



Rua Sérgio Tomás, 608
Bom Retiro - São Paulo - SP
CEP: 01131-010
Tel.: (11) 3361-9900
abrale@abrale.org.br
www.abrale.org.br





Os Linfomas

Linfoma de Hodgkin e Linfoma Não-Hodgkin



Introdução

Este manual fornece informações aos pacientes e suas famílias a respeito dos linfomas. Um glossário ao final auxilia o leitor a compreender os termos técnicos. Esperamos que essas informações sejam úteis. Qualquer comentário é bem vindo, seja para esclarecer as informações fornecidas como para mencionar uma possível omissão de informações que poderiam ser importantes.

Linfoma é um termo geral utilizado para designar um grupo de cânceres que se origina no sistema linfático. Os linfomas são divididos em duas categorias principais: os linfomas de Hodgkin e todos os outros linfomas. O linfoma de Hodgkin foi assim denominado devido a Thomas Hodgkin, um médico inglês que descreveu vários casos da doença em 1832. O linfoma de Hodgkin representa aproximadamente 8% de todos os linfomas.

Em 2001, cerca de 74 mil pessoas nos Estados Unidos descobriram que possuem linfoma. Esse número inclui aproximadamente 7.400 casos novos de linfoma de Hodgkin. Todos os outros linfomas malignos são conhecidos como linfomas não-Hodgkin. Em torno de 56.200 novos casos de linfoma não-Hodgkin (LNH) ocorreram no mesmo ano nos Estados Unidos.

O linfoma surge quando um linfócito (um tipo de célula sanguínea) sofre uma alteração maligna e se acumula (devido a uma multiplicação exagerada ou a uma falha em sua morte), passando a interferir no crescimento das células sanguíneas normais e criando massas tumorais nos linfonodos. Antes de discutir a doença mais a fundo, faremos uma breve descrição do sangue e medula óssea normais e do sistema linfático com seus linfonodos, para que os leitores se situem melhor.

Esta publicação foi desenvolvida para fornecer informações precisas e confiáveis referentes ao assunto em questão. É distribuída pela Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia - ABRALE como parte de um serviço público, apenas com o propósito informativo, fazendo-se entender que a ABRALE não está envolvida no fornecimento de serviços médicos ou de outros profissionais.

ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

Fundada em setembro de 2002 e dirigida por pacientes e familiares de todo o país, a ABRALE conta com a participação e o apoio de um Comitê Científico Nacional e possui atualmente vários núcleos regionais. Seu objetivo é multiplicar esforços e experiências para tornar os tratamentos de linfoma e leucemia empregados no Brasil uma referência mundial.

Missão

Desenvolver e disseminar conhecimentos para que a terapêutica ideal das doenças onco-hematológicas esteja disponível em todas as cidades do país, buscando homogeneidade de tratamentos, disponibilização de medicamentos, informação e apoio aos pacientes, familiares, médicos e profissionais da saúde.

O que fazemos?

- Suporte aos pacientes e familiares, fornecendo informações, esclarecimentos e orientações sobre os tipos de linfoma e leucemia.
- Apoio psicológico, emocional e jurídico.
- Negociações em diversos níveis com o poder público para que o melhor tratamento seja padronizado em todo país e disponibilizado ininterruptamente para todos os pacientes de linfoma e leucemia.
- Realização de conferências para pacientes, familiares e profissionais da área da saúde, com participação dos melhores profissionais do país e do exterior, buscando valorizar e humanizar a relação médico-paciente e melhorar continuamente os tratamentos.
- Eleição e coordenação de "núcleos regionais" nas principais cidades brasileiras para que seja possível oferecer atendimentos e esclarecimentos a um maior número de pacientes, familiares e profissionais da saúde.
- Organização de palestras e encontros para pacientes e familiares.
- Incentivo para a criação e a atuação efetiva de sub-comitês formados por profissionais de saúde da onco-hematologia para projetos nacionais nas áreas de enfermagem, casas de apoio, nutrição, psicologia, recreação, terapia ocupacional, serviço social, entre outras. A ABRALE espera, assim, obter constante aprimoramento e padronização dos tratamentos oferecidos e multiplicar mais facilmente os muitos exemplos de sucesso.
- Contribuição para a atualização e educação de médicos e profissionais da saúde.
- Motivação, elaboração e coordenação de campanhas nacionais de conscientização para temas que possam gerar melhorias para os tratamentos de linfoma e leucemia. Ex.: doação de medula óssea, doação de sangue, diagnóstico etc.
- Participação em entidades internacionais para fortalecimento institucional e troca de experiência com países que estão mais avançados que o Brasil, quanto aos tratamentos empregados.
- Participação em eventos médicos para divulgar a associação, o trabalho realizado e as informações que a Associação disponibiliza a respeito de cada tratamento.
- Realização anual de inúmeros eventos beneficentes para captação de recursos.
- Elaboração de material didático a respeito de cada patologia em linguagem de fácil compreensão, como vídeos, CDs, manuais etc.

Contate a ABRALE e saiba qual o Núcleo Local mais próximo e como você pode participar.

A ABRALE, por ser uma organização não-governamental e sem fins lucrativos, depende única e exclusivamente de fundos angariados por doações voluntárias e rendas obtidas em eventos promovidos pela Associação, tais como leilões de objetos de arte recebidos como doação, chás e jantares beneficentes etc. Portanto, se você tiver condições, colabore conosco para incrementarmos nossa capacidade de atendimento.

Contribuição
voluntária
R\$ 5,00
por exemplar

Colabore enviando-nos informações e/ou revisões, pois nosso intuito é o de cada vez mais aprimorar e atualizar o conteúdo de nossas publicações.

AGUARDAMOS SUA PARTICIPAÇÃO!

w w w . a b r a l e . o r g . b r

Índice

Medula Óssea - Componentes do Sangue	2
Sangue e Medula Óssea Normais.	3
Sistema Linfático	5
Linfomas	7
Causas e Fatores de Risco	7
Linfoma de Hodgkin	10
Sinais e Sintomas	11
Diagnóstico	11
Estágios da Doença	12
Tratamento	15
Curso e Resultados	15
Linfoma Não-Hodgkin	16
Sinais e Sintomas	17
Diagnóstico	17
Estágios da Doença	18
Tratamento	21
Efeitos Colaterais do Tratamento – Linfoma de Hodgkin e Linfoma Não-Hodgkin	27
Aspectos Sociais e Emocionais	29
O Futuro	30
Glossário*	32

** As palavras do glossário aparecem em itálico na primeira vez em que surgem no texto.*

Medula Óssea – Componentes do sangue

A medula é o tecido esponjoso onde ocorre o desenvolvimento de todos os tipos de células sanguíneas. Ela ocupa a cavidade central dos ossos. Todos os ossos apresentam uma medula ativa no nascimento. Quando um indivíduo atinge o início da vida adulta, as medulas dos ossos das mãos, pés, braços e pernas deixam de ser ativas. As medulas das vértebras, ossos do quadril e ombros, costelas, esterno e crânio continuam a produzir ativamente células sanguíneas.

O processo de formação de células do sangue é denominado *hematopoese*. Um pequeno grupo de células da medula, as *células-tronco*, é responsável pela produção de todas as células sanguíneas. As células-tronco eventualmente se transformam em células sanguíneas específicas através de um processo de *diferenciação* (veja Figura 1).



Figura 1. Esta ilustração representa um diagrama abreviado do processo de hematopoese. Esse processo envolve o desenvolvimento de células sanguíneas e linfáticas funcionais a partir de células-tronco.

Vírus da Imunodeficiência Humana

Vírus que leva ao desenvolvimento da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Indivíduos infectados pelo HIV apresentam risco aumentado de contrair o linfoma. Os linfomas são do tipo de células B e podem envolver o cérebro ou estar muito disseminados no momento da ocorrência.

é chamado “alogênico”, indicando que é da mesma espécie e, na prática, quase sempre compatível com o tipo tissular. O termo “compatível não relacionado” é aplicado a doadores recrutados a partir de programas de triagem de grandes populações que buscam os raros indivíduos que apresentam tipo tissular muito semelhante ao do paciente.

Infelizmente a técnica de coleta da medula de um paciente, congelando-a e devolvendo-a ao mesmo após quimioterapia ou radioterapia intensivas, tem sido designada “transplante autólogo” ou “autotransplante”. O termo é impróprio, pois o termo transplante significa a transferência de tecido de um indivíduo para o outro. Essa técnica deveria ser conhecida como “infusão autóloga de medula” (veja Infusão de Células-Tronco Autólogas).

Transplante de Medula Óssea

(veja Transplante de Células-Tronco)

Tratamento

O tratamento curativo da leucemia, do linfoma ou do mieloma é planejado em diferentes segmentos. A terapia de indução se refere aos métodos utilizados para destruir as células leucêmicas no sangue e na medula, de forma a favorecer uma remissão, que seria o resultado do retorno das células sanguíneas normais. A terapia de consolidação se refere ao tratamento adicional administrado após a indução da remissão. Frequentemente, altas dosagens de drogas são utilizadas em vários períodos curtos de tratamento. O objetivo é diminuir ainda mais a concentração das células leucêmicas residuais. Quanto maior a redução das células leucêmicas, maior a probabilidade de que as defesas naturais suprimam a doença, levando a uma remissão em longo prazo. A terapia de manutenção ou de continuação se refere à administração contínua de drogas por um longo período de tempo (meses ou anos), geralmente em doses menores que as da terapia de consolidação.

Trombocitopenia

Diminuição abaixo do normal do número de plaquetas do sangue

Sangue e Medula Óssea Normais

O sangue é formado por plasma e células em suspensão nesse plasma. O plasma é constituído em sua maior parte por água, onde muitas substâncias químicas se encontram dissolvidas. Entre essas substâncias químicas encontram-se proteínas (como a albumina), hormônios (como os hormônios da tireóide), minerais (como o ferro), vitaminas (como o ácido fólico) e *anticorpos*, inclusive aqueles que desenvolvemos a partir de vacinações (como os anticorpos contra o vírus da poliomielite). As células compreendem *glóbulos vermelhos*, *plaquetas*, *neutrófilos*, *monócitos*, *eosinófilos*, *basófilos* e *linfócitos*.

Os glóbulos vermelhos constituem metade do volume do sangue. Contêm a proteína hemoglobina, que capta oxigênio nos pulmões e o entrega aos tecidos. As plaquetas são pequenas células (de um décimo do tamanho dos glóbulos vermelhos) que auxiliam a interromper o sangramento após lesões. Por exemplo, quando alguém sofre um corte, os vasos que transportam o sangue são lacerados. As plaquetas se aderem à superfície lacerada do vaso, se agrupam e formam um tampão no local do sangramento. Em seguida, um coágulo firme se forma. A parede do vaso então se cicatriza no local do coágulo e retorna ao seu estado normal.

Os neutrófilos e monócitos são *glóbulos sangüíneos brancos*. São denominados *fagócitos* (ou células comedoras) porque são capazes de ingerir bactérias ou fungos e matá-los. Diferentemente dos glóbulos vermelhos e das plaquetas, os glóbulos brancos saem do sangue e vão até os tecidos, onde podem ingerir bactérias ou fungos e auxiliar a prevenir ou curar uma infecção. Os eosinófilos e os basófilos são dois outros tipos de glóbulos brancos que participam dos processos alérgicos.

A maioria dos linfócitos, outro tipo de glóbulo branco, se encontra nos *linfonodos*, no *baço*, na *medula óssea*, nos intestinos e nos vasos linfáticos; alguns penetram no sangue. Aproximadamente 20% dos glóbulos brancos do sangue e 5% das células da medula são linfócitos. Há três tipos principais

de linfócitos: células T, células B e células NK (Natural Killer). Os linfonodos são os principais componentes do sistema linfático e apresentam uma estrutura interna especial. São pequenos agrupamentos encapsulados de linfócitos, as principais células do sistema linfático.

linfonodos que ocorre quando uma porção de um cromossomo se solta e se prende à extremidade de outro cromossomo. Em uma translocação equilibrada, porções de dois cromossomos se rompem e se prendem à extremidade solta do outro. O gene localizado no ponto de ruptura é alterado. Trata-se de uma forma de mutação somática, que pode transformar um gene em um oncogene, ou gene causador de câncer.

Transplante de Células-Tronco

Técnica desenvolvida para restaurar a medula gravemente lesada de um paciente. Tais lesões podem ocorrer devido a uma falha primária da medula, à destruição da medula por doença ou à exposição intensiva a substâncias químicas ou radioativas. A fonte do transplante costumava ser a medula de um doador saudável que apresentava o mesmo tipo tissular (tipo HLA) do paciente; geralmente um irmão ou uma irmã. Programas de doadores foram criados para identificar doadores sem parentesco, porém, com um tipo de tecido compatível. Essa abordagem requer a triagem de milhares de indivíduos não relacionados de etnia similar.

Especificamente, o produto transplantado é uma fração muito pequena das células da medula, denominada células-tronco. Essas células-tronco não somente se localizam na medula como também circulam no sangue. Elas podem ser coletadas do sangue de um doador através do uso de um agente ou agentes que provocam a liberação de um grande número das mesmas no sangue, onde são coletadas através de aférese. As células-tronco circulam em grandes números no sangue do feto e também podem ser obtidas do sangue, da placenta ou do cordão umbilical após o nascimento. A coleta, congelamento e armazenamento de “sangue do cordão umbilical” proporcionam uma fonte alternativa de células-tronco para transplantes. Como tanto o sangue como a medula são ótimas fontes de células para transplante, o termo “transplante de medula óssea” tem sido substituído pelo termo “transplante de células-tronco” para esses procedimentos.

Se o doador é um gêmeo idêntico, o transplante é chamado “singênico”, termo médico que significa geneticamente idêntico. Se o doador não é um gêmeo idêntico, o transplante

Tomografia Computadorizada

Técnica para obtenção de imagens de tecidos e órgãos do corpo. Transmissões de raios-X são convertidas em imagens detalhadas através de um computador que sintetiza os dados dos raios-X. As imagens são exibidas em seção transversal de qualquer nível da cabeça aos pés do corpo. Uma tomografia computadorizada do peito ou do abdômen permite a detecção de linfonodos, fígado ou baço aumentados. Uma tomografia pode ser utilizada para medir o tamanho destas e de outras estruturas durante e após o tratamento.

Toxina

Substância derivada natural que é venenosa para as células. Toxinas podem se aderir a anticorpos que se ligam às células cancerígenas, podendo então matá-las.

Transfusão de Plaquetas

A transfusão de plaquetas de um doador é freqüentemente necessária para auxiliar pacientes tratados de leucemia ou linfoma. As plaquetas podem ser coletadas de vários doadores sem parentesco com o paciente e administradas como “plaquetas coletadas de doadores aleatórios”. São necessárias plaquetas de seis doadores de uma unidade de sangue cada para aumentar significativamente a contagem de plaquetas em um receptor. Número suficiente de Plaquetas pode ser obtido de um único doador se forem coletadas através da aférese. Essa técnica remove um grande volume de plaquetas do sangue que circula pelo aparelho de aférese; em seguida os glóbulos vermelhos e o sangue são retornados ao doador. A vantagem das plaquetas

de um único doador é que o paciente não é exposto a diferentes antígenos de plaquetas de indivíduos diferentes e é menos provável que ele desenvolva anticorpos contra as plaquetas doadas. A transfusão de plaquetas de HLA compatível pode ser obtida de um doador que tenha laços de sangue com o paciente e apresente um tipo de tecido com HLA idêntico ou muito parecido. As plaquetas são coletadas por aférese.

Translocação

Anormalidade cromossômica em células da medula ou dos

Sistema Linfático

Os linfonodos encontram-se distribuídos por todo o corpo, da cabeça aos pés. A maioria dos agrupamentos de linfonodos se encontra no pescoço, próxima à clavícula, nas axilas, no interior do peito, no interior do abdômen, na virilha e na pelve. São também encontrados adjacentes aos vasos sanguíneos e em órgãos como pulmões, fígado e rins. O trato gastrointestinal apresenta agrupamentos especiais de linfócitos, que são encontrados nas amídalas e adenóides e no revestimento do estômago e do intestino. A medula óssea e o baço também apresentam agrupamentos especiais de linfócitos em seu interior (veja Figura 2).

Novos linfócitos são continuamente fabricados nos linfonodos e, em determinado momento, se transformam em um dos três principais tipos de linfócitos. Os linfócitos são componentes celulares importantes do sistema imunológico, o qual auxilia o organismo a combater infecções. Os linfócitos B se transformam em células plasmáticas quando estimulados por *antígenos*; essas células produzem anticorpos que auxiliam a combater agentes infecciosos como bactérias, vírus e fungos. Os linfócitos T possuem funções variadas, inclusive auxiliar as células B a produzirem anticorpos e a eliminarem células infectadas por vírus. Os linfócitos produzem e secretam substâncias químicas, chamadas *linfocinas*, nos tecidos. Essas substâncias desempenham um papel importante na resposta imunológica. As células NK são capazes de atacar células cancerígenas, auxiliando em sua eliminação.

Os linfonodos estão conectados por um sistema elaborado de minúsculos canais, denominados vasos linfáticos. Os vasos linfáticos contêm linfa, um fluido de aparência leitosa. Os linfócitos se encontram suspensos na linfa e circulam pelos linfonodos através desses vasos. Os vasos linfáticos desembocam em alguns poucos vasos linfáticos muito calibrosos que se conectam com um vaso sanguíneo, permitindo desta maneira que os linfócitos penetrem no sangue. Os linfócitos circulam livremente através do sistema linfático e do sangue, chegando a todas as partes do corpo (veja Tabela 1).

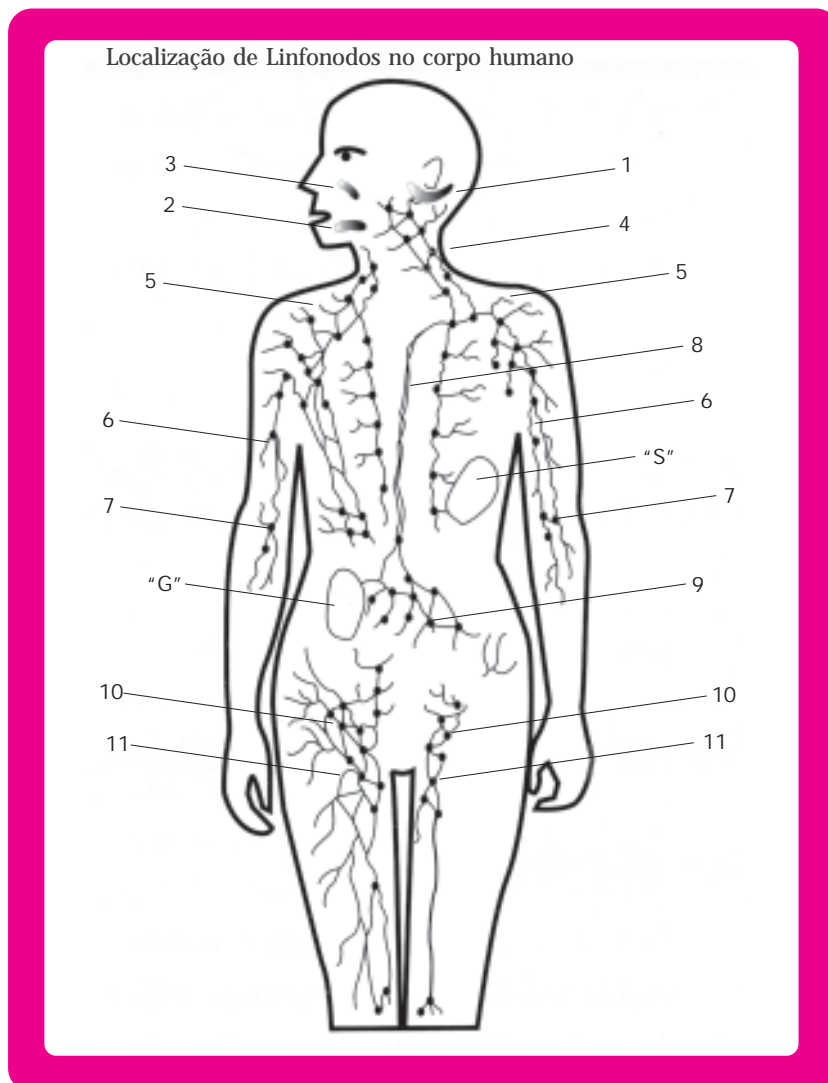


Figura 2. Ilustração do Corpo Humano. Calcula-se que existam aproximadamente 600 linfonodos no corpo humano. Os números apontam grupos de linfonodos que se encontram frequentemente envolvidos nos linfomas de Hodgkin e outros linfomas. Localização: 1) ao redor das orelhas 2) ao redor da mandíbula 3) envolvendo as amídalas e as adenóides 4) na porção anterior e posterior do pescoço 5) acima e abaixo da clavícula 6) nas axilas 7) próximos ao cotovelo 8) no peito 9) no abdômen 10) na pelve 11) na virilha. O "S" mostra a localização do baço, onde está a maioria dos aglomerados de linfócitos. Esses aglomerados podem estar envolvidos em um processo maligno, crescendo e causando o envolvimento e aumento do baço. "G" indica os tecidos linfáticos associados aos intestinos que podem ser o local do desenvolvimento de um linfoma.

rapidamente as drogas para fora da célula, impedindo-as de atingir uma concentração tóxica. Nas células, a resistência a drogas pode estar relacionada à expressão dos genes que controlam a formação de grandes quantidades da proteína que impede as drogas de exercerem efeito nas células malignas.

Resistência ao Tratamento

Capacidade de uma célula viver e se dividir apesar de ter sido exposta a uma droga que geralmente mata células ou inibe seu crescimento. Isso é a causa de doenças malignas refratárias, onde uma porcentagem de células malignas resiste aos efeitos danosos de uma droga ou drogas. As células possuem várias maneiras de desenvolver resistência a drogas (veja Resistência a Drogas Múltiplas).

Ressonância Magnética

Essa técnica proporciona imagens detalhadas das estruturas do corpo. É diferente de uma tomografia computadorizada, pois o paciente não é exposto a raios-X. Imagens computadorizadas de estruturas do corpo convertem os sinais gerados nos tecidos em resposta a um campo magnético produzido pelo instrumento. Assim, o tamanho e uma alteração de tamanho dos órgãos ou de massas tumorais, como linfonodos, fígado e baço podem ser medidos.

Síndrome de Sézary

(veja Linfoma Cutâneo de Células T)

Teste de Antiglobulinas

Esse procedimento laboratorial pode identificar anticorpos na superfície de glóbulos vermelhos ou plaquetas. Pacientes com linfoma produzem anticorpos contra seus próprios glóbulos vermelhos ou plaquetas (anticorpos autodirigidos). Esses autoanticorpos podem causar anemia ou uma baixa contagem de plaquetas nos pacientes. O teste de antiglobulinas pode ser utilizado para reconhecer a presença de auto-anticorpos nas células sanguíneas.

Teste de Coombs

(veja Teste de Antiglobulinas)

Radioterapia

Uso de formas de radiação no tratamento. A radioterapia é útil no tratamento de linfomas localizados, principalmente do linfoma de Hodgkin, da leucemia linfoblástica do sistema nervoso central e do mieloma localizado.

Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Técnica para expandir quantidades traço de DNA ou RNA, de forma que o tipo específico de um ou outro possa ser determinado. Essa técnica é útil na detecção de baixas concentrações de células de leucemia ou linfoma residuais, em número muito pequeno para que sejam detectadas ao microscópio. A técnica pode detectar a presença de uma célula da leucemia no meio de quinhentas mil a um milhão de células não leucêmicas. É necessário que haja uma anormalidade específica de DNA ou um marcador, como um oncogene, na célula de leucemia ou linfoma, para que ela possa ser identificada através dessa técnica.

Reincidência ou Recidiva

Retorno da doença depois de um período de remissão pós-tratamento.

Remissão

Desaparecimento completo de uma doença, geralmente como resultado do tratamento. Os termos “completa” ou “parcial” são utilizados para modificar o termo remissão. Remissão completa significa que não existe mais nenhuma evidência da doença. Remissão parcial significa que o tratamento provoca uma melhora acentuada, porém, ainda há evidências residuais da doença.

Resistência a drogas múltiplas

Característica das células que faz com que elas resistam simultaneamente ao efeito de várias classes diferentes de drogas. Há várias formas de resistência a drogas múltiplas, determinadas pelos genes que controlam a resposta celular a substâncias químicas. O primeiro mecanismo celular identificado de resistência a drogas múltiplas (MDR) relaciona-se à capacidade de bombeamento de várias drogas para o exterior da célula. Uma bomba na parede celular ejeta

Tabela 1. Alguns Elementos do Sistema Linfático

linfonodos amídalas e adenóides baço medula	grupos linfáticos intestinais vasos linfáticos linfócitos T linfócitos B	células plasmáticas células NK (natural killer) linfocinas
---	---	---

Os Linfomas

Linfomas são cânceres que se iniciam a partir da transformação maligna de um linfócito no sistema linfático. O prefixo “linfo” indica sua origem a partir da transformação maligna de um linfócito e o sufixo “oma” é derivado da palavra grega que significa “tumor”.

Os linfomas, inclusive o linfoma de Hodgkin, são resultado de um dano ao DNA de um linfócito. Cientistas sabem que o dano ao DNA ocorre após o nascimento e representa, portanto, uma doença adquirida e não hereditária. Essa alteração ou *mutação* do DNA do linfócito gera uma transformação maligna; resulta no crescimento descontrolado e excessivo do linfócito, proporcionando uma vantagem competitiva aos linfócitos malignos e às células formadas a partir da multiplicação dos mesmos. O acúmulo dessas células em divisão resulta em massas tumorais nos linfonodos e em outros locais.

Os linfomas geralmente têm início nos linfonodos ou em aglomerados de tecidos linfáticos em órgãos como o estômago e os intestinos. Em alguns casos, os linfomas podem envolver a medula e o sangue; é possível que eles se disseminem para outros locais. As leucemias linfocíticas se originam e ocorrem principalmente na medula, passando a seguir para o sangue. Elas podem se espalhar envolvendo os linfonodos.

Causas e Fatores de Risco

A incidência anual de linfomas praticamente dobrou nos últimos 35 anos. Não se sabe ao certo quais são as razões

para esse aumento; provavelmente são múltiplas. Esse aumento foi verificado antes da introdução e disseminação do vírus da imunodeficiência na população humana. Desde meados dos anos 80, a incidência do linfoma em indivíduos infectados pelo *vírus da imunodeficiência humana* (HIV), que é 50 a 100 vezes maior que a taxa de incidência esperada em indivíduos não infectados, contribuiu pouco para o aumento de incidência do linfoma. A causa principal do aumento do linfoma continua desconhecida. Verifica-se um aumento aparente de incidência do linfoma em comunidades predominantemente agrícolas. Estudos associam componentes específicos de herbicidas e pesticidas à ocorrência do linfoma, porém, em termos quantitativos, a contribuição de tais agentes para o aumento da frequência do mesmo ainda não foi definida.



Figura 3. O eixo horizontal mostra grupos etários com intervalos de 5 anos. O eixo vertical mostra a frequência de novos casos de linfoma não-Hodgkin a cada ano, por cada 100 mil indivíduos do grupo etário pertinente. (Dados: Programa do National Cancer Institute **SEER**). Embora o linfoma ocorra em praticamente todas as idades, ele é muito pouco comum em indivíduos de menos de 10 anos e sua frequência aumenta significativamente com a idade. Enquanto no grupo etário de 35 a 40 anos se verificam 10 casos de linfoma por cada 100 mil indivíduos, a incidência do mesmo aumenta progressivamente chegando a 100 casos por cada 100 mil indivíduos com 80 anos de idade.

Oncologista

Médico que diagnostica e trata pacientes com câncer. Oncologistas são geralmente internistas, que tratam de adultos, ou pediatras, que tratam de crianças. Oncologistas radiologistas se especializam no uso da radiação para tratar o câncer, e oncologistas cirúrgicos se especializam no uso de procedimentos cirúrgicos para tratá-lo. Esses médicos cooperam e colaboram entre si para proporcionar o melhor plano de tratamento (cirurgia, radioterapia ou quimioterapia) aos pacientes.

Pancitopenia

Diminuição abaixo do normal da concentração dos três principais tipos de células sanguíneas: glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas.

Petéquias

Pequenos pontos de sangramento na pele. Esse tipo de sangramento resulta de uma baixa contagem de plaquetas. Esses pequenos pontos hemorrágicos são frequentemente encontrados nas pernas, pés, tronco e braços. Desaparecem gradualmente quando a contagem de plaquetas aumenta.

Plaquetas

Pequenos fragmentos de sangue (em torno de um décimo do volume dos glóbulos vermelhos) que se aderem ao local onde houve injúria a um vaso sanguíneo e se agregam umas às outras, vedando o vaso sanguíneo lesado e interrompendo o sangramento.

Quimioterapia

Uso de substância químicas (drogas ou medicamentos) para matar células malignas. Inúmeras drogas foram desenvolvidas com esse objetivo; a maioria atua causando dano ao DNA das células. Quando o DNA é lesado, as células não conseguem crescer ou sobreviver. Para uma quimioterapia bem sucedida, as células malignas devem ser, pelo menos, ligeiramente mais sensíveis às drogas que as células normais. Como as células da medula, do trato intestinal, da pele e dos folículos de cabelo são mais sensíveis a essas drogas, efeitos colaterais nesses órgãos são comuns na quimioterapia; por exemplo, feridas na boca, diarreia, erupções na pele e perda de cabelo.

linfoma ou mieloma, uma célula primitiva da medula ou de um linfonodo sofre uma mutação(s) que leva à formação de um tumor. Nesses casos, os tumores geralmente se encontram amplamente disseminados quando são detectados; geralmente envolvem a medula ou os linfonodos em muitos locais.

Mutação Somática

Alteração de um gene nas células de um tecido específico, fazendo com que ele se transforme em um gene causador de câncer, ou oncogene. Essa mutação é denominada “somática” para que possa ser distinguida da mutação de células germinativas, que pode ser passada de pai para filho. A maioria dos casos de leucemia é causada por uma mutação somática de uma célula primitiva da medula (formadora de sangue). Se a mutação for resultante de uma anormalidade cromossômica, como uma *translocação*, ela pode ser detectada através de exame citogenético. Frequentemente a alteração do gene é sutil e testes mais sensíveis são necessários para que o oncogene seja identificado.

Neutrófilo

Principal célula fagocitária (comedora de micróbios) do sangue. Essa célula sangüínea é a principal célula no combate às infecções. Frequentemente tem seu número diminuído em pacientes com leucemia aguda ou após quimioterapia, o que aumenta a suscetibilidade dos mesmos à infecção. Um neutrófilo pode ser polimorfonuclear ou segmentado.

Neutropenia

Diminuição abaixo do normal do número de neutrófilos do sangue (um tipo de glóbulo branco).

Oncogene

Gene mutante que é a causa de um câncer. Vários subtipos de leucemia mielóide aguda, leucemia linfóide aguda e linfoma e praticamente todos os casos de leucemia mielóide apresentam consistentemente um gene que sofre uma mutação (oncogene).

A exposição a agentes infecciosos, tanto vírus como bactérias, é relacionada ao linfoma. Em certas regiões geográficas, a infecção pelo vírus Epstein-Barr pode provocar alguns tipos de linfoma, como o *linfoma de Burkitt* africano. Mesmo nesses casos de linfoma, a transformação maligna que leva ao câncer é resultado de uma alteração do DNA. A alta frequência das infecções viróticas pode ser um fator contribuinte. O vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) é associado com um tipo de *linfoma de células T* em certas regiões do sul do Japão, Caribe, América do Sul e África. A bactéria *Helicobacter pylori* causa úlceras no estômago e é associada com o desenvolvimento de linfoma na parede do estômago.

A causa do linfoma de Hodgkin também é incerta. Muitos estudos têm sido feitos sobre possíveis relações com o ambiente, principalmente associadas ao trabalho, porém, com resultados ambíguos. O vírus Epstein-Barr está associado com aproximadamente um terço dos casos da doença. No entanto, ele ainda não foi estabelecido de maneira conclusiva como causa do linfoma de Hodgkin. Indivíduos infectados pelo HTLV e pelo HIV também apresentam maiores probabilidades de desenvolver o linfoma de Hodgkin. Há casos eventuais de manifestações concentradas em uma família, similarmente ao que se verifica em muitos cânceres. Verifica-se um aumento na incidência do linfoma de Hodgkin em irmãos de pacientes que apresentam a doença. A maioria dos casos da doença ocorre em indivíduos sem fatores de risco identificáveis e a maioria das pessoas com supostos fatores de risco nunca contraem a doença.

Linfoma não-Hodgkin

Taxas de Incidência Relacionadas à Idade

A incidência do linfoma não-Hodgkin aumenta com a idade, como ilustrado na Figura 3. Em torno de 4 casos por cada 100 mil indivíduos ocorrem aos 20 anos de idade. A taxa de incidência aumenta dez vezes, passando para 40 casos a cada 100 mil indivíduos com 60 anos e mais de 20 vezes, chegando a 80 casos por 100 mil indivíduos após os 75 anos de idade.

O linfoma de Hodgkin apresenta um padrão de risco diferente (veja Figura 4). A incidência aumenta para um pico de 5 a 6 casos por cada 100 mil indivíduos em torno de 20 anos. Essa taxa cai para menos da metade na meia idade e aumenta em frequência em indivíduos mais idosos. Esse padrão difere entre grupos étnicos. Por exemplo, essa doença ocorre mais frequentemente em indivíduos mais jovens (de 10 a 40 anos) de descendência européia que naqueles de descendência africana, asiática ou hispânica.

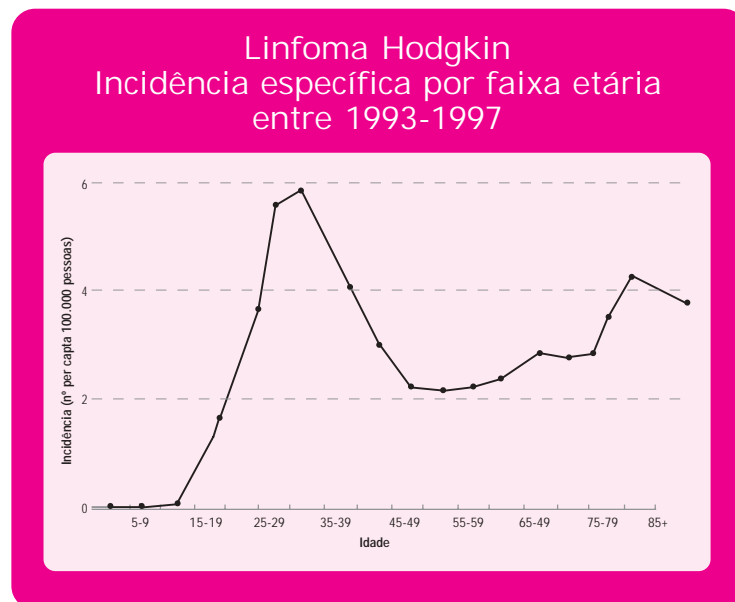


Figura 4. O eixo horizontal mostra grupos etários com intervalos de 5 anos. O eixo vertical mostra a frequência de novos casos de linfoma de Hodgkin a cada ano por cada 100 mil indivíduos do grupo etário pertinente. (Dados: Programa do National Cancer Institute SEER).

Linfoma de Hodgkin

Os linfomas são divididos em duas categorias principais: os linfomas de Hodgkin e todos os outros linfomas, denominados linfomas não-Hodgkin.

Os termos utilizados para descrever essas doenças têm contexto histórico. O linfoma de Hodgkin foi assim chamado devido à

aumentados. Esse aumento dos linfonodos pode ser visualizado, sentido ou medido através de tomografia computadorizada ou ressonância magnética, dependendo do grau do aumento e da localização.

Medula Óssea

Os ossos são ocos e sua cavidade central é ocupada pela medula, um tecido esponjoso que desempenha papel fundamental no desenvolvimento das células sangüíneas. Após a puberdade, a medula dos ossos das costas, costelas, esterno, pelve, ombros e crânio continua ativa na formação de células sangüíneas.

Micose Fungóide

(veja Linfoma Cutâneo de Células T)

Mitose

Processo pelo qual uma célula única se divide em duas células. Esse processo também é conhecido como divisão celular, replicação celular ou crescimento celular.

Monócitos (Macrófagos)

Tipo de glóbulo branco que auxilia no combate às infecções. Os monócitos e os neutrófilos são as duas principais células “matadoras e comedoras de microorganismos” que encontramos no sangue. Quando os monócitos saem do sangue e penetram no tecido eles se transformam em macrófagos. O macrófago é o monócito em ação e pode combater infecções nos tecidos ou exercer outras funções, como ingerir células mortas.

Monoclonal

(veja Clonal)

Mutação

Alteração de um gene como resultado de uma lesão ao DNA de uma célula. *Mutações de células germinativas* ocorrem no óvulo ou no esperma, e são transmitidas de pai para filho. *Mutações de células somáticas* ocorrem em um tecido específico e podem resultar no crescimento da célula do tecido específico, transformando-se em um tumor. Na leucemia,

Linfoma Difuso de Grandes Células

(veja Linfoma de Alto-Grau)

Linfoma Extranodal

Linfoma que não se origina nos linfonodos e sim em outro órgão. Há relatos de linfomas originados em praticamente todos os órgãos; o estômago, os intestinos, o cérebro, a glândula tireóide, os testículos, o trato urinário, a pele, os ossos, os pulmões e outros podem ser o primeiro local de acúmulo de linfócitos malignos, formando um tumor. No linfoma de Hodgkin a origem primária extranodal é muito menos freqüente que em outros linfomas.

Linfoma Folicular

Esse termo é utilizado para descrever o subtipo de linfoma cujas células se encontram agrupadas em aglomerados ou folículos (veja Linfoma de Baixo Grau). Esse padrão é diferente dos linfomas difusos.

Linfoma Linfoblástico

(veja Linfoma de Células T)

Linfoma MALT

(veja Linfomas de Tecido Linfóide Associado à Mucosa)

Linfomas Difusos

Esse termo é utilizado para incluir os subtipos de linfomas que apresentam o mesmo padrão alterado na biópsia de linfonodo. Quando o tecido é examinado microscopicamente, as células desses linfomas são vistas espalhadas difusamente por todo o linfonodo, diferentemente do linfoma folicular, onde se verificam aglomerados ou folículos de células do linfoma.

Linfonodos

Pequenas estruturas, do tamanho de grãos de feijão, que contêm grandes números de linfócitos e se conectam uns aos outros através de pequenos canais denominados canais linfáticos. Os linfonodos se encontram distribuídos ao longo do corpo. Em pacientes com linfoma, linfoma de Hodgkin e alguns tipos de leucemia linfocítica, os linfócitos malignos crescem e se expandem nos linfonodos, que podem se apresentar

descrição de vários casos em 1832 por Thomas Hodgkin, os quais foram reconhecidos como uma nova condição maligna que envolve os linfonodos. Foi aproximadamente 40 anos mais tarde que um novo conceito de linfoma (originalmente denominado linfossarcoma), diferente do linfoma de Hodgkin, foi proposto por Virchow, Cohnheim, e Billroth, três proeminentes médicos do final do século 19. O linfoma de Hodgkin continua a receber reconhecimento especial da Organização Mundial de Saúde, órgão que influencia a classificação de doenças em todo o mundo. A enfermidade foi chamada de Doença de Hodgkin por aproximadamente 170 anos, quando foi então oficialmente alterada para linfoma de Hodgkin, após evidências suficientes indicando que o câncer se originava a partir de um linfócito. Embora a doença se manifestasse principalmente nos linfonodos e nos tecidos linfáticos, não se sabia ao certo qual era a célula de origem até o final do século 20.

Sinais e Sintomas

O sintoma inicial mais comum do linfoma de Hodgkin é um inchaço indolor dos linfonodos no pescoço, porção superior do peito, interior do peito, axilas, abdômen ou virilha. O envolvimento de linfonodos em outros locais ocorre com menor frequência. Outros sintomas incluem febre; sudorese noturna, principalmente à noite; perda de peso e coceira. É possível que os pacientes sintam dor nos linfonodos após a ingestão de álcool, um achado incomum, porém, característico do linfoma de Hodgkin. O baço pode estar aumentado.

Podem ser necessárias técnicas de diagnósticos por imagem, solicitadas pelo médico se o histórico do paciente e o exame físico levantarem suspeitas de linfoma de Hodgkin (veja abaixo). Essas técnicas podem revelar linfonodos aumentados no peito, no abdômen ou em ambos. Massas tumorais podem ocorrer fora dos linfonodos nos pulmões, ossos ou outros tecidos.

Diagnóstico

Os passos tomados para se determinar a presença e a extensão do linfoma de Hodgkin são importantes para o diagnóstico e para a avaliação da abordagem terapêutica. O diagnóstico do

linfoma de Hodgkin requer a *biópsia* de um linfonodo envolvido ou de outro local acometido pelo tumor. O patologista prepara uma lâmina da amostra para biópsia e avalia as células utilizando um microscópio. Vários padrões de alterações em linfonodos são típicos e servem para diagnosticar o linfoma de Hodgkin. As alterações podem ser categorizadas em quatro padrões, ou tipos de linfoma de Hodgkin: predominância de linfócitos, esclerose nodular, celularidade mista ou depleção de linfócitos.

Em alguns casos, o uso da *imunofenotipagem* pode auxiliar a distinguir o linfoma de Hodgkin de outros tipos de linfomas ou de outras reações não cancerígenas em linfonodos. O patologista também utiliza a presença de certas células especiais para confirmar o diagnóstico. Essas células foram denominadas células de Reed-Sternberg em homenagem aos patologistas que as descreveram pela primeira vez. Outras células relacionadas são conhecidas como células de Hodgkin.

O diagnóstico patológico do linfoma de Hodgkin pode ser difícil. O diagnóstico frequentemente requer patologistas experientados para analisar as lâminas de biópsia.

Estágios da Doença (determinação de sua extensão)

Além do exame físico, o médico pode utilizar determinadas técnicas de diagnóstico por imagens para determinar a extensão da doença. Esses testes auxiliam o médico a avaliar: 1) a localização e a distribuição dos linfonodos aumentados, 2) um possível envolvimento de outros órgãos além dos linfonodos, e 3) a presença de massas tumorais extensas em outros locais. Na maioria dos casos, esses procedimentos incluem *tomografias computadorizadas (CT)* ou *ressonâncias magnéticas* do abdômen. Hoje em dia é pouco comum a requisição de um procedimento cirúrgico denominado laparoscopia de estágio, utilizado para inspecionar e fazer a biópsia dos linfonodos no abdômen e no fígado e para remover o baço. A informação reunida a partir desses estudos permite que o “estágio” da doença do paciente seja determinado.

Linfoma de Células B

Subtipo de linfoma composto por linfócitos malignos com características de linfócitos B. Os linfócitos B foram assim denominados devido ao “B” de bursa, uma estrutura encontrada nos pássaros e o primeiro local de maturação de linfócitos B descoberto. Nos humanos, acredita-se que os grupos linfáticos da medula óssea e dos intestinos sejam os sítios de maturação dos linfócitos “B”.

Linfoma de Células do Manto

(veja Linfoma de Baixo Grau)

Linfoma de Células T

O termo linfoma de células T periféricas se aplica àqueles linfomas cujas células malignas apresentam características de linfócitos T quando feita a imunofenotipagem ou estudos especiais de diagnóstico molecular. Os quatro tipos principais de linfoma de células T são: linfoma de células T periféricas, linfoma de células T linfoblásticas, linfoma de células T cutâneo e linfoma de células T do adulto. Esses linfomas são compostos por células malignas do tipo células T. Os linfócitos T foram assim denominados graças ao “T” de timo, uma glândula no peito que se encolhe e desaparece à medida que as pessoas chegam na idade adulta, e que é a fonte dos linfócitos T no início da vida.

Linfoma de Células T Periférico

(veja Linfoma de Células T)

Linfomas de Tecido Linfóide Associado à Mucosa (MALT)

Linfomas que se originam no revestimento do trato intestinal ou tecido glandular associado. O estômago é o local mais freqüente e é associado a infecções pela bactéria que causa úlceras estomacais, *Helicobacter pylori*. Esses linfomas geralmente são de progressão lenta e costumam permanecer localizados.

Linfoma de Zona Marginal

(veja Linfoma de Baixo Grau)

Linfoma de Alto Grau

Termo utilizado para os vários subtipos de linfoma que progridem de maneira relativamente rápida se não tratados. Esses subtipos incluem o linfoma associado à AIDS, o linfoma de grandes células anaplásticas, o linfoma de Burkitt, o linfoma *difuso* de grandes células e o linfoma linfoblástico. Embora representem linfomas de progressão mais rápida, alguns se encontram também entre aqueles que respondem muito bem a combinações de drogas utilizadas em protocolos de tratamento.

Linfoma de Baixo-Grau

Esse termo compreende vários subtipos de linfoma que apresentam uma taxa de progressão, em média, relativamente lenta. Geralmente, as células do linfoma apresentam características de linfócitos B. Alguns dos subtipos incluídos nessa classificação são os linfomas de pequenos linfócitos, os linfomas foliculares, os linfomas de células do manto e os linfomas de zona marginal. Os nomes atribuídos a esses subtipos pelos patologistas relacionam os linfomas a células de um grupo normal de linfonodos; os linfonodos normais se organizam em zonas, como foliculo, zona do manto e zona marginal.

Linfoma de Burkitt

Tipo de linfoma de células B anunciado na África Equatorial por Dennis Burkitt, cirurgião irlandês que trabalhava nessa região. Na África, esse linfoma geralmente se apresenta como uma massa facial ao redor da mandíbula, freqüentemente em crianças. É invariavelmente associado com o vírus Epstein-Barr nas células do linfoma. Uma anormalidade no cromossomo número 8 também está presente. Acredita-se que tanto a anormalidade cromossômica como a infecção virótica desempenhem um papel no aparecimento dessa doença. Na América do Norte, o linfoma de Burkitt é muito menos freqüente. Geralmente se manifesta sob a forma de massas abdominais de células do linfoma, não está uniformemente associada com o vírus Epstein-Barr, pode ocorrer em indivíduos mais velhos e pode envolver a medula e o sangue.

- **Estágio I:** representa o envolvimento aparente de um único grupo de linfonodos ou de um único órgão, como o osso.
- **Estágio II:** indica o envolvimento de dois ou três grupos vizinhos de linfonodos; por exemplo, todos no pescoço ou no peito, ou todos no abdômen.
- **Estágio III:** representa o envolvimento de vários grupos de linfonodos no pescoço, peito e abdômen.
- **Estágio IV:** significa que há o envolvimento disseminado de linfonodos e outros órgãos, como pulmões, fígado e ossos.

Os quatro estágios do linfoma de Hodgkin podem ser divididos em categorias “A” e “B”. A categoria “A” indica a ausência de febre, suor exagerado e perda de peso. Pacientes que apresentam esses sintomas pertencem à categoria “B”. Por exemplo, o estágio IIB indica que o paciente possui dois grupos vizinhos de linfonodos atingidos pela doença e apresenta febre, suor exagerado e perda de peso. Exemplos de dois grupos vizinhos são os linfonodos no pescoço e próximos à clavícula ou no pescoço e nas axilas.

Hemogramas, exames da medula óssea, exames de sangue e imagens especiais que podem detectar o envolvimento do fígado e a gravidade da doença, também são úteis para avaliação da abordagem do tratamento.

Pacientes com sintomas da categoria B geralmente requerem uma abordagem de tratamento mais agressiva. A extensão da doença e a presença dos sintomas da categoria B determinam se a *radioterapia*, a *quimioterapia* ou ambas são recomendadas para o tratamento (veja Tabela 2).

Tabela 2. Considerações especiais do tratamento do linfoma de Hodgkin

- | | |
|---|---|
| 1 - Linfonodos aumentados no peito | 4 - Órgãos envolvidos (ex.: pulmões, fígado, ossos) |
| 2 - Baço aumentado | 5 - Anemia severa |
| 3 - Muitos grupos de linfonodos afetados. | 6 - Idade avançada |

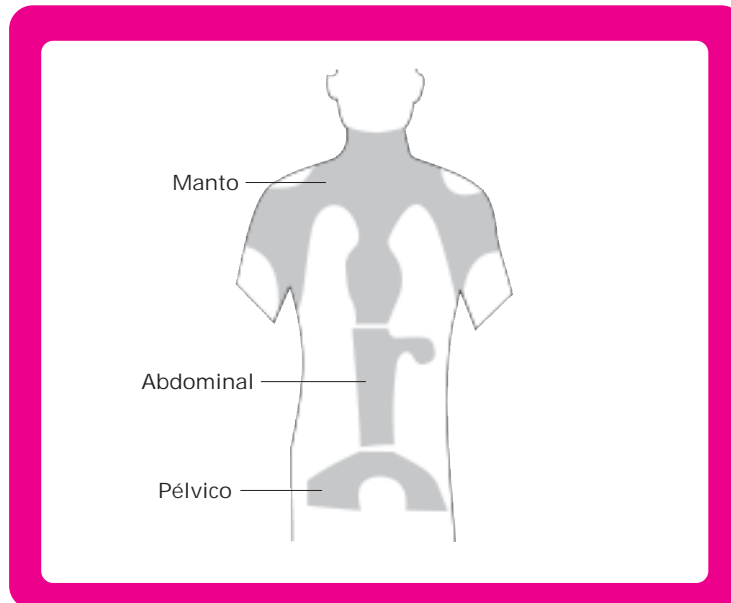


Figura 5. Três principais campos de radiação utilizados no tratamento do Linfoma de Hodgkin. O princípio do tratamento é atingir aglomerados de linfonodos vizinhos para onde pequenos grupos de células malignas migraram através de vasos linfáticos interligados. É possível que os linfonodos não estejam suficientemente aumentados para serem detectados. Estudos de pacientes que apresentaram recidiva nas margens de campos de radiação menores sugeriram a adoção de campos maiores para prevenir recidivas e aumentar os índices de cura.

Leucócitos

Sinônimo de glóbulos brancos (veja glóbulos brancos).

Leucopenia

Diminuição abaixo do normal do número de leucócitos do sangue (glóbulos brancos).

Linfadenopatia

Aumento dos linfonodos

Linfocinas

(veja Citocinas)

Linfócitos

Tipo de glóbulo branco que participa do sistema imunológico do corpo. Há três tipos principais de linfócitos: Linfócitos B, que produzem anticorpos para auxiliar a combater agentes infecciosos como bactérias, vírus e fungos; linfócitos T, que possuem várias funções, inclusive a de auxiliar os linfócitos B a produzir anticorpos e atacar células infectadas por vírus; e células NK (Natural Killer), que atacam células tumorais.

Linfoma Cutâneo de Células T

Esse subtipo de linfoma envolve principalmente a pele e os linfonodos ou, posteriormente, outros órgãos. Aproximadamente 3% de todos os linfomas são desse tipo. As células do linfoma apresentam características de linfócitos T. A doença pode se agravar e regredir ao longo de muitos anos e pode ser difícil de ser diagnosticada com precisão em suas fases iniciais, mesmo sendo feita uma biópsia da pele. Esse linfoma pode ser denominado micose fungóide quando há envolvimento predominante da pele. Os linfócitos malignos podem penetrar no sangue e, se estiverem em número suficiente, podem imitar algumas das características da leucemia linfocítica crônica. Quando são inspecionados detalhadamente, esses linfócitos que se acumulam no sangue apresentam lóbulos característicos em seus núcleos. Essa fase da doença é conhecida como Síndrome de Sézary devido ao médico francês que, em 1938, detectou uma célula rara e diferente do linfoma que penetrava no sangue. A micose fungóide e a síndrome de Sézary são geralmente conhecidas como linfoma cutâneo de células T.

por bactérias, vírus, fungos ou protozoários aos quais indivíduos com um sistema imunológico normal não são suscetíveis. Esses organismos tiram proveito da debilidade proporcionada pela imunodeficiência, principalmente quando são verificadas contagens muito baixas de glóbulos brancos resultantes do tratamento ou da doença.

Infusão de Células-Tronco de Osso ou Medula Autólogas

Essa técnica, freqüentemente denominada transplante, compreende a coleta de células-tronco da medula ou do sangue de um paciente e seu congelamento para uso posterior. Após terapia intensiva, o paciente recebe as células-tronco, reinfundidas através de um catéter implantado. As células-tronco da medula ou do sangue podem ser obtidas de pacientes com doença da medula em período de remissão (por exemplo, leucemia mielóide aguda), ou quando a medula não estiver extremamente afetada (por exemplo, linfoma que requer terapia intensiva). Tecnicamente, esse procedimento não é um transplante, o qual significa a remoção de tecido de um indivíduo (doador) para outro indivíduo (receptor). O objetivo desse procedimento é restaurar a produção de células sangüíneas a partir das células-tronco preservadas e reinfundidas, depois que a terapia intensiva tiver danificado seriamente a medula remanescente do paciente. Esse procedimento geralmente utiliza células-tronco de sangue autólogo, já que células-tronco da medula circulam no sangue e podem ser capturadas do mesmo através de aférese (veja Aférese).

Interleucinas (veja Citocinas)

Isótopo Radioativo

Uma forma de molécula que emite radiação. Certos tipos de radiação podem lesar células cancerígenas. Médicos utilizam isótopos radioativos para tratar o câncer de várias maneiras, inclusive aderindo o isótopo aos anticorpos. Esses anticorpos se aderem à célula cancerígena e a radiação pode destruí-la.

Tratamento

O objetivo do tratamento é a cura do paciente. Tanto a radioterapia como a quimioterapia podem levar à cura. Quando a doença é localizada, a radioterapia é freqüentemente utilizada por si só. Ela é geralmente feita em grandes áreas delimitadas, ou campos, de forma que tanto os linfonodos cancerígenos como os vizinhos sejam tratados (veja Figura 5). Esses campos são denominados “manto” para designar o pescoço e o peito; “abdominal” quando se referem à porção inferior do peito e superior do abdômen; e “pélvico” quando se referem à porção inferior do abdômen e virilha.

A radiação é gerada através de aparelhos especiais que produzem raios de alta energia capazes de matar as células do linfoma. A proteção de órgãos não envolvidos, como os pulmões e o fígado, pode minimizar os efeitos colaterais. Além disso, melhorias contínuas dos dispositivos que geram a radiação permitem focar mais precisamente as áreas a serem tratadas.

Se a doença estiver disseminada e associada a sinais de maior gravidade, como febre ou perda de peso, a quimioterapia é freqüentemente utilizada por si só. Em circunstâncias intermediárias, o planejamento é feito de maneira individual quanto à utilização da radioterapia, da quimioterapia ou de ambas. Em alguns casos de linfoma de Hodgkin é aconselhável a combinação da radioterapia e da quimioterapia para aumentar as chances de sobrevivência.

Curso e Resultados

A efetividade da terapia depende da idade do paciente e da extensão (estágio) da doença. Uma grande proporção dos pacientes se cura após o tratamento inicial. Para aquela pequena porcentagem que apresenta uma *recidiva* da doença, ou uma *reincidência*, um segundo tratamento com radioterapia ou quimioterapia geralmente é bem sucedido. Esses pacientes podem se curar ou apresentar longos períodos sem a doença após o segundo tratamento. Em alguns pacientes com evidências de doença progressiva, o uso de sangue ou infusões de células-tronco da medula autóloga permitem a aplicação de

uma quimioterapia intensiva que pode levar à remissão e a um longo período de tempo sem a doença. Mais de 75% dos pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin podem ser curados através das abordagens atuais de tratamento.

Uma das características importantes do linfoma de Hodgkin é o comprometimento do funcionamento do sistema imunológico. As células do sistema imunológico, principalmente os linfócitos T, não reagem normalmente. Isso pode fazer com que os pacientes se tornem suscetíveis a certos tipos de infecção. Os efeitos da radioterapia e da quimioterapia podem aumentar essa suscetibilidade, já que tais tratamentos colaboram para a supressão do sistema imunológico. A remoção do baço, atualmente feita com menor frequência, também contribui para o risco de infecções graves.

As melhorias no tratamento do linfoma de Hodgkin, a maior consciência em relação ao risco de doenças infecciosas e uma melhor terapia antimicrobiana disponível tornaram as complicações infecciosas menos problemáticas para os pacientes. A função imunológica dos pacientes costuma melhorar após a cura, fazendo com que o risco de complicações infecciosas graves ou pouco comuns diminua durante o período pós-tratamento. O *Herpes zoster* (“cobreiro”) é um exemplo de uma doença virótica que ocorre com maior frequência em pacientes com linfoma de Hodgkin.

Linfoma Não-Hodgkin

Sinais e Sintomas

Muitos pacientes costumam notar linfonodos aumentados no pescoço, axilas ou virilha. Este inchaço dos linfonodos pode aparecer com menor frequência próximo às orelhas ou cotovelo, ou na garganta, próximo às amídalas. Ocasionalmente a doença pode ter início em um local sem linfonodos, como nos ossos, pulmões, ou pele. Nesses casos, os pacientes costumam apresentar sintomas referentes a tal local, como dor óssea, tosse, dor no peito, erupções ou nódulos na pele. Também podem apresentar febre, sudorese noturna, fadiga inexplicada, perda de apetite ou perda de peso. Durante o exame médico, pode ser que um aumento no baço seja detectado. Em alguns

HLA

Acrônimo para antígeno de leucócitos humanos. Essas proteínas se encontram na superfície da maioria das células dos tecidos e fazem com que cada indivíduo tenha um tipo característico de tecido. O teste de antígenos HLA é conhecido como “tipagem do tecido”. Há quatro grupos principais de antígenos HLA: A, B, C e D. Estas proteínas atuam como antígenos quando doadas (transplantadas) a outro indivíduo, por exemplo, o receptor de uma medula óssea ou de células-tronco. Se os antígenos presentes nas células doadoras forem idênticos (gêmeos idênticos) ou muito similares (irmãos com HLA compatível) o transplante (medula óssea ou células) terá maiores possibilidades de sobreviver no receptor. Além disso, as células do corpo do receptor terão menos possibilidades de serem atacadas pelas células do doador (doença do enxerto *versus* hospedeiro).

Imunofenotipagem

Método que utiliza as reações dos anticorpos com os antígenos para determinar os tipos celulares específicos em uma amostra de células do sangue, da medula ou de linfonodos. Um marcador é colocado em anticorpos reativos contra antígenos específicos de uma célula. Esse marcador pode ser identificado através de um equipamento laboratorial utilizado para o teste. À medida que as células, com seus arranjos de antígenos, vão reagindo contra anticorpos específicos, elas podem ser identificadas através do marcador: células da leucemia mielógena podem ser distinguidas das células da leucemia linfocítica, por exemplo. Este método facilita a subclassificação dos tipos de células que podem, por sua vez, auxiliar a decidir qual o melhor tratamento para ser utilizado para determinado tipo de leucemia ou linfoma.

Imunoglobulinas

(veja Gamaglobulinas).

Infecções Oportunistas

Os linfomas podem ser agravados por infecções não usuais devido à suscetibilidade dos pacientes em tratamento intensivo e a outros fatores que podem suprimir o sistema imunológico. “Oportunista” é o termo utilizado para infecções

sangüíneas apresentam um menor número de grânulos (ex. linfócitos). Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos são tipos de granulócitos.

Hematologista

Médico especializado no tratamento de doenças das células sangüíneas. Este médico pode ser um internista (que trata de adultos) ou um pediatra (que trata de crianças). Hematologistas são médicos especializados no diagnóstico de doenças do sangue e que realizam testes laboratoriais especializados, que são freqüentemente necessários para um diagnóstico preciso.

Hematopoese

Processo de formação de células do sangue na medula. As células mais primitivas da medula são as células-tronco. Elas iniciam o processo de desenvolvimento das células do sangue. As células-tronco se transformam em células sangüíneas jovens ou imaturas, como os glóbulos brancos ou vermelhos, de vários tipos. Esse processo é denominado “diferenciação”. As células sangüíneas jovens se transformam posteriormente em células sangüíneas totalmente funcionais. Esse processo é chamado “maturação”. As células saem da medula e penetram no sangue e na circulação. A hematopoese é um processo contínuo normalmente ativo ao longo da vida. A razão para essa atividade é o fato de que a maioria das células sangüíneas vive por períodos curtos e deve ser continuamente substituída. Aproximadamente quinhentos bilhões de células sangüíneas são produzidas a cada dia. Os glóbulos vermelhos vivem aproximadamente quatro meses; as plaquetas em torno de dez dias e a maioria dos neutrófilos, dois ou três dias. Essa necessidade de reposição muito rápida explica a deficiência severa no número de células sangüíneas que se verifica quando a medula é lesada por tratamento citotóxico intensivo ou pela substituição de suas células por células da leucemia, do linfoma ou do mieloma.

Hepatomegalia

Aumento do fígado.

casos, é possível que a doença somente seja descoberta durante um exame médico “de rotina” ou enquanto o paciente está sob tratamento de uma condição não relacionada.

Diagnóstico

Na maioria das vezes, linfonodos aumentados significam geralmente uma reação a uma infecção e não são sinônimos de câncer. O médico pode suspeitar de linfoma se encontrar linfonodos aumentados durante um exame físico ou um teste de diagnóstico por imagem (por exemplo, raios-X do peito) sem que haja uma explicação para o aumento, como por exemplo, uma infecção na região. O diagnóstico pode ser estabelecido com certeza através da biópsia de um linfonodo ou de outro órgão envolvido, como ossos, pulmões, fígado ou outros tecidos. Em alguns casos, o diagnóstico pode ser feito a partir da descoberta de linfócitos anormais (células do linfoma) na medula, obtidas como parte de uma avaliação diagnóstica inicial.

O tecido da biópsia geralmente pode ser removido sob anestesia local. Ocasionalmente uma cirurgia do peito ou do abdômen pode ser utilizada para o diagnóstico. A biópsia cirúrgica requer anestesia geral. No entanto, abordagens mais recentes utilizando a laparoscopia permitem que sejam feitas biópsias no interior de cavidades do corpo sem grandes incisões e manipulações.

Após a obtenção do tecido, ele é preparado e examinado microscopicamente por um patologista, para que o padrão das anormalidades do tecido e o tipo de células envolvidas sejam analisados. Às vezes, é relativamente fácil para um médico experiente decidir que determinada anormalidade é um linfoma e qual é a categoria e a classificação do mesmo. No entanto, em alguns casos o diagnóstico é pouco claro e o auxílio de hematologistas especializados (médicos especializados no diagnóstico do linfoma) pode ser necessário.

As células obtidas no momento da biópsia do tecido podem ser estudadas por imunofenotipagem para que se obtenham evidências adicionais de que são células do linfoma e para que se determine se são linfócitos do tipo T, B ou NK.

As células também podem ser estudadas para verificar se anormalidades cromossômicas estão presentes. Esse tipo de exame é conhecido como análise citogenética. Anormalidades cromossômicas podem ser importantes na identificação do tipo específico de linfoma presente, que pode auxiliar na escolha das drogas a serem utilizadas no tratamento.

Estágio da Doença (determinação da sua extensão)

O diagnóstico com base em espécimes para biópsia e na determinação da extensão da doença fornece informações muito importantes para o planejamento do tratamento feito pelo médico. O tipo específico de linfoma (de células T ou B) e a localização dos linfonodos ou órgãos envolvidos é um fator determinante para a seleção dos medicamentos e para a duração do tratamento.

Após a confirmação do diagnóstico, a extensão da doença é determinada. Isso é chamado de “determinação do estágio da doença ou estagiamento”. Técnicas de imagem, como as ressonâncias magnéticas e as tomografias computadorizadas, são utilizadas para procurar linfonodos ou órgãos como fígado, baço ou rins aumentados. O sangue e a medula são examinados. Exames de sangue avaliam se há *anemia* ou baixa contagem de glóbulos brancos ou plaquetas, ou se há células do linfoma presentes no sangue. Um exame da medula óssea também pode detectar a presença de células do linfoma. Medições de substâncias químicas e outros componentes do sangue verificam o envolvimento de outros órgãos, tais como disfunções do fígado e dos rins, e indicam se as *imunoglobulinas* produzidas pelos linfócitos são deficientes ou anormais.

Uma punção lombar e/ou a obtenção de imagem do cérebro ou da coluna vertebral podem ser requeridas em casos onde o tipo de linfoma ou os sintomas do paciente sugerem que o sistema nervoso central (cérebro ou medula espinhal) possa estar afetado. Após a realização de todos os testes, o médico determina quais são as áreas envolvidas, com base nas evidências em mãos.

Gamaglobulinas

Porção ou fração das proteínas que se encontram no plasma. Quando as proteínas do plasma foram inicialmente separadas por métodos químicos elas foram denominadas albuminas ou globulinas. As globulinas foram divididas em três grupos principais chamados globulinas alfa, beta ou gama. As gamaglobulinas contêm os anticorpos do plasma. Esses anticorpos, ou gamaglobulinas, são, às vezes denominados imunoglobulinas, porque são produzidas pelas células do sistema imunológico, principalmente linfócitos B e seus derivados (células plasmáticas). As gamaglobulinas ou imunoglobulinas são elementos chave do sistema imunológico, porque contêm os anticorpos que nos protegem das infecções. Pacientes com deficiências imunológicas, como os com leucemia linfocítica crônica e alguns com linfoma, cujos linfócitos B não são capazes de produzir gamaglobulina, podem receber periodicamente injeções da mesma, numa tentativa de baixar o risco de infecções.

Gene Supressor de Tumores (Antioncogene)

Gene que atua impedindo o crescimento celular. Se uma mutação ocorrer nesse gene o indivíduo pode se tornar mais suscetível ao desenvolvimento de câncer no tecido correspondente.

Glóbulos Brancos

Sinônimo de *leucócitos*. Há cinco tipos principais de glóbulos brancos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos.

Glóbulos Vermelhos

Células sangüíneas que carregam hemoglobina, a qual se liga ao oxigênio e o transporta aos tecidos do corpo. Também conhecidos como eritrócitos, os glóbulos vermelhos constituem em torno de 45% do volume do sangue em indivíduos saudáveis.

Granulócitos

Tipo de glóbulo branco que apresenta um grande número de grânulos proeminentes no corpo celular. Outras células

semiquantificação é de grande valia para avaliar o estado de saúde de pacientes em tratamento em estudos clínicos. Se um grupo apresenta uma diferença significativa em termos de estado de desempenho a interpretação dos resultados de seu tratamento é influenciada. O estado de desempenho também é importante na determinação da tolerância de um paciente a uma terapia intensiva. A seguinte versão resumida da definição do nível de atividades descreve o estado de desempenho em termos de uma escala decrescente, começando com atividades e capacidades normais. Outras versões utilizam um percentual do normal como indicador.

Estado	Definição
0	Atividade Normal
1	Sintomas ambulatoriais
2	Na cama < 50% do tempo
3	Na cama > 50% do tempo
4	100% fora da cama

Eosinófilos

Tipo de glóbulo branco que participa de certas reações alérgicas e auxilia a combater certas infecções parasíticas.

Eritrócitos

Sinônimo de glóbulos vermelhos (veja Glóbulos Vermelhos).

Fagócitos

Células que comem (ingerem) microorganismos como bactérias ou fungos e os matam, como forma de proteger o corpo de infecções. Os dois principais fagócitos do sangue são os neutrófilos e os monócitos. A diminuição do número dessas células sangüíneas é a principal causa de suscetibilidade a infecções em pacientes com leucemia ou naqueles tratados com radioterapia e/ou quimioterapia intensivas que suprimem a produção de células sangüíneas na medula.

Fatores de Crescimento

(veja Citocinas)

Fator Estimulador de Colônia

(veja Citocinas)

Fatores que influenciam o tratamento

Seis fatores principais são utilizados para determinar o tipo de tratamento a ser feito.

1) Tipo de linfoma. Trinta ou mais subtipos de linfomas específicos ou de leucemias linfocíticas bastante relacionadas foram categorizadas. A tabela 3 mostra exemplos desses subtipos. Para simplificar a classificação, muitos *oncologistas* agrupam os vários subtipos de acordo com a velocidade média de crescimento e progressão do linfoma: muito lentamente (*baixo grau*) ou muito rapidamente (agressivo). Graças ao conhecimento da maneira pela qual os tipos específicos de linfoma progridem, pode-se determinar a possibilidade de progressão lenta ou rápida e os tipos de terapia necessários inicialmente. A classificação dos tipos específicos do linfoma leva em consideração o padrão da biópsia do linfonodo feita ao microscópio e o tipo celular predominante dos linfócitos (T ou B). Com base nas experiências clínicas passadas em relação a cada subtipo de linfoma, o médico pode dizer, em média, se o linfoma progredirá lentamente (*baixo grau*) ou mais rapidamente (*alto grau*). Essa classificação também indica ao médico se um tratamento mais ou menos intensivo é necessário inicialmente.

Trinta ou mais subtipos de linfomas específicos ou fortemente relacionados a leucemias linfocíticas foram categorizados. A

Tabela 3. Tipos de Linfoma

- | | |
|--|--|
| 1 - Linfoma de baixo grau de células T ou células B (ex.: linfoma folicular, linfoma de células T cutâneo) | 3 - Linfoma de grau intermediário de células T ou células B (ex.: linfoma de grandes células B, linfoma intestinal de células T) |
| 2 - Linfoma de grau intermediário de células T ou células B (ex.: linfoma do manto de células B, linfoma angiocêntrico | 4 - Linfoma de alto grau de células T ou B (ex.: linfoma de células B de Burkitt, linfoma agudo de células T do adulto) |

Tabela mostra exemplos desses subtipos.

2) Estágio da doença. O estágio em que se encontra o linfoma pode ser muito importante para a tomada de decisões a respeito do tratamento.

- **Estágio I:** significa que o linfoma pode ser detectado em um grupo de linfonodos ou em somente um órgão fora dos linfonodos.
- **Estágio II:** indica o envolvimento de dois ou mais grupos de linfonodos, próximos uns dos outros; por exemplo, todos no pescoço ou no peito, ou todos no abdômen.
- **Estágio III:** representa o envolvimento de vários grupos de linfonodos no pescoço, peito e abdômen.
- **Estágio IV:** significa que há um envolvimento disseminado de linfonodos e outros órgãos como pulmões, fígado, intestinos e ossos.

3) Tipo de célula. O tipo de células do linfoma (relacionadas às células T, células B ou células NK) pode fornecer pistas importantes ao médico quanto à escolha do tratamento a ser utilizado. Essa classificação celular é feita através de imunofenotipagem ou técnicas de diagnóstico molecular. Essas técnicas medem características especiais das células que as distinguem entre os três tipos de linfócitos. A agressividade do linfoma e a maneira como ele reage aos medicamentos podem ser deduzidas, em parte, a partir desses procedimentos.

4) Envolvimento extranodal. A abordagem terapêutica geralmente é afetada quando há envolvimento de órgãos externos aos linfonodos. Se o cérebro, fígado, ou ossos estiverem envolvidos, por exemplo, a abordagem terapêutica deve levar em consideração essas áreas externas aos linfonodos.

5) Idade. A idade avançada do paciente (mais de 60 anos) e condições médicas coexistentes são também importantes pontos a serem considerados.

corporais, como escarro, sangue, urina e esfregaços do interior do nariz e da garganta, bem como do reto, são colocados em um meio de cultura em recipientes especiais estéreis e incubados em temperatura corporal (37°C, 98,6°F) por um ou vários dias. Essas culturas são analisadas para verificar a presença de bactérias, fungos ou, em alguns casos, outros organismos, em números significativos. Caso estejam presentes, esses microorganismos podem ser testados com vários antibióticos, para que aquele com maior capacidade de matá-los seja detectado. Isso é chamado de determinação da “sensibilidade a antibióticos” de um organismo.

Desidrogenase Láctica (LDH)

Enzima presente em todas as células normais e anormais. É liberada por células no sangue e está presente em quantidades normais na porção líquida do sangue, o plasma. Quando o sangue é coletado e coagula a porção fluida é denominada soro. Muitas substâncias químicas são medidas no soro, inclusive a LDH. Um soro normal contém baixos níveis de LDH. Esse nível pode se encontrar elevado em muitas doenças, como na hepatite e em vários tipos de cânceres. A LDH geralmente se encontra elevada no linfoma e nas leucemias linfocíticas. As alterações da LDH não são específicas, porém, quando elevadas na presença de cânceres linfocíticos, podem refletir a extensão do tumor e a velocidade de crescimento do mesmo. É utilizada em alguns casos, juntamente com outras medidas, para planejar a intensidade da terapia para o linfoma. O linfoma de Burkitt e outros linfomas agressivos freqüentemente apresentam uma marcada elevação da LDH sérico.

Diferenciação

Processo através do qual células-tronco passam de células sem uma função específica a células funcionais de uma única linhagem de células sangüíneas. Os glóbulos vermelhos, plaquetas, neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos e linfócitos são formados a partir de uma célula-tronco através desse processo.

Condição Clínica

O estado de desempenho que semiquantifica a capacidade de desempenho de atividades diárias do paciente. Essa

Citogenética

Processo de análise do número e do formato dos cromossomos celulares. O profissional que prepara, examina e interpreta o número e o formato dos cromossomos nas células é chamado de citogeneticista.

Clonais (Monoclonais)

População de células derivadas de uma única célula primitiva. Praticamente todos os neoplasmas benignos e malignos (cânceres) são derivados de uma única célula cujo DNA sofreu um dano (mutação) e, portanto, são clonais. A célula mutante possui uma alteração em seu DNA que forma um oncogene; isso a transforma em uma célula causadora de câncer. O câncer é o acúmulo total de células que cresceram a partir de uma única célula mutante. A leucemia, o linfoma e o mieloma são exemplo de cânceres clonais, ou seja, derivados de uma única célula anormal.

Crista Ilíaca

Projeção do osso do quadril de onde é geralmente retirada uma amostra da medula para o diagnóstico de doenças das células sanguíneas.

Cromossomos

Todas as células humanas normais nucleadas contêm 46 estruturas denominadas cromossomos. Os genes, segmentos específicos de DNA, são as principais estruturas que formam os cromossomos. Um cromossomo de tamanho médio possui DNA suficiente para conter 2000 genes. Os cromossomos X e Y são os determinantes do nosso sexo e são conhecidos como cromossomos sexuais: dois cromossomos X em mulheres e um X e um Y em homens. O número ou formato dos cromossomos pode estar alterado nas células da leucemia ou do linfoma.

Culturas

No caso de suspeita de infecção é útil conhecer o principal local envolvido e o tipo de bactérias, fungos ou outros microorganismos, de forma que antibióticos mais específicos possam ser selecionados para o tratamento. Para determinar o local e o microorganismo envolvido, amostras de fluidos

6) A presença de reações corporais ao linfoma também influencia a abordagem terapêutica. Fatores como febre, suor exagerado e perda de mais de 10% do peso corporal, reconhecidos como sintomas B, são achados importantes. A classificação A (em comparação com B) significa a ausência destes três achados.

Tratamento

O objetivo do tratamento é eliminar o maior número possível de células malignas e induzir à remissão completa, ou seja, o desaparecimento de todas as evidências da doença. Em alguns casos, nos quais esse objetivo é atingido, a cura pode ser alcançada. O tratamento também pode manter o linfoma controlado por muitos anos, mesmo que técnicas de imagens ou outros estudos acusem locais remanescentes da doença. Esta situação é algumas vezes denominada remissão parcial.

Local de Tratamento

A radioterapia, a quimioterapia ou a imunoterapia podem ser administradas aos pacientes no ambulatório de um centro oncológico. Algumas vezes, períodos curtos de hospitalização são necessários. Se a terapia for particularmente intensiva ela pode resultar em diminuições prolongadas ou severas dos glóbulos vermelhos, brancos e/ou contagem de plaquetas. A transfusão de produtos do sangue apropriados e a administração de *citocinas* (hormônios que aumentam a produção de células da medula óssea) podem ser necessárias. Mesmo nesses casos, o tratamento ainda pode ser feito no ambulatório.

Desta forma, embora o período de tratamento possa ser longo, a maior parte da terapia pode ser administrada a pacientes não hospitalizados. No entanto, caso haja febre ou outros sintomas de infecção, a hospitalização e administração de antibióticos pode vir a ser necessária. Se isso for detectado precocemente e a intervenção terapêutica ocorrer rapidamente, os pacientes podem voltar para casa após um período curto de hospitalização, dependendo das circunstâncias específicas.

A quimioterapia e a radioterapia são as duas principais formas de tratamento. Diferentemente do linfoma de Hodgkin, a

radioterapia é utilizada menos freqüentemente como única ou principal terapia para os linfomas não-Hodgkin. Ela é, no entanto, uma forma de tratamento auxiliar muito importante em alguns casos.

Tabela 4. Algumas Drogas Utilizadas no Tratamento dos Linfomas de Hodgkin e Não-Hodgkin

Drogas que danificam o DNA

Estas drogas reagem com o DNA, alterando-o quimicamente e impedindo que ele permita o crescimento celular.

- carboplatina (Paraplatin)
- carmustina (BCNU)
- clorambucil (Leukeran)
- cisplatina (Platinol)
- ciclofosfamida (Cytosan, Neosar)
- dacarbazina (DTIC-Dome)
- ifosfamida (Ifex)
- lomustina (CCNU)
- mecloretamina (Nitrogênio mostarda, Mustargen)
- melphalan (Alkeran)
- procarbazona (Matulane, Natulane)

Antibióticos Antitumorais

Estas drogas interagem diretamente com o DNA no núcleo das células, interferindo com a sobrevivência celular.

- bleomicina (Blenoxane)
- doxorubicina (Adriamicina, Rubrex)
- idarubicina (Idamycin)
- mitoxantrona (Novantrone)

Antimetabólitos

São substâncias químicas muito similares aos blocos formadores de DNA ou RNA. Resultam de pequenas alterações das substâncias químicas naturais; ao substituir estas últimas, elas bloqueiam a capacidade de formação de DNA ou RNA das células, impedindo o crescimento celular.

- cladribina (Leustatin)
- citarabina (cytosine arabinoside, Ara-C, Cytosar)
- Fludarabina (Fludara)
- 6-mercaptopurina (Purinethol)
- metotrexato (Folex, Mexate)
- 6-tioguanina (Tioguanina)

Inibidores das enzimas reparadoras do DNA

Estas drogas atuam no núcleo celular, em certas proteínas (enzimas) que reparam lesões causadas ao DNA. Estas drogas impedem que estas enzimas atuem, tornando o DNA mais suscetível a injúrias.

- etoposide (VP-16, VePesid)

Drogas que impedem a divisão celular através do bloqueio da Mitose

Estas drogas prejudicam estruturas celulares necessárias para que a célula se divida em duas células filhas.

- vinblastina (Velban, Velsar)
- vincristina (Oncovin)
- paclitaxel (Taxol)

Hormônios que podem matar linfócitos

Em altas doses, estes hormônios sintéticos, parentes do hormônio natural Cortisol, podem matar linfócitos malignos.

- dexametazona (Decadron)
- metilprednisolona (Medrol)
- prednisona (Deltasone)

Imunoterapia

Uma nova classe de agentes para o tratamento de linfomas, os anticorpos monoclonais atacam e destroem células cancerígenas com menos efeitos colaterais que a quimioterapia convencional.

- rituximab (atituxan)
- tositumomab (Bexxar)
- itrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin)*

Mecanismos desconhecidos

- bexaroteno (Targretin)

* Ainda não aprovados pelo FDA

podem permanecer posicionados por longos períodos de tempo (muitos meses), se necessário.

Células-Tronco

Células primitivas da medula, importantes para a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (veja Hematopoese). Geralmente as células-tronco são encontradas abundantemente na medula, porém, algumas saem da mesma e circulam no sangue. Através de técnicas especiais, as células-tronco do sangue podem ser coletadas, preservadas por congelamento e, posteriormente, descongeladas e utilizadas no tratamento.

Ciclo de Tratamento

O termo designa um período intenso e concentrado de quimioterapia (e/ou radioterapia). Esse tratamento, administrado por vários dias ou semanas, representa um ciclo de tratamento. O plano de tratamento pode demandar dois, três ou mais ciclos do mesmo tratamento ou de um tratamento ligeiramente modificado. Ciclos de tratamentos são a forma de abordagem usual da quimioterapia no tratamento do linfoma de Hodgkin ou de outros linfomas.

Citocinas

São substâncias químicas derivadas de células (cito) que são secretadas por vários tipos celulares e que agem sobre outras células estimulando ou inibindo sua função. Substâncias químicas derivadas dos linfócitos são denominadas “linfocinas” e substâncias químicas derivadas dos linfócitos que agem sobre outros glóbulos brancos são denominadas “interleucinas”, porque interagem entre dois tipos de linfócitos. Algumas citocinas podem agora ser fabricadas comercialmente e utilizadas no tratamento. O fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSE) é uma dessas citocinas. Ela estimula a produção de neutrófilos e encurta o período de baixa contagem dos mesmos após a quimioterapia. As citocinas que estimulam o crescimento de células são algumas vezes denominadas fatores de crescimento.

de linfonodo). O tecido é colocado em um conservante, colorizado e examinado ao microscópio por um patologista.

Blastos

Esse termo, quando aplicado a uma medula normal, refere-se às primeiras células da medula identificadas por microscópio ótico. Os blastos representam aproximadamente 1% das células de desenvolvimento normal da medula. São em sua maioria mieloblastos, células que se transformarão em neutrófilos. Em linfonodos normais, os blastos são geralmente linfoblastos, ou seja, células que são parte do desenvolvimento dos linfócitos. Nas leucemias agudas, os blastos leucêmicos, que têm aparência similar aos blastos normais, se acumulam em grandes números, chegando a corresponder a até 80% de todas as células da medula. Na leucemia mielóide aguda verifica-se um acúmulo de mieloblastos; já na leucemia linfóide aguda ou em certos linfomas, de linfoblastos. A distinção entre mieloblastos e linfoblastos leucêmicos pode ser feita em alguns casos através da análise microscópica de células coradas da medula. Frequentemente a imunofenotipagem das células da medula ou o uso de corantes especiais podem ser necessários para uma distinção precisa.

Cariótipo

Arranjo sistemático, através do uso de fotografias, dos 46 cromossomos humanos de uma célula em 23 pares combinados (elemento materno e paterno de cada par) por comprimento (do mais longo para o mais curto) e outras características. Os cromossomos sexuais são mostrados como um par em separado (XX ou XY)

Catéter Implantado

Vários tipos de catéteres (Hickman, Broviac e outros) são utilizados em pacientes que recebem quimioterapia intensiva e/ou apoio nutricional. Um catéter implantado é um tubo especial inserido em uma veia calibrosa na porção superior do peito. O catéter é tunelizado por debaixo da pele até o peito, para que se mantenha firmemente posicionado. A extremidade exposta do mesmo pode ser utilizada para injeção de medicamentos, fluidos ou produtos do sangue, ou para retirar amostras sanguíneas. Com cuidados adequados os catéteres

Tabela 5. Exemplos de combinações de drogas utilizadas para tratar os linfomas

CP: Clorambucil,
Prednisona

CVP: Ciclofosfamida,
Vincristina, Prednisona

CHOP: Ciclofosfamida,
Hidroxicarbamicina,
Oncovin (vincristina),
Prednisona

m-BACOD: Metotrexato,
Bleomicina, Adriamicina
(doxorubicin),
Ciclofosfamida, Oncovin
(vincristina),
Dexametazona

ProMace-CytaBom:

Prednisona,
Metotrexato, Adriamicina
(doxorubicin),
Ciclofosfamida, Etoposide,
Citarabina, Bleomicina,
Oncovin (vincristine),
Metotrexato

ABVD: Adriamicina
(doxorubicin), Bleomicina,
Vinblastina, Dacarbazina

ICE: Ifosfamida,
Carboplatina, Etoposide

Quimioterapia

A quimioterapia geralmente requer a combinação de várias drogas (veja Tabela 4) para matar as células malignas. A combinação de drogas com diferentes mecanismos de ação auxilia a prevenir a resistência às mesmas. O tratamento através da combinação de drogas é feito em “ciclos” que duram de três a quatro semanas. Algumas drogas são administradas continuamente por vários dias. Outras são utilizadas de maneira descontinuada somente por alguns dias durante o ciclo. Essas escolhas levam em consideração a duração dos efeitos da droga, a tolerância do paciente à droga e a duração dos níveis adequados da mesma no sangue ou nos tecidos. O tratamento pode consistir de seis a doze ciclos, durando, portanto, de seis a doze meses.

Algumas vezes, duas combinações diferentes de drogas são administradas em ciclos alternados. Alguns exemplos da combinação de drogas utilizadas no tratamento do linfoma se encontram na Tabela 5.

Pacientes com linfomas de crescimento e desenvolvimento lento são freqüentemente tratados com uma, duas ou três

drogas, dependendo da taxa de crescimento da doença e de outros fatores. Essas drogas geralmente podem ser administradas via oral e causam efeitos colaterais limitados. Linfomas de crescimento lento freqüentemente recidivam após o tratamento e novas combinações de drogas podem ser necessárias posteriormente. Verificam-se freqüentemente remissões que duram vários anos e os pacientes podem continuar com suas atividades normais por longos períodos de tempo. O tratamento com anticorpos *monoclonais* foi uma incorporação importante à terapia medicamentosa tradicional.

Pacientes com linfomas de crescimento rápido, agressivo, são freqüentemente tratados com uma quimioterapia que consiste em quatro ou mais drogas. Uma quimioterapia intensiva com medicamentos múltiplos pode ser muito efetiva contra linfomas agressivos e pode levar à cura.

Pesquisadores clínicos utilizam acrônimos compostos das primeiras iniciais das drogas utilizadas em um determinado regime de tratamento para se comunicarem a respeito de combinações específicas. Inúmeras combinações de medicamentos já foram desenvolvidas, buscando encontrar a melhor combinação para cada circunstância. Essas circunstâncias incluem: 1) tratamento de um linfoma recém-diagnosticado, 2) linfoma que não responde bem ao tratamento inicial, e 3) tratamento de um linfoma que retorna após uma terapia inicial aparentemente bem sucedida.

Radioterapia

Poucos casos de linfoma são tratados somente com radioterapia, devido à possibilidade de que células do linfoma estejam disseminadas. A radioterapia pode ser de grande ajuda para a terapia quando há massas grandes do linfoma em uma área localizada ou quando linfonodos locais grandes estão comprimindo ou invadindo órgãos ou estruturas normais e a quimioterapia não consegue controlar o problema.

Imunoterapia

Há várias abordagens sendo utilizadas para tirar proveito de mecanismos imunológicos no tratamento do linfoma.

utilizados para identificar células específicas e melhorar os métodos de classificação da leucemia ou do linfoma (veja Imunoglobulinas, Gamaglobulinas).

Antígenos

Qualquer parte de uma molécula capaz de ser reconhecida pelo sistema imunológico. O sistema imunológico responde através da produção de anticorpos que se ligam ao antígeno.

Baço

Órgão do corpo que se encontra na porção superior esquerda do abdômen, bem abaixo do lado esquerdo do diafragma. Contém aglomerados de linfócitos (similarmente aos linfonodos) e também filtra células sanguíneas velhas ou gastas. Ele é geralmente afetado na leucemia, principalmente nas leucemias linfocíticas, linfoma e linfoma de Hodgkin. O aumento do baço é denominado “esplenomegalia”. A remoção do baço através de cirurgia é denominada “esplenectomia”. A remoção do baço pode ser feita sem efeitos prejudiciais já que outros órgãos, como os linfonodos e o fígado, podem realizar a maioria de suas funções.

Bandeamento de Cromossomos

Marcação de cromossomos com corantes que acentuam ou enfatizam bandas ou regiões dos mesmos. As bandas definem características mais específicas dos cromossomos, permitindo que eles sejam distinguidos individualmente. Isso permite uma identificação mais precisa dos 23 pares de cromossomos.

Basófilos

Tipo de glóbulo branco que participa de certas reações alérgicas.

Biópsia

Procedimento utilizado para obtenção de uma amostra de tecido para diagnóstico. Em muitos casos, uma agulha especial pode ser utilizada para a obtenção do tecido. Em alguns casos, uma porção maior do tecido é removida cirurgicamente. Como a aparência do linfonodo é importante para categorizar o tipo de linfoma presente, pode ser necessária a remoção cirúrgica de todo um linfonodo aumentado, ou de mais de um (biópsia

Glossário

Aférese

Processo de remoção de certos componentes do sangue de um doador, restituindo-lhe os componentes não necessários. Funciona através da circulação contínua de sangue de um doador através de um aparelho, retornando-o em seguida ao doador. Esse processo faz com que seja possível a remoção dos elementos desejados de grandes volumes de sangue. Plaquetas, glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou plasma podem ser removidos separadamente. Essa técnica permite, por exemplo, a coleta de plaquetas de um único doador em número suficiente para uma transfusão (em vez de seis ou oito doadores diferentes); assim, o receptor das plaquetas é exposto a um número menor de doadores ou pode receber plaquetas compatíveis com o HLA de um único doador com quem tenha laços de sangue. Essa técnica também é utilizada para remover células-tronco da circulação, de forma que possam ser congeladas, armazenadas e utilizadas posteriormente para transplante, no lugar de células-tronco da medula óssea.

Anemia

Diminuição do número de glóbulos vermelhos e, conseqüentemente, da concentração da hemoglobina no sangue. Como resultado, a capacidade de transporte de oxigênio do sangue é diminuída. Quando severa, a anemia pode causar fisionomia pálida, fraqueza, fadiga e falta de fôlego após esforços.

Anticorpos

Proteínas produzidas pelos linfócitos B (principalmente por seus derivados, as células plasmáticas) como resposta a substâncias estranhas denominadas antígenos. Agentes infecciosos como vírus ou bactérias fazem com que os linfócitos produzam anticorpos contra os mesmos. Em alguns casos (como no caso do vírus do sarampo) os anticorpos têm função protetora e impedem uma segunda infecção. Esses anticorpos podem ser

Exemplos dessas terapias são os anticorpos monoclonais, a radioimunoterapia, as imunotoxinas e a terapia com vacinas. Uma das abordagens consiste em utilizar anticorpos para atacar determinadas características da superfície das células do linfoma. Anticorpos são proteínas que podem ser feitas em laboratório e que reagem com antígenos na célula de interesse ou se aderem aos mesmos. Esses anticorpos podem ser utilizados de três maneiras na terapia: como os assim denominados anticorpos monoclonais, como anticorpos aos quais se aderem *isótopos radioativos* (radioimunoterapia) e como anticorpos aos quais se aderem *toxinas* (imunotoxinas). Os anticorpos são injetados nos pacientes numa tentativa de destruir as células malignas que carregam o antígeno complementar.

Há atualmente um anticorpo chamado rituximab que foi aprovado pelo FDA. É um anticorpo monoclonal que ataca os linfócitos B, as células mais frequentemente envolvidas no linfoma. Acredita-se que quando um anticorpo monoclonal se adere ao linfócito B, ocorre uma resposta do sistema imunológico que destrói a célula cancerígena. Um aspecto muito importante dessa terapia é que ela não possui alguns efeitos colaterais comuns aos agentes quimioterápicos, podendo ser acrescentada aos regimes de quimioterapia.

Existem dois anticorpos adicionais, o tositumomab e o yttrium-90 ibritumomab tiuxetan, que carregam uma substância radioativa aderida. Esta abordagem, atualmente na fase 3 dos estudos clínicos, irradia as células do linfoma de maneira seletiva, minimizando os efeitos da radiação em tecidos normais.

Tanto no tratamento com anticorpos monoclonais como na radioimunoterapia, linfócitos normais também são afetados, porém o tratamento é mais seletivo que a quimioterapia ou a radioterapia convencionais. Esses agentes estão sendo adicionados ao “arsenal” que pode ser utilizado para o tratamento dos pacientes com linfoma.

Por fim, há terapias com vacinas preparadas para atacar células do linfoma que também estão sendo estudadas e ainda estão em estágio experimental.

Transplante de Células-Tronco

O *transplante de células-tronco* alogênicas é utilizado em alguns pacientes que apresentam linfomas resistentes à quimioterapia prévia. O objetivo é poder utilizar regimes mais potentes de quimioterapia. Esses regimes prejudicam seriamente a medula do paciente e o paciente fica incapacitado de produzir células sanguíneas por longos períodos. A substituição da medula por células-tronco transplantadas de um doador compatível é fundamental para que o tratamento possa ser feito.

Indivíduos saudáveis possuem células-tronco em número suficiente para uma produção contínua de células sanguíneas. Algumas células-tronco penetram no sangue e na circulação. Elas se encontram presentes em números tão pequenos que não podem ser quantificadas ou identificadas pelos exames de sangue normais. Sua presença no sangue é importante porque podem ser coletadas através de técnicas especiais e transplantadas para um receptor (considerando um número suficiente das mesmas, coletadas de um doador compatível). A circulação das células-tronco da medula óssea para o sangue e vice-versa ocorre também no feto. É por isso que, após o nascimento, o sangue da placenta e do cordão umbilical pode ser utilizado como fonte de células-tronco para transplantes.

Somente uma pequena porcentagem dos pacientes possui um irmão (ou irmã) geneticamente similar que pode ser um doador. A idade do paciente e as condições médicas coexistentes também são levadas em consideração quando se decide a respeito de um transplante.

A infusão de células-tronco autólogas (do próprio paciente) é um método que utiliza as próprias células-tronco do paciente para restaurar as funções do sangue e do sistema imunológico após uma terapia intensiva com radiação e/ou altas doses de quimioterapia. Essa abordagem permite que um maior número de pacientes e também pacientes mais idosos com reincidência da doença possam receber uma quimioterapia intensiva, restaurando a função da medula através da infusão de suas próprias células-tronco; no entanto, esse método não é tão efetivo como o transplante alogênico.

uma automação especial para que possam ser aplicados mais facilmente a todos os pacientes.

Citocinas

Citocinas são substâncias naturais produzidas por certas células. Podem ser produzidas em massa através de métodos biotécnicos. Foi verificado que algumas delas melhoram o sistema imunológico e podem ser úteis para estimular um ataque imunológico à leucemia ou às células do linfoma.

Vacinas

Vacinas que estimulam o sistema imunológico a combater e a suprimir o crescimento das células do linfoma estão sendo desenvolvidas por cientistas. Diferentemente das vacinas clássicas, elas não previnem a doença; no entanto, se utilizadas durante o período de remissão, estimulam o sistema imunológico a atacar células residuais do linfoma e a impedi-las de causar uma recidiva.

devem ser discutidos com os profissionais de saúde, que compreendem a complexidade das emoções e as necessidades especiais daqueles que convivem com o linfoma.

Recidiva

A recidiva (reincidência) do linfoma, meses ou anos após o tratamento, ocorre em muitos pacientes. Nesses casos, um tratamento adicional é freqüentemente bem sucedido no sentido de restabelecer a remissão. Existem tantas drogas e abordagens diferentes para o tratamento do linfoma que o médico possui muitas fontes de onde selecionar terapias adicionais. Se a reincidência ocorrer muito tempo após o tratamento, os mesmos agentes ou agentes similares podem ser efetivos em alguns casos. Em outros casos novas abordagens podem ser utilizadas.

O Futuro

Estudos Clínicos

Novas abordagens terapêuticas estão sendo estudadas em estudos clínicos, os quais permitem aos médicos determinarem os efeitos benéficos de novos tratamentos e quais os possíveis efeitos colaterais que eles podem apresentar. Novas drogas, novos tipos de imunoterapia e novas abordagens para o transplante de células-tronco estão sendo continuamente explorados em busca de novos e melhores tratamentos para o paciente.

Perfil de Expressão Gênica

É possível determinar a expressão de milhares de genes nas células do linfoma. Através da análise do padrão de expressão desses genes dentro de uma mesma categoria de diagnóstico (por exemplo, linfoma de grandes células B), dois subgrupos podem ser identificados; um apresentando uma resposta muito melhor à terapia que o outro, indicando que linfomas que parecem ser os mesmos quando são classificados através de sua aparência ao microscópio podem ser geneticamente e biologicamente formados por grupos diferentes. Esses métodos serão cada vez mais utilizados no futuro para diferenciar os subgrupos do linfoma, de forma a planejar tratamentos mais específicos. Por serem métodos mais complicados, requerem

No passado, as células-tronco eram obtidas a partir da medula do paciente. Mas muitos pacientes possuem um número inadequado de células-tronco em sua medula ou apresentam muitas células do linfoma na mesma. É possível induzir as células-tronco a penetrarem no sangue após a administração de citocinas, que aumentam a produção de células sangüíneas, e coletá-las através de *afrese*, para que se obtenha uma quantidade suficiente para um transplante bem sucedido. As células-tronco do sangue são algumas vezes purificadas para que as células contaminadoras do linfoma sejam removidas, e podem ser congeladas, armazenadas e posteriormente descongeladas e devolvidas ao paciente após uma quimioterapia intensiva. Essas células-tronco permanecem suspensas em um fluido e são infundidas através de uma veia. Retornam para a medula, se alojam na mesma, e começam a produzir células sangüíneas.

O transplante de células-tronco é pouco freqüente no linfoma de Hodgkin porque a grande maioria dos pacientes pode ser tratada com sucesso através da radioterapia ou da quimioterapia. No caso dos poucos pacientes com linfoma de Hodgkin que apresentam recidiva da doença após o tratamento, o transplante pode ser considerado.

Efeitos colaterais do tratamento dos Linfomas de Hodgkin e Não-Hodgkin

Efeitos iniciais do Tratamento

Os efeitos colaterais dependem da intensidade e do tipo do tratamento, da localização da radioterapia, da idade do paciente e de condições médicas coexistentes (como diabetes mellitus e doenças renais, por exemplo). Além disso, algumas drogas apresentam uma tendência específica para afetar certos tecidos, como a vincristina, que costuma afetar tecidos nervosos, e a bleomicina, que costuma afetar os pulmões.

Supressão da Formação do Sangue

Baixas contagens de células sangüíneas podem ocorrer em pacientes tratados com quimioterapia. Transfusões sangüíneas podem ser necessárias para esses pacientes. Se a diminuição do número de glóbulos brancos for severa e prolongada, uma

27

infecção pode se instalar, requerendo tratamento com antibióticos. Algumas vezes, as doses da quimioterapia ou o intervalo entre os ciclos quimioterápicos precisam ser alterados para permitir que as células sanguíneas do paciente se recuperem dos efeitos do tratamento.

EFEITOS ORAIS E GASTROINTESTINAIS. O tratamento do linfoma pode causar feridas na boca, náusea, vômitos, diarreia, constipação, irritação da bexiga e sangue na urina.

OUTROS EFEITOS. A terapia pode provocar fadiga extrema, febre, tosse, comprometimento da função normal dos pulmões e comprometimento da função normal cardíaca. Os pacientes também podem apresentar erupções de pele, perda de cabelo, fraqueza, comprometimento da função normal nervosa (variando de sensações de formigamento a, menos freqüentemente, lesões mais sérias). Esses efeitos dependem das drogas e da dosagem utilizada e da suscetibilidade de cada paciente.

PERDA DA FERTILIDADE. Os pacientes podem ter a fertilidade diminuída após o tratamento. O risco de infertilidade varia de acordo com a natureza do tratamento, dependendo do tipo e quantidade de quimioterapia, da localização da radioterapia e da idade. Homens com risco de infertilidade podem considerar a utilização de bancos de esperma. Mulheres que apresentam problemas nos ovários após o tratamento apresentam menopausa precoce e necessitam de terapia de reposição hormonal. Quando é possível gerar uma criança, mesmo se um dos parceiros ou ambos tiver recebido tratamento, a incidência de perda do feto e a saúde do recém-nascido serão muito similares àquelas de casais saudáveis.

Embora tal quadro pareça desanimador, a maioria dos pacientes não apresenta efeitos colaterais sérios. Quando os efeitos colaterais ocorrem, costumam ser de curta duração e desaparecem após o término da terapia. Nos últimos anos, novas drogas aumentaram as possibilidades de controle de efeitos colaterais como náuseas e vômitos, que costumavam ser bastante desagradáveis para muitos pacientes. Na maioria dos casos, os benefícios do

tratamento, a remissão e, em alguns casos, a cura, compensam os riscos, o desconforto e o incômodo.

Efeitos Colaterais do Tratamento

É maior a possibilidade de ocorrer um câncer secundário em pacientes tratados dos linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin. A radioterapia tem sido associada com cânceres de mama, pulmões, estômago, ossos e tecidos moles. Frequentemente, esses problemas aparecem muitos anos após o tratamento. A radioterapia do peito tem sido associada com vários tipos de doenças cardíacas, como inflamação do pericárdio ou infarto do miocárdio (ataque cardíaco clássico). Danos à glândula tireóide com diminuição de sua função (hipotireoidismo) e danos aos pulmões também podem ser conseqüências da radioterapia. Avanços na *radioterapia* têm diminuído a freqüência dos efeitos colaterais, porém, ainda ocorrer em pacientes tratados em décadas passadas. A exposição à quimioterapia tem sido associada com um aumento da incidência da leucemia mielóide.

Aspectos Sociais e Emocionais

O diagnóstico de linfoma pode provocar uma resposta emocional profunda nos pacientes, membros de sua família e amigos. Negação, depressão, desespero e medo são reações normais e comuns. Não há reações esperadas ou inesperadas.

O não entendimento do que está acontecendo, o desconhecido, o que acontecerá a seguir, são temas que os pacientes devem discutir a fundo e frequentemente com suas famílias, médicos e enfermeiras. O estresse emocional pode ser agravado por dificuldades no trabalho, nos negócios ou na interação com a família e os amigos. Explicações abrangentes, abordando, inclusive perspectivas de remissão e planos de tratamento, podem trazer alívio em termos emocionais, auxiliando o paciente a focar-se no tratamento que tem pela frente e nas perspectivas de recuperação.

Membros da família ou entes queridos podem ter perguntas a respeito da quimioterapia e de métodos alternativos de tratamento. É melhor conversar diretamente com os médicos a respeito das dúvidas relacionadas. Os problemas e reações