

Avaliação de função pulmonar: data e resultado

Espirometria com BD:

Volumes e capacidade pulmonares:

Difusão pulmonar:

Resistência das vias aéreas:

Bioquímica:

LDH

TGO

TGP

BT e frações

Ureia

Creatinina

Fosfatase alcalina

TSH

T4 livre

Sorologias:

Anti HIV

EBV

Espermograma:

Exames de imagem:

RX tórax

Ecografia de abdome

Ecografia ou tomografia do local acometido

Cintilografia com gálio

Segunda neoplasia: AP E DATA



**EXAMES DE FOLLOW  
FOLLOW 2; +- 2 ANO**

Hemograma

Data e resultado

EQU

Data e resultado

Ecocardiograma

Data e resultado

Avaliação de função pulmonar: data e resultado

Espirometria com BD

Volumes e capacidade pulmonares

Difusão pulmonar

Resistência das vias aéreas

Bioquímica:

LDH

TGO

TGP

BT e frações

Ureia

Creatinina

Fosfatase alcalina

TSH

T4 livre

Sorologias:

Anti HIV

EBV

Espermograma

Exames de imagem:

RX tórax

Ecografia de abdome

Ecografia e/ou tomografia do local acometido

Cintilografia com gálio

Segunda neoplasia: AP E DATA

## **EXAMES DE FOLLOW**

### **FOLLOW 3: +- 5 ANO**

Hemograma

Data e resultado

EQU

Data e resultado

Ecocardiograma

Data e resultado

Avaliação de função pulmonar data e resultado

Espirometria com BD

Volumes e capacidade pulmonares

Difusão pulmonar

Resistência das vias aéreas.

Bioquímica:

LDH

TGO

TGP

BT e frações

Ureia

Creatinina

Fosfatase alcalina

TSH

T4 livre

Sorologias:

Anti HIV

EBV

Espermograma

Exames de imagem:

RX tórax

Ecografia de abdome

Ecografia e ou tomografia do local acometido

Cintilografia com gálio

Segunda neoplasia: AP E DATA

## **EXAMES DE FOLLOW**

### **FOLLOW 4: +- 10ANO**

Hemograma

Data e resultado

EQU

Data e resultado

Ecocardiograma

Data e resultado

Avaliação de função pulmonar data e resultado

Espirometria com BD

Volumes e capacidade pulmonares

Difusão pulmonar

Resistência das vias aéreas

Bioquímica:

LDH

TGO

TGP

BT e frações

Ureia

Creatinina

Fosfatase alcalina

TSH

T4 livre

Sorologias:

Anti HIV

EBV

Espermograma

Exames de imagem:

RX tórax

Ecografia de abdome

Ecografia e ou tomografia do local acometido

Cintilografia com gálio

Segunda neoplasia: AP E DATA

**EFEITOS TARDIOS OBSERVADOS (descrever)**

1. Cardiotoxicidade
2. Alteração pulmonar
3. Alteração renal
4. Alteração tireóide
  - 4.1 Hipotireoidismo
5. Alteração musculo-esquelética
6. Infertilidade

