



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Frequência de segundas neoplasias após o tratamento para
linfoma de Hodgkin: um estudo descritivo e revisão de
literatura**

Bianca Vargas Fernandes

Salvador – Bahia
Agosto, 2013

Ficha catalográfica

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Fernandes, Bianca Vargas

F586 Frequência de segundas neoplasias após o tratamento para infoma de Hodgkin: um estudo descritivo e revisão de literatura / Bianca Vargas Fernandes. Salvador: 2013.

viii; 23 fls. : il.

Orientador: Prof. Dr. Murilo Pedreira Neves Júnior.
Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Doença de Hodgkin - Complicações 2. Doença de Hodgkin - Tratamento 3. Segunda neoplasia primária. I. Neves Júnior, Murilo Pedreira II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 616-006.6



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Frequência de segundas neoplasias após o tratamento para linfoma de Hodgkin: um estudo descritivo e revisão de literatura

Bianca Vargas Fernandes

Professor orientador: **Murilo Neves**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

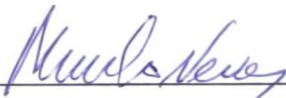
Salvador – Bahia
Junho, 2013

Monografia: *Frequência de segundas neoplasias após o tratamento para linfoma de Hodgkin: um estudo descritivo e revisão de literatura*, de **Bianca Vargas Fernandes**.


Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Júnior**.

COMISSÃO REVISORA

- **Murilo Pedreira Neves Júnior** (Presidente), Professor Adjunto I do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____  _____

- **Ana Angélica Martins da Trindade**, Professora Assistente I do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____  _____

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013.

*A única coisa que existe entre você e o seu sonho é o seu medo.
(Roger Stankewski)*

A meus pais, Alex e Jane, pelo
incontestável amor.

EQUIPE

- Bianca Vargas Fernandes, estudante da graduação de medicina da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia; Correio-e: biancavargas@outlook.com.br;
- Murilo Pedreira Neves Júnior, especialista em Anatomia Patológica pela Universidade Federal da Bahia e pela Sociedade Brasileira de Patologia, mestre em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal da Bahia. Professor de Medicina Adjunto I da Universidade Federal da Bahia.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Murilo Neves**, pela compreensão e disponibilidade.
- ◆ A todos os **familiares e amigos** que compreenderam os momentos de ausência em função da conclusão deste trabalho.
- ◆ Aos **colegas** que me ofereceram apoio e atenção, mesmo com suas próprias monografias também em andamento.
- ◆ Ao professor **José Tavares-Neto** por sua constante e dedicada busca pela melhoria da formação médica em nossa Bicentenária Faculdade de Medicina da Bahia e por toda a orientação e disponibilidade no caminho que percorremos até a finalização de nossas monografias.

ÍNDICE

ÍNDICE DE QUADROS E FIGURAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1. O tratamento para o câncer e seus efeitos adversos tardios	5
III.2. O tratamento do linfoma de Hodgkin	6
III.3. Efeitos adversos do tratamento do linfoma de Hodgkin	7
IV. METODOLOGIA	9
V. RESULTADOS	11
VI. DISCUSSÃO	14
VII. CONCLUSÕES	17
VIII. SUMMARY	18
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS, QUADROS E TABELAS

FLUXOGRAMAS

FLUXOGRAMA I. Seleção de artigos do PubMed	11
---	----

QUADROS

QUADRO I. Classificação de Ann Arbor para linfoma de Hodgkin com as modificações de Cotswolds	6
QUADRO II. Opções de regimes terapêuticos para o linfoma de Hodgkin de acordo com o estadiamento pela classificação de Ann Arbor.	7

TABELAS

TABELA I. Número de pacientes estudados e quantidade de neoplasias encontradas por autor	12
TABELA II. Distribuição das segundas neoplasias por tipo segundo cada autor.	12

I. RESUMO

Introdução: O tratamento para o linfoma de Hodgkin vem se aprimorando ao longo das décadas com o surgimento de novas modalidades terapêuticas que procuram, além de aumentar as taxas de cura, diminuir a ocorrência de complicações tardias relacionadas à terapia. Entretanto, diversos efeitos adversos ainda acometem os pacientes tratados, sendo um dos principais deles o surgimento de segundas neoplasias primárias. **Objetivo:** Descrever a frequência de segundas neoplasias primárias após o tratamento do linfoma de Hodgkin. **Metodologia:** Foi realizada revisão da literatura incluindo estudos de coorte publicados nos últimos 15 anos e que quantificassem o surgimento de segundas neoplasias após o tratamento do linfoma de Hodgkin. Os dados obtidos foram reunidos e analisados. **Resultados:** Foram encontrados 12 artigos que atendessem aos critérios de inclusão preestabelecidos. Os artigos mostraram acometimento de 1,61% a 10,93% dos pacientes estudados por segundas malignidades. Cinco estudos mostraram predomínio de segundas neoplasias sólidas em relação às leucemias/síndromes mielodisplásicas e linfomas. **Discussão e conclusões:** A literatura vem destacando a importância da frequência com que ocorrem segundas neoplasias primárias em pacientes tratados para linfoma de Hodgkin, e isso pode ser percebido nos artigos revisados. A alta frequência de neoplasias sólidas é perceptível, mas deve-se lembrar que diversos fatores não avaliados neste estudo também interferem no padrão de surgimento das malignidades, como hábitos de vida, idade e genética. A grande variedade de modalidades terapêuticas também interfere nesse padrão, constituindo fator importante na determinação do tipo de neoplasia que poderá surgir após o tratamento.

Palavras chave: 1.Doença de Hodgkin; 2.Doença de Hodgkin complicações; 3. Doença de Hodgkin tratamento; 4.Segunda neoplasia primária

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Descrever a frequência de segundas neoplasias primárias após o tratamento do linfoma de Hodgkin.

SECUNDÁRIO

1. Descrever quais os tipos de segundas neoplasias surgidas após o tratamento.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Avanços ocorridos na detecção precoce e tratamento de neoplasias malignas nas últimas décadas vêm exercendo notável influência na sobrevivência dos pacientes com câncer: tais indivíduos não só estão vivendo mais, como também estão se curando mais¹. Neste grupo podemos incluir aqueles acometidos e tratados para o linfoma de Hodgkin (ou doença de Hodgkin), uma neoplasia linfóide de células B que ocorre predominantemente em adultos jovens e atualmente apresenta excelente resposta ao tratamento, sendo um dos cânceres mais curáveis^{2,3} – sua taxa de cura chega a aproximadamente 75% no mundo⁴. Desde a introdução da radioterapia de campo estendido na década de 1950, o tratamento do linfoma de Hodgkin vem evoluindo, o que possibilitou um aumento nas taxas de cura que foi acompanhado pela extensão do tempo de vida dos pacientes⁵. Entretanto, apesar do maior potencial de cura alcançado, as terapias continuam levando a eventos adversos de grande importância, incluindo o aparecimento de segundas neoplasias primárias – que podem ser definidas como um crescimento anormal de tecido que se segue a uma neoplasia prévia, mas não é metástase desta. Esse fato associado à preferência do linfoma de Hodgkin pelos adultos jovens fez surgir a necessidade de estudos voltados para o acompanhamento dos efeitos a curto e longo prazo das terapias.

III.1. O tratamento para o câncer e seus efeitos adversos tardios

Diversos estudos que acompanharam pacientes que receberam tratamento para câncer vêm notificando a ocorrência de numerosos efeitos tardios indesejados, como doenças cardiovasculares, disfunção pulmonar e endocrinopatias¹. Dentre eles está o aparecimento de uma segunda neoplasia primária. A incidência dessas malignidades vem aumentando e isso pode ser atribuído não só aos efeitos tardios da terapia, mas também ao estilo de vida (como uso de álcool ou tabaco), determinantes intrínsecos ao indivíduo, exposição ambiental e a combinação de todos esses efeitos¹. Não se exclui ainda a possibilidade de que o aumentado número de segundas neoplasias detectadas atualmente seja fruto de um acompanhamento mais atento por conta dos profissionais de saúde¹.

III.2. O tratamento do linfoma de Hodgkin

A escolha e o planejamento do tratamento para o linfoma de Hodgkin são guiados pelo seu estadiamento clínico através da classificação de Ann Arbor⁴ (Quadro I).

Quadro I. Classificação de Ann Arbor para linfoma de Hodgkin com as modificações de Cotswolds.

Estádio I – Acometimento de uma região ganglionar ou estrutura linfoide (baço, timo ou anel de Waldeyer).
Estádio II – Acometimento de mais de duas regiões ganglionares do mesmo lado do diafragma.
Estádio III – Acometimento ganglionar em ambos os lados do diafragma. Pode ser subdividido em: III.1 – Gânglios no hilo esplênico, celíaco ou portais III.2 – Gânglios para-aórticos, ilíacos ou mesentéricos
Estádio IV – Acometimento extraganglionar, além de E.
Características modificadoras: B – Presença de sintomas B (febre, sudorese noturna e perda ponderal maior que 10% do peso corporal nos últimos 6 meses). A – Sem sintomas B. X – Doença volumosa (massa mediastinal com uma largura máxima igual ou maior que um terço do diâmetro interno transversal do tórax a nível do espaço intervertebral entre T5 e T6 ou maior que 10 cm). E – Extensão extranodal por contiguidade que pode ser englobada pelo mesmo campo de radiação que é adequado para a doença nodal do mesmo sítio anatômico. Sendo o acometimento extranodal mais intenso, classifica-se como estágio IV.

Fonte: adaptada de MAUCH (2011)⁴

O Quadro II mostra de maneira resumida as opções de tratamento mais utilizadas atualmente de acordo com o estágio da doença. A escolha do regime a ser utilizado deve levar em consideração também as taxas de resposta, taxas de recidiva, preferência do paciente e toxicidade.

Ainda existe um importante dilema em torno do balanço entre a efetividade do tratamento e a sua toxicidade⁶, e a necessidade de um equilíbrio entre esses dois fatores tem encorajado perspectivas a longo prazo.³ Diversos estudos têm sido feitos com diferentes modalidades de terapia, que variam entre si basicamente quanto ao tipo de droga da quimioterapia e sua quantidade de ciclos,

e quanto à intensidade da radiação utilizada na radioterapia, além da sua aplicação apenas em campos envolvidos ou irradiação nodal subtotal⁶.

Quadro II. Opções de regimes terapêuticos para o linfoma de Hodgkin de acordo com o estadiamento pela classificação de Ann Arbor.

Estádio	Regimes terapêuticos
I e II	<ul style="list-style-type: none"> • ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) por 3 a 4 ciclos, seguido por radioterapia de campo envolvido com irradiação de 30 a 36 Gy • ABVD por 2 ciclos, seguido por radioterapia de campo envolvido com irradiação de 20 Gy • ABVD por 4 a 6 ciclos sem radioterapia
III e IV	<ul style="list-style-type: none"> • ABVD sem radioterapia • BEACOPP escalonado (doxorubicina, bleomicina, vincristina, ciclofosfamida, procarbазina, etoposide, prednisona), geralmente seguido por radioterapia • Stanford V (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, vincristina, mecloretamina, etoposide, prednisona), seguido sempre de radioterapia

Fonte: informações extraídas de MAUCH (1989)⁴

Um dos primeiros protocolos de tratamento utilizados foi o MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbазina e prednisona). Este foi sendo gradualmente substituído e hoje predomina o uso daqueles citados no Quadro II.

Para os pacientes que sofrem recidiva do linfoma, é acrescentada a opção do transplante autólogo de células hematopoiéticas associado a quimioterapia de altas doses, podendo ser acompanhado de radioterapia ou não. A escolha da modalidade aqui será feita com base em fatores prognósticos⁷.

III.3. Efeitos adversos do tratamento do linfoma de Hodgkin

As consequências negativas mais conhecidas do tratamento do linfoma de Hodgkin podem ser tanto neoplásicas quanto não neoplásicas. Entre as não neoplásicas destacam-se doenças

cardiovasculares, doença aterosclerótica não coronariana, toxicidade pulmonar e disfunções endócrinas que incluem hipotireoidismo e infertilidade. Entre as neoplásicas, as mais frequentes são leucemia, linfomas não-Hodgkin e tumores sólidos – estes representados principalmente pelos cânceres de mama, pulmão e trato gastrointestinal⁵.

O linfoma de Hodgkin é a principal causa de morte dos seus pacientes nos primeiros 15 anos após o tratamento. Entretanto, ainda nesses anos iniciais, a mortalidade por efeitos adversos como segundas neoplasias e fatores cardiovasculares não é desprezível. Nesse período são marcadas as ocorrências de leucemias agudas e mielodisplasias⁸. Passados 15 anos da interferência terapêutica, a maioria dos pacientes já se encontra curada do linfoma, porém a mortalidade nesse grupo ainda continua alta devido principalmente à ocorrência de segundas neoplasias sólidas⁶.

Um trabalho que acompanhou 1.080 pacientes tratados para linfoma de Hodgkin em estágio IA a IIB em um tempo mediano de 12 anos⁹ mostrou que apenas um terço de todas as mortes entre os participantes do estudo foi causado por essa primeira neoplasia, sendo os outros dois terços ligados principalmente a segundos cânceres e eventos cardíacos. A predominância de outras causas de morte que não o linfoma de Hodgkin após variáveis anos de tratamento também foi encontrada em outros estudos^{10, 11}.

Acredita-se que a ocorrência das segundas neoplasias é dependente de alguns fatores como a idade do paciente no momento do tratamento, a duração do tratamento e a modalidade terapêutica de escolha - quimioterapia, radioterapia (dos campos envolvidos ou de campo estendido) ou terapia combinada¹¹. Há indícios de que, por exemplo, as leucemias surgiriam com mais frequência após tratamentos quimioterápicos, enquanto as neoplasias sólidas estariam mais relacionadas à radioterapia¹.

III. METODOLOGIA

Esse estudo foi realizado utilizando dados secundários obtidos através de uma revisão sistemática de estudos que tratassem do surgimento de segundas neoplasias primárias em pacientes que haviam recebido tratamento previamente para linfoma de Hodgkin. O banco de dados usado foi o MEDLINE, acessado através do PubMed.

Para a pesquisa foi utilizada a ferramenta MeSH. A estratégia de busca adotada incluiu os termos: (("Hodgkin Disease/drug therapy"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/radiotherapy"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/therapy"[Mesh]) AND "Hodgkin Disease/complications"[Mesh]) AND "Neoplasms, Second Primary/etiology"[Mesh].

Foram critérios de inclusão:

1. Estudos de séries de casos;
2. Artigos publicados nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola;
3. Estudos realizados com seres humanos;
4. Artigos com disponibilidade de acesso online a todo o texto;
5. Publicações realizadas nos últimos 15 anos.

Considerados critérios de exclusão:

1. Trabalhos que utilizaram outros modelos de estudo que não utilizassem séries de casos, como revisões e relatos de caso;
2. Estudos publicados em alguma outra língua que não as utilizadas como critério de inclusão;
3. Estudos realizados com animais;
4. Estudos cuja primeira neoplasia não fosse o linfoma de Hodgkin;
5. Estudos que não mostrassem nenhum evento tardio neoplásico;
6. Estudos que restringissem o tipo de segunda neoplasia a ser quantificada;
7. Publicações realizadas há mais de 15 anos.

A seleção dos estudos foi baseada nas opções de restrição de busca oferecidas pelo site e pela leitura do título e resumo dos trabalhos e, quando necessário, leitura completa do artigo.

Foram também acrescentados artigos pertinentes encontrados através de busca ativa nas referências daqueles selecionados pela busca no PubMed.

Foi definida como segunda neoplasia primária após tratamento do linfoma de Hodgkin qualquer crescimento anormal de tecido que se seguiu à existência da doença de Hodgkin prévia, mas que não era metástase dela. O segundo câncer poderia ser do mesmo tipo ou de um tipo diferente daquele pré-existente, podendo também ocorrer nos mesmos órgãos que ele ou em diferentes locais.

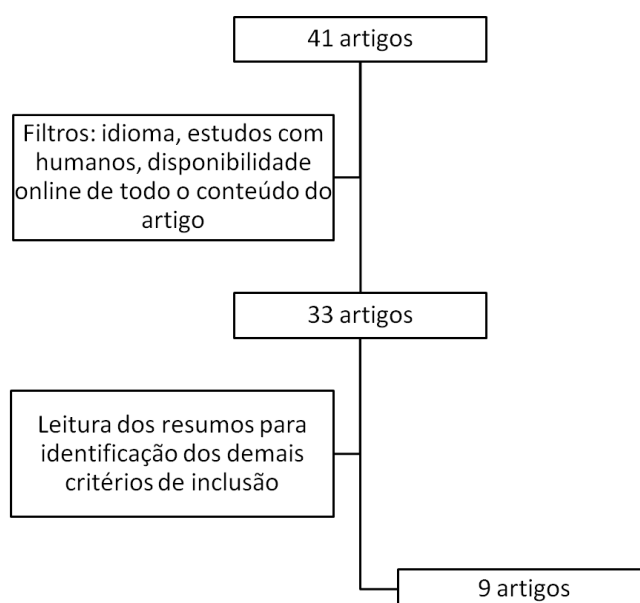
Em todos os casos, a segunda neoplasia se origina por um processo oncogênico independente, podendo este ser o tratamento da neoplasia linfóide ou não.

Os dados relevantes de cada estudo incluído, com suas respectivas referências, foram inseridos em uma tabela do *software Excel* (Microsoft; Redmond, WA) para serem analisados. Foram recolhidas informações sobre: número de pacientes incluídos no estudo, tipo de tratamento recebido, tempo de seguimento dos pacientes, quantidade de segundas neoplasias desenvolvidas e quais foram elas.

IV. RESULTADOS

Através da estratégia de busca no MEDLINE com a ferramenta MeSH do PubMed, foram obtidos inicialmente 41 artigos. Após restringir a busca para trabalhos publicados em língua inglesa, espanhola ou portuguesa; estudos realizados com humanos; além da leitura dos resumos dos artigos com atenção para os demais critérios de exclusão, foram selecionadas 9 publicações. Foram adicionados 3 artigos através da busca ativa nas referências, totalizando 12 publicações.

Fluxograma I. Seleção de artigos do PubMed



A Tabela I mostra a ocorrência de segundas neoplasias primárias encontradas por cada autor. O número de pacientes estudados variou entre 100¹² e 12.247¹³, com a ocorrência de segundas neoplasias variando entre 10,93% (137 casos)¹⁴ e 1,61% dos pacientes (3 casos)¹⁵. No total foram estudados os dados de 24.541 pacientes, sendo que 1.416 (5,77%) apresentaram segundas neoplasias.

A Tabela II mostra a distribuição das segundas neoplasias por tipo segundo cada autor. Três artigos não discriminaram os tipos de neoplasias^{13, 18, 22} e um não diferiu entre linfomas e leucemias/síndromes mielodisplásicas¹⁶.

Tabela I. Número de pacientes estudados e quantidade de neoplasias encontradas por autor

Autor	Pacientes estudados	Pacientes acometidos por segundas neoplasias	
		Número absoluto	Porcentagem (%)
Kilickap (2012)	336	29	8,63
Koshy (2010)	12.247	649	5,3
Souza (2009)	186	3	1,61
Forrest (2005)	1732	134	7,74
Lavoie (2005)	100	7	7
Schellong (2004)	1245	46	3,69
Feugier (2004)	500	12	2,4
Swerdlow (2000)	5.519	322	5,83
van Leeuwen (2000)	1.253	137	10,93
André (1998)	467	18	3,85
van Spronsen (1998)	345	22	6,38
Brierley (1998)	611	37	6,06
Total	24.541	1.416	5,77

Tabela II. Distribuição das segundas neoplasias por tipo segundo cada autor.

Autor	Segundas Neoplasias		
	LNH	Leucemias e SMD	Tumores sólidos
Kilickap (2012)	NE	NE	22
Koshy (2010)	NE	NE	NE
Souza (2009)	1	1	1
Forrest (2005)	13	18	93
Lavoie (2005)	1	2	4
Schellong (2004)	NE	NE	NE
Feugier (2004)	8	4	0
Swerdlow (2000)	50	45	220
Leeuwen (2000)	16	18	103
André (1998)	2	8	8
Van spronsen (1998)	3	8	11
Brierley (1998)	NE	NE	NE
Total	94	104	462

LNH = Linfoma não Hodgkin; SMD = Síndrome mielodisplásica; NE = Não especificado.

Apenas quatro autores especificaram os tipos de neoplasias sólidas^{11, 12, 14, 15}. Dentre essas havia cânceres de cabeça e pescoço, pulmão, trato gastro intestinal, pele, mama, rins, urogenitias, tireoide, pâncreas, próstata, colo de útero etc.

Quanto ao tipo de tratamento oferecido aos pacientes para o linfoma de Hodgkin, apenas André et al. restringiram seu trabalho a um grupo de indivíduos que havia seguido o mesmo protocolo terapêutico, que foi o transplante autólogo de células hematopoiéticas acompanhado por quimioterapia de alta dose. Porém, dentro deste grupo ainda havia variação quanto ao uso de radioterapia ou não.

O tempo mediano de seguimento dos pacientes variou entre 4,9¹³ e 14,1 anos¹⁴.

V. DISCUSSÃO

O surgimento de segundas neoplasias primárias após o tratamento para linfoma de Hodgkin esteve marcadamente presente em todos os 12 artigos incluídos na revisão. Incidências importantes, variando de 10,93%¹⁴ a 1,61%¹⁵, foram encontradas, representando um acometimento final de 5,77% dos 24.541 pacientes totalizados. Tais números concordam com a crescente importância dada pela literatura ao estudo desse assunto. Os efeitos indesejados parecem realmente representar um entrave para o completo sucesso da terapia para o linfoma de Hodgkin.

É importante lembrar que todas as neoplasias ocorridas após o tratamento não necessariamente são consequência dele. Todos os outros fatores que representam risco para o surgimento de câncer na população em geral também acometem os pacientes estudados, como obesidade, tabagismo, fatores genéticos, uso de álcool, entre outros. Porém, nenhum dos estudos utilizou esses fatores como critérios de inclusão ou exclusão. Houve apenas, em alguns deles, uma análise do perfil da população estudada quanto elementos de risco que não a própria terapia. Podemos ressaltar aqui mais especificamente a influência da idade no padrão de apresentação de certas neoplasias. Apesar de não haver grande variação de idade entre os pacientes com linfoma de Hodgkin, por esta ser uma patologia que acomete principalmente a parcela mais jovem da população, temos que lembrar que o tempo de seguimento do estudo é de anos, podendo os indivíduos atingirem idades mais avançadas. Assim, a depender de como a coorte estudada se constitui, pode haver um maior predomínio de neoplasias da juventude ou da velhice que não dependem necessariamente do tratamento. É interessante ainda observar que, mesmo dentro dessa estreita faixa de acometimento, alguns autores fazem restrição de idade ao selecionar a população, optando apenas pelo seguimento daqueles tratados quando crianças ou quando adultos.

Nem todos os autores especificaram quais os tipos de segundas neoplasias surgidas. Três limitaram-se a citar apenas a quantidade total de ocorrências^{13, 18, 22}. Um classificou os cânceres em sólidos ou hematopoiéticos¹⁶. Os oito restantes enumeraram as malignidades agrupando-as em neoplasias sólidas, leucemias/síndromes mielodisplásicas e linfomas não Hodgkin em geral.

Tomando como base estes últimos, pode-se notar que cinco deles apresentaram as neoplasias sólidas como as de maior ocorrência, sendo que em três a quantidade chega a ser mais de quatro vezes maior do que as das outras categorias.

Segundo Aleman et al. e Spector et al., nos primeiros 15 anos pós tratamento há um predomínio de ocorrência de leucemias agudas e mielodisplasias como causas de morte por eventos adversos, e só após esse tempo é que os tumores sólidos se mostram importantes causas de neoplasias. No presente estudo não foi analisada a mortalidade dos pacientes, e sim a morbidade, mas é interessante notar que as neoplasias sólidas se mostraram como mais incidentes mesmo que nenhum estudo tenha apresentado um tempo de seguimento mediano maior que 15 anos.

Ao analisar os dados obtidos através da revisão de literatura feita, é importante sempre lembrarmos de alguns fatores que reconhecidamente influenciam no risco de ocorrência de segundas neoplasias supostamente oriundas do tratamento do linfoma de Hodgkin e que não foram detalhadamente abordados neste trabalho.

Como citado anteriormente, diversos autores têm percebido a importância do tipo de tratamento utilizado no que diz respeito ao risco maior ou menor de desenvolvimento da segunda malignidade e qual o tipo desta desenvolvido. Os trabalhos incluídos na presente revisão literária nem sempre especificaram quais os protocolos de tratamento seguidos e quais neoplasias foram desenvolvidas em pacientes seguindo cada um deles. Percebe-se que através dos dados obtidos não é possível inferir qualquer tipo de relação entre o tratamento e o tipo de segundo câncer diagnosticado. Talvez a predominância de neoplasias sólidas encontrada na revisão esteja influenciada por predomínio de algum tipo de terapia que favoreça tal proporção.

Existem estudos que permitem estabelecer correlações mais claras entre o tratamento e a segunda neoplasia ocorrida, a exemplo de Hill et al. e Wendland et al. que abordaram especificamente o surgimento de câncer de mama após radioterapia. Mas é também importante lembrar que, de acordo com o estadiamento da doença primária, as doses da própria radioterapia se modificam de paciente para paciente, interferindo na incidência.

Brusamolino et al. analisaram o risco de leucemias agudas comparando o uso de terapia combinada (quimioterapia e radioterapia) e quimioterapia sozinha. Foi encontrada relação entre o aumento do risco de ocorrência dessas leucemias com o tipo e duração da quimioterapia e a extensão do campo irradiado na radioterapia. Como podemos ver, são inúmeros os fatores que podem interferir na ocorrência da segunda neoplasia, sendo difícil estabelecer correlações que nos ajudem a prever qual tipo de neoplasia pode surgir para determinado tratamento que viermos a fornecer e como nos preparar para isso. Para tal são necessários estudos mais detalhados, como os citados acima, que sejam direcionados para situações de tratamento cada vez mais específicas

VI. CONCLUSÕES

1. O surgimento de segundas neoplasias após o tratamento do linfoma de Hodgkin tem frequência importante e merece atenção da comunidade científica;
2. Houve predominância de malignidades sólidas em boa parte dos artigos pesquisados e essa proporção merece uma avaliação mais detalhada com conhecimento dos regimes terapêuticos utilizados em cada estudo;
3. Há considerável dificuldade em determinar precisamente quais tipos de segundas neoplasias devemos esperar quando tratamos o linfoma de Hodgkin, pois há grande variedade de modalidades terapêuticas, sendo as diferenças entre elas fatores determinantes na apresentação da segunda malignidade.

VIII. SUMMARY

FREQUENCY OF SECOND NEOPLASMS AFTER TREATMENT FOR HODGKIN'S LYMPHOMA: A DESCRIPTIVE STUDY AND LITERATURE REVIEW. **Introduction:**

The treatment for Hodgkin's lymphoma has been improved over the decades with the emergence of new therapeutic modalities that aim, as well as increasing the cure rates, reducing late complications related to therapy. However, several adverse effects still affect the patients treated, and the major one is the advent of second malignancies. **Objective:** To describe the frequency of second primary neoplasms after treatment of Hodgkin's lymphoma. **Methods:** A literature review was performed including cohort studies, published in the last 15 years, that enumerated the emergence of second malignancies after treatment of Hodgkin's lymphoma. Data were collected and analyzed. **Results:** 12 articles that satisfied the inclusion criteria previously established were found. The articles showed involvement from 1.61% to 10.93% of the patients studied by second neoplasms. Five studies showed a predominance of second solid malignancies in relation to leukemia/myelodysplastic syndromes and lymphomas. **Discussion and Conclusions:** The literature has highlighted the importance of the second primary neoplasms' frequency in patients treated for Hodgkin's lymphoma, and it can be noticed in the reviewed publications. The high frequency of solid neoplasms is evident, but it should be remembered that many factors not assessed in this study also affect the pattern of occurrence of malignancies, such as lifestyle, age and genetics. A wide variety of therapeutic modalities also interferes in this pattern, being an important factor in determining the type of cancer that can arise after treatment.

Key-words: 1. Hodgkin Disease; 2. Hodgkin Disease, complications; 3. Hodgkin Disease, treatment; 4. Second primary neoplasm.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ng AK, Travis LB. Second Primary Cancers: An Overview. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2008; 22: 271-289.
2. Franklin J, Pluetschow A, Paus M, Spetcht L, Anselmo A-P, Aviles A, Biti G, Bogatyreva T, Bonadonna G, Brillant C, Cavalieri E, Diehl V, Eghbali H, Fermé C, Henry-Amar M, Hoppe R, Howard S, Meyer R, Niedzwiecki D, Pavlovsky S, Radford J, Raemarkers J, Ryder D, Schiller P, Shakhtarina S, Valagussa P, Wilimas J, Yahalom J. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomized trials. *Annals of Oncology.* 2006; 17: 1749-60.
3. Connors JM. Linfomas Hodgkin. In: Goldman, Ausiello. *Cecil Medicina.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p. 1633-40.
4. Mauch PM, Canellos GP. Overview of the treatment of classical Hodgkin lymphoma in adults. *UpToDate.* 2011. Disponível em <<http://www.uptodate.com/online>>.
5. Ng AK, LaCasce A, Travis LB. Long-Term Complications of Lymphoma and Its Treatment. *J Clinical Oncol.* 2011; 29(14): 1885-92.
6. Spector N. Abordagem atual dos pacientes com doença de Hodgkin. *Rev bras hematol hemoter.* 2004; 26(1): 35-42.
7. Canellos GP, Mauch PM. Hematopoietic cell transplantation in classical Hodgkin lymphoma. *UpToDate.* 2011. Disponível em <<http://www.uptodate.com/online>>.

8. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2003; 21(18): 3431-39.
9. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, Backstrand KH, Silver B, Marcus KC, Tarbell NJ, Friedberg J, Canellos GP, Mauch PM. 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(8):2101-8.
10. Hudson MM, Poquette CA, Lee J, et al. Increased mortality after successful treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1998; 16:3592-600.
11. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW, Horwich A, Lister TA, Linch DC. Risk of Second Malignancy After Hodgkin's Disease in a Collaborative British Cohort: The Relation to Age at Treatment. *J Clin Oncol*. 2000; 18(3):498-509.
12. Lavoie JC, Connors JM, Phillips GL, Reece DE, Barnett MJ, Forrest DL, Gascoyne RD, Hogge DE, Nantel SH, Shepherd JD, Smith CA, Song KW, Sutherland HJ, Toze CL, Voss NJ, Nevill TJ. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood*. 2005; 106(4):1473-8.
13. Koshy M, Rich SE, Mahmood U, Kwok Y. The Declining Utilization of Radiation Therapy in Stage I and II Hodgkin's Disease and its Impact on Survival and Secondary Malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78(3): S65-6.

14. Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol ADG, Vetter UAO, Schaapveld M, Heerde P, Burgers JMV, Somers R, Aleman BMP. Long-Term Risk of Second Malignancy in Survivors of Hodgkin's Disease Treated During Adolescence or Young Adulthood. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18(3): 487-97.
15. Souza EM, Baiocchi OC, Zanichelli MA, Alves AC, Oliveira JS. Comparison between hybrid MOPPABV and ABVD chemotherapy protocols for Hodgkin's lymphoma in public hospitals of the largest South American city: a retrospective 14-year study. *Ann Hematol*. 2009; 88(7):633-7
16. Kilickap S, Barista I, Ulger S, Celik I, Selek U, Güllü I, Yildiz F, Kars A, Ozisik Y, Tekuzman G. Long-term complications in Hodgkin's lymphoma survivors. *Tumori*. 2012 Sep-Oct;98(5):601-6
17. Forrest DL, Hogge DE, Nevill TJ, Nantel SH, Barnett MJ, Shepherd JD, Sutherland HJ, Toze CL, Smith CA, Lavoie JC, Song KW, Voss NJ, Gascoyne RD, Connors JM. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation does not increase the risk of second neoplasms for patients with Hodgkin's lymphoma: a comparison of conventional therapy alone versus conventional therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7994-8002
18. Schellong G, Riepenhausen M. Late effects after therapy of Hodgkin's disease: update 2003/04 on overwhelming post-splenectomy infections and secondary malignancies. *Klin Padiatr*. 2004 Nov-Dec;216(6):364-9.
19. Feugier P, Labouyrie E, Djeridane M, Jenabian A, Dubruille V, Berthou C, Ghandour C, Desablens B, Chaït Y, Casassus P, Delwail V, Ifrah N, Le Mevel A, Lamy T, Brière J, Colonna P, Andrieu JM. Comparison of initial characteristics and long-term outcome of

patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at clinical stages IA and IIA prospectively treated by brief anthracycline-based chemotherapies plus extended high-dose irradiation. *Blood*. 2004;104(9):2675-81.

20. André M, Henry-Amar M, Blaise D, Colombat P, Fleury J, Milpied N, Cahn JY, Pico JL, Bastion Y, Kuentz M, Nedellec G, Attal M, Fermé C, Gisselbrecht C. Treatment-related deaths and second cancer risk after autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease. *Blood*. 1998;92(6):1933-40.
21. van Spronsen DJ, Post PN, Crommelin MA, Breed WP, Coebergh JW. Modest decline in late mortality following Hodgkin's disease in the southeastern Netherlands since 1972. *Ann Hematol*. 1998;76(5):205-9.
22. Brierley JD, Rathmell AJ, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Munro A, Tsang R, Pintilie M. Late effects of treatment for early-stage Hodgkin's disease. *Br J Cancer*. 1998;77(8):1300-10.
23. Hill DA, Gilbert E, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Wiklund T, Lynch CF, van't Veer M, Storm H, Pukkala E, Stovall M, Curtis RE, Allan JM, Boice JD, Travis LB. Breast cancer risk following radiotherapy for Hodgkin lymphoma: modification by other risk factors. *Blood*. 2005; 106(10): 3358-65.
24. Wendland MMM, Tsodikov A, Glenn MJ, Gaffney DK. Time Interval to the Development of Breast Cancer after Treatment for Hodgkin Disease. *Cancer*. 2004;101(6): 1275-82.
25. Brusamolino E, Anselmo AP, Klersy C, Santoro M, Orlandi E, Pagnucco D, Lunghi F, Maurizi-Enrici R, Baroni CD, Lazzarino M, Mandelli F, Bernasconi C. The risk of acute leukemia in patients treated for Hodgkin's disease is significantly higher after combined modality programs

than after chemotherapy alone and is correlated with the extent of radiotherapy and type and duration of chemotherapy: a case-control study. *Hematologica*. 1998;83: 812-23.