

Resposta terapêutica ao ABVD em pacientes com doença de Hodgkin resistentes ao MOPP

OTÁVIO GAMPEL¹, MARIA CUSTÓDIA DOS SANTOS¹,
NORMANDO DE BELLIS³, ITIEL BUBMAN², ALFONSO JIMENES MENDES², VALÉRIA BUCCHERI²,
HELENA MORIOKA², REGINA STELLA POZZI MORAES⁴

Unitermos: Doença de Hodgkin, doença de Hodgkin avançada, MOPP, ABVD, quimioterapia.

Key words: Hodgkin's disease, advanced Hodgkin's disease, MOPP, ABVD, chemotherapy.

RESUMO — Os autores apresentam os resultados obtidos em 16 pacientes com doença de Hodgkin avançada (DHA) e resistentes ao MOPP (mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazona e prednisona) e que foram tratados com o esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazona) no Serviço de Clínica Médica do Hospital A. C. Camargo, São Paulo.

O ABVD induziu remissões completas (RC) em 7 pacientes (43,7%) e remissões parciais (RP) em 4 pacientes (25%). Nos pacientes que entraram em RC após 6 ciclos de ABVD não foi realizado nenhum tratamento de manutenção. Os pacientes que entraram em remissão completa tiveram sobrevida média, em 72 meses, de 57,1% e sobrevida livre de doença, no mesmo período, de 37,5%.

Estes resultados indicam que não há resistência cruzada entre MOPP e ABVD e que este último parece ser um esquema efetivo e tolerável para os pacientes portadores de DHA e resistentes ao MOPP, embora nossos resultados tenham sido inferiores ao estudo original de Santoro e Bonadonna⁽¹⁾.

INTRODUÇÃO

Com a introdução do MOPP por DeVita e colaboradores em pacientes portadores de doença de Hodgkin avançada sem tratamento prévio ou com recidiva após radioterapia, obteve-se melhora significativa no prognóstico, com índices de remissão completa em cerca de 70-80%⁽⁵⁾.

Fisher e colaboradores relataram que os pacientes que recidivaram após terem atingido RC com MOPP não são necessariamente resistentes a estas drogas, conseguindo percentual de RC de 56% nos pacientes tratados nova-

mente com o mesmo esquema terapêutico; concluíram que um tratamento alternativo deve ser indicado nos casos de não-resposta ou recidiva antes dos doze meses de obtenção de RC.

O esquema ABVD foi introduzido em 1973 por Bonadonna e colaboradores, como esquema alternativo após falha com MOPP⁽²⁾. Estas drogas foram selecionadas a partir da demonstração da atividade isolada das mesmas em DHA e refratárias aos esquemas convencionais. O sinergismo entre adriamicina e dacarbazona e a não evidência de resistência cruzada entre vinblastina e vincristina, assim como a ausência de superposição de toxicidade entre elas, serviram como base a tal esquema. Os trabalhos iniciais compararam a resposta do MOPP e ABVD em pacientes sem tratamento prévio, tendo sido obtido percentual de RC, após 6 ciclos, de 62% e 70%, respectivamente⁽²⁾. Em DHA resistente ao MOPP, estes autores demonstraram, num total de 57 pacientes submetidos ao ABVD, remissão completa em 59%, dos quais 37,5% estão vivos e sem doença há 5 anos⁽³⁾.

Outros autores, como Krikorian⁽⁸⁾, usando o mesmo esquema, obtiveram em 26 pacientes com DHA, após fa-

1. Médico Residente do Serviço de Clínica Médica, Hospital A. C. Camargo — F.A.P.
2. Médico Titular do Serviço de Clínica Médica, Hospital A. C. Camargo — F.A.P.
3. Diretor do Departamento de Medicina, Hospital A. C. Camargo — F.A.P.
4. Médico Titular Adjunto do Serviço de Clínica Médica, Hospital A. C. Camargo — F.A.P.

lha com MOPP, remissão completa em 22%, remissão parcial em 15% e não-resposta em 63% dos pacientes, com média de duração de resposta de 10,5 meses, dados estes inferiores aos trabalhos de Bonadonna e colaboradores.

O objetivo deste estudo foi verificar nossa experiência nos pacientes com DHA tratados com ABVD, após falha com MOPP.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos no estudo 18 pacientes com DHA comprovada histologicamente e tratados com ABVD após falha com MOPP (tabela 1).

Tabela 1
Características dos pacientes

Total de pacientes	18
Idade média (anos)	34,4 (10-59)
Sexo: masculino/feminino	12/6
Performance status	maior que 70%
Subgrupos histológicos	PL-0/EN-8/CM-10/DL-0
Tratamento prévio	MOPP — 12 MOPP + RXT — 2 MOPP + QT — 4
Estadiamento	I-1/II-0/III-13/IV-4
Sintomas sistêmicos	A-3/B-15
Duração média da doença antes do ABVD	29,5 meses (6-72)

TABELA 2
Características dos pacientes e respostas ao ABVD

	Nº	RC	RP	NR	NA
Total	18	7	4	5	2
Sintomas sistêmicos					
A	3	2	1	—	—
B	15	5	3	7	—
Localização					
nodal	14	6	4	3	1
extranodal	4	1	—	2	1

NR — não resposta; NA — não avaliável.

TABELA 3
Relação entre a resposta ao ABVD e tratamento prévio

	Total	RC	RP	Não-R
MOPP	12	4 (33,3%)	—	5
MOPP + QT (outros)	4	2 (50 %)	—	2
MOPP + RXT	2	1 (50 %)	1	—

O estadiamento realizado foi segundo Ann Arbor e consideramos como falha ao tratamento inicial os pacientes que apresentaram progressão da doença na vigência de pelo menos 2 ciclos de MOPP ou aqueles que recidivaram durante o 1º ano após o término da terapêutica ou, ainda, aqueles que após 6 ciclos de MOPP entraram em RC e recidivaram após 1 ano do término do tratamento e tornaram-se não responsivos ao MOPP.

Em relação ao estadiamento inicial, a distribuição dos casos foi a seguinte: estágio I — 1 caso; II — 0; III — 13 casos; e estágio IV — 4 casos. Destes, 3 pacientes eram assintomáticos (A) e 15 eram sintomáticos (B).

Os pacientes se distribuíram quanto à faixa etária entre 10-59 anos, com idade média de 34,4 anos.

O *performance status*, segundo Karnofsky, foi maior que 70% em todos os pacientes.

Houve predomínio do sexo masculino com relação ao feminino e todos eram da raça branca.

As drogas foram administradas de acordo com o seguinte esquema:

- A — adriamicina 25mg/m² endovenoso 1º e 14º dias
- B — bleomicina 15mg endovenoso 1º e 14º dias
- V — vinblastina 4mg/m² endovenoso 1º e 14º dias
- D — dacarbazina 375mg/m² endovenoso 1º e 5º dias.

O ajustamento de doses baseou-se na contagem dos leucócitos e plaquetas, realizada antes de iniciarmos cada ciclo. Nos pacientes que entraram em remissão completa, o tratamento foi interrompido após o 6º ciclo.

Consideramos em remissão completa (RC) todos os pacientes nos quais houve desaparecimento de todos os sinais e sintomas, com normalização dos dados laboratoriais por um período mínimo de 1 mês. Em remissão parcial (RP) foram considerados os pacientes que obtiveram redução de 50% ou mais dos parâmetros mensuráveis e não-resposta (NR) quando foi constatada redução inferior a 50%.

RESULTADOS

A tabela 2 relaciona as características dos pacientes e as respostas ao ABVD.

Não houve relação entre idade, sexo, subtipo histológico e taxa de resposta.

Não foram avaliados 2 pacientes dos 18 considerados, pois um deles, após dose única de 40mg de adriamicina, desenvolveu quadro de insuficiência cardíaca congestiva e o outro, após o 1º ciclo, evoluiu para óbito por disseminação de tuberculose pulmonar.

A taxa de resposta foi superior nos pacientes assintomáticos — 66,6% — em comparação com os sintomáticos

— 33,3%. Com relação à localização da doença, a resposta foi de 42,8% nos pacientes com comprometimento apenas nodal, que foi superior à nos com doença extranodal — 25%.

A taxa de RC foi menor nos pacientes tratados previamente com MOPP apenas (33,3%), do que naqueles tratados com MOPP e outros esquemas combinados ou radioterapia (50%).

A figura 1 mostra o percentual de sobrevida livre de doença nos pacientes com remissão completa, que foi de 37,5% em 72 meses. A duração média de RC foi de 22 meses (4-72 meses). A taxa de sobrevida dos pacientes que entraram em RC foi de 57,1% em 72 meses. Nos pacientes que entraram em RP, a sobrevida foi de 100% em 24 meses; no entanto, após este período, foram perdidos de proservação (figura 2).

TOXICIDADE

Todos os pacientes apresentaram náuseas e vômitos de moderada a grave intensidades.

A alopecia ocorreu na maioria dos pacientes.

A mielotoxicidade foi observada em todos os pacientes, porém foi significativa em 2 deles, que desenvolveram hipoplasia medular importante. Destes, um havia recebido, anteriormente ao ABVD, 10 ciclos de MOPP e, o outro, 6 ciclos de MOPP mais 6 ciclos de MEVA (metotrexate, ciclofosfamida, vinblastina e adriamicina); ambos evoluíram para óbito por hemorragia.

Alterações eletrocardiográficas significativas foram observadas em 2 pacientes, sendo que um deles após 430mg de adriamicina e, o outro, após 120mg. A insuficiência cardíaca congestiva foi observada em 2 pacientes:

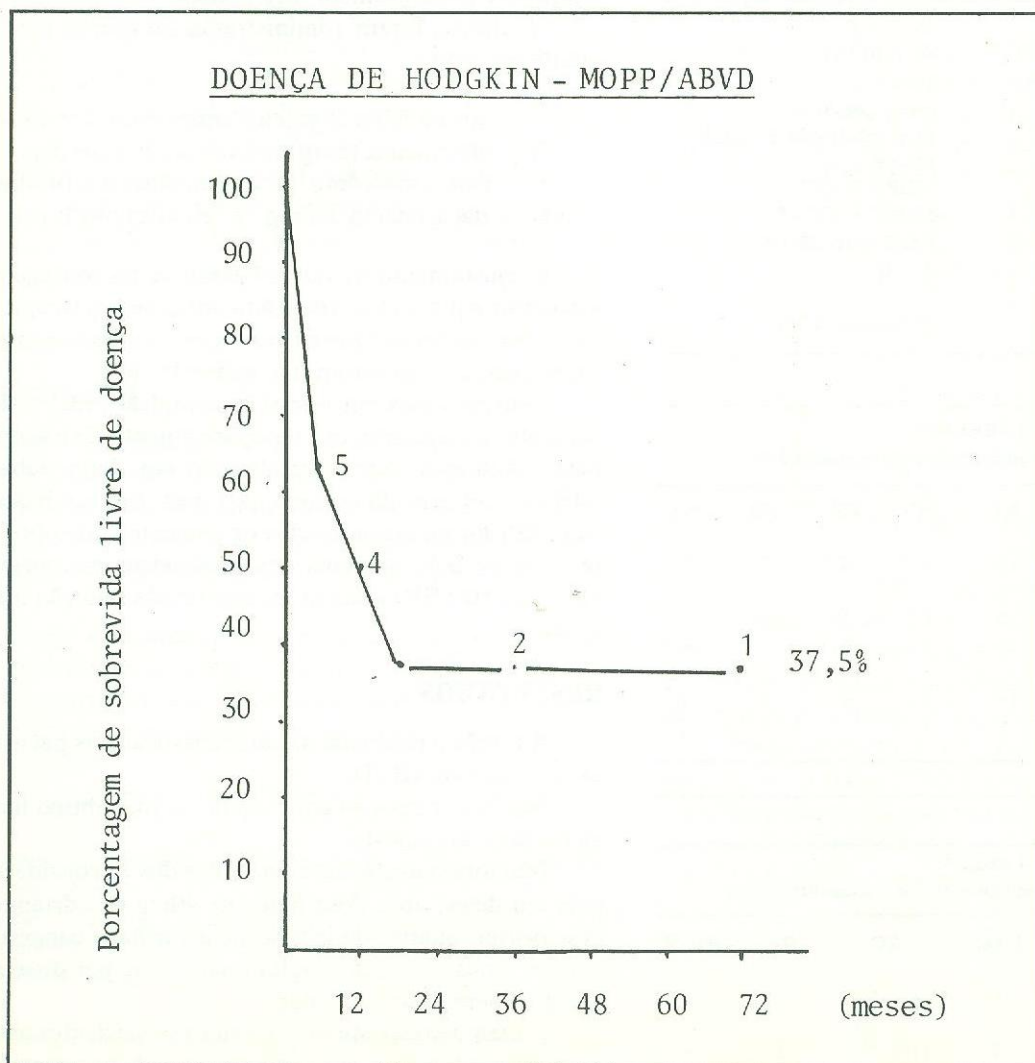


Fig. 1

um deles, após 4 ciclos de ABVD e, o outro, após 40mg de adriamicina.

Com relação aos processos infecciosos, observaram-se 2 casos de varicela zoster e um caso de tuberculose pulmonar.

DISCUSSÃO

O prognóstico dos pacientes com DHA tem melhorado significativamente nos últimos quinze anos, após a introdução do esquema MOPP por DeVita⁽⁵⁾. Antes do advento desta modalidade terapêutica, as remissões completas em pacientes com doença avançada eram incomuns e ocorriam em cerca de 10-30% dos casos. Com a introdução da poliquimioterapia, observaram-se remissões completas em torno de 55-85% dos pacientes que não haviam sido tratados previamente⁽⁵⁾.

As recidivas continuaram sendo o maior problema, pois 35 a 60% dos pacientes que obtiveram remissão completa desenvolveram posteriormente manifestações adicionais da doença de Hodgkin.

Por esta constatação, sempre houve necessidade de se criar novas modalidades terapêuticas, no intuito de se obter novas induções de cura.

Acreditamos que o esquema ABVD nos casos resistentes ao MOPP é boa opção, com percentual de 43,7% de RC e sobrevida livre de doença de 37,5% em 72 meses, dados inferiores aos de Bonadonna^(1,2), porém superiores aos obtidos por Krikorian e colaboradores⁽⁸⁾. A resposta objetiva de 68,7% é dado significativo, quando se consideram os pacientes resistentes a uma abordagem inicial.

A toxicidade do ABVD após MOPP foi importante, porém não temos parâmetros para afirmar que tal esquema seja mais tóxico que o MOPP ou outros esquemas alternativos neste pequeno número de pacientes.

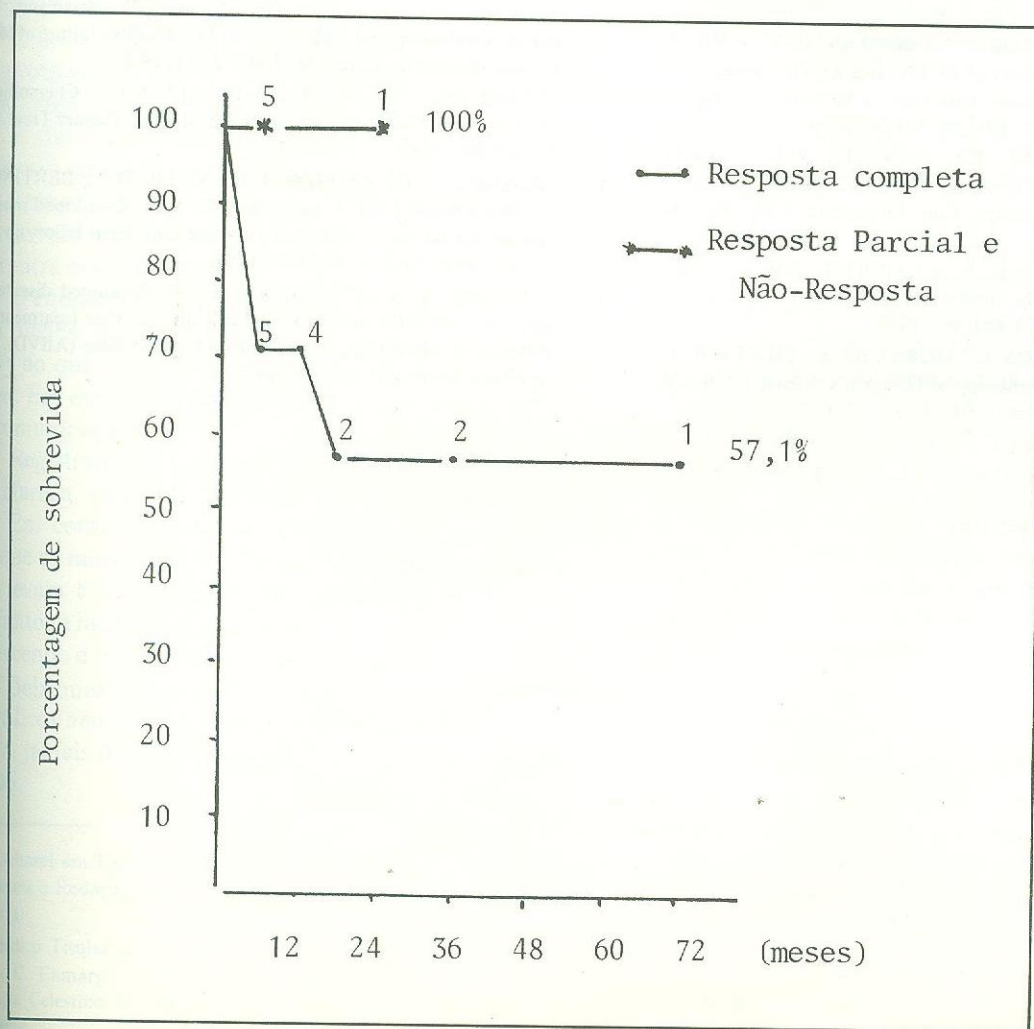


Fig. 2

SUMMARY

Sixteen patients with advanced Hodgkin's disease resistant to MOPP (mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisone) were treated with ABVD which induced complete remission in 7 patients (43,7%) and partial remission in four (9,5%). After six cycles no further therapy was given to patients in complete remission.

At 72 months from starting ABVD, 37,5% of complete responders remain alive and free of disease with a total survival of 57,1%.

The results indicate that there is no cross-resistance between MOPP and ABVD; ABVD appears to be an effective and tolerable schedule of chemotherapy for use in patients who are resistant for MOPP although our results had been inferior to Santoro and Bonadonna's studies.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BONADONNA, G.; ZUCALI, R.; DELENA, M. & USLENGHI, C. — Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 36: 252-259, 1975.
2. BONADONNA, G.; ZUCALI, R.; MONFARDINI, S.; DELENA, M. & USLENGHI, C. — Combination (MOPP or ABVD): radiotherapy approach in advanced Hodgkin's disease. *Cancer Treat. Rep.* 61: 769-777, 1977.
3. BONADONNA, G.; SANTORO, A.; BONTANTE, V. & VALAGUSSA, P. — Cyclic delivery of MOPP and ABVD combination in stage IV Hodgkin's disease: rationale background studies and recent results. *Cancer Treat. Rep.* 66: 881-887, 1982.
4. CANELLOS, G.P.; YOUNG, R.C. & DeVITA, V.T. — Combinations chemotherapy for advanced Hodgkin's disease in relapse following extensive radiotherapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 13: 750, 1972.
5. DeVITA Jr., V.T.; SERPICK, A. & CARBONE, P.P. — Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.* 73: 881-895, 1970.
6. DeVITA, V.T.; CANELLOS, G.; HUBBARD, S.; CHABNER, B. & YOUNG, R. — Chemotherapy of Hodgkin's disease (HD) with MOPP: a 10 year progress report. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 17: 269 (Abstr.), 1976.
7. FISHER, R.I.; DeVITA, V.T.; HUBBARD, S.M. & YOUNG, R. C. — Prolonged disease free survival in Hodgkin's disease following reinduction with MOPP. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18: 318 (abstr.), 1977.
8. KRIKORIAN, J.G.; PORTLOCK, C.S. & ROSENBERG, S.A. — Treatment of advanced Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and carboxamide (ABVD) after failure of MOPP therapy imidazole. *Cancer* 41: 2.107-2.111, 1978.
9. LONGO, D.L.; YOUNG, R.C. & DeVITA, S.I. — Chemotherapy for Hodgkin's disease the remaining challenges. *Cancer Treat. Rep.* 66: 925-936, 1982.
10. PROSNITZ, L.R.; FARBER, L.R.; KAPP, D.S.; BERTINO, J. R.; NORDLUND, M. & LAURENCE, R. — Combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease long term follow-up date. *Cancer Treat. Rep.* 66: 871-879, 1982.
11. SANTORO, A. & BONADONNA, G. — Prolonged disease free survival in MOPP resistant Hodgkin's disease after treatment with adriamycin, bleomycin, vinblastine and decarbazine (ABVD). *Cancer Chem. Pharm.* 2: 101-105, 1979.