

# Linfoma de Hodgkin e gestação. Relato de caso e revisão de literatura\*

## *Hodgkin's lymphoma and pregnancy. Case report and literature review*

Angelo Atalla<sup>1</sup>, Abrahão Elias Hallack Neto<sup>1</sup>, Larissa Rodrigues Riani<sup>2</sup>, Gustavo Mattos Teixeira Soares<sup>2</sup>, Mariel Augusto Vilaça Miranda<sup>3</sup>, Bruna de Oliveira Gomide<sup>4</sup>, Marcella Nascimento e Silva<sup>2</sup>, Rafaella Nascimento e Silva<sup>2</sup>

\*Recebido da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Juiz de Fora, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Os linfomas representam a quarta doença maligna mais frequente na gestação, sendo o linfoma de Hodgkin (LH) o tipo mais comum. O tratamento em gestantes é individualizado com radioterapia ou quimioterapia. A decisão de realizar o tratamento quimioterápico durante a gravidez deve ser avaliada à luz dos efeitos sobre a vida materna, caso o tratamento seja adiado. Evidências sugerem que a quimioterapia durante o primeiro trimestre de gravidez aumenta o risco de abortos espontâneos, morte fetal e malformações, sendo menor quando o tratamento é com monoquimioterapia. Ausência de estudos aleatórios e escassez da literatura fazem com que não existam evidências sólidas sobre qual a melhor conduta a ser tomada. O objetivo deste relato foi apresentar a evolução de uma paciente com diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

**RELATO DO CASO:** Paciente de 18 anos, 22 semanas de gestação, apresenta linfonodomegalia em fossa supraclavicular direita. A biópsia revela LH esclerose nodular, estágio clínico IIA. Tratada com vinblastina obtendo redução parcial da massa nos primeiros três ciclos, quando se estabilizou. Após o nascimento de criança a termo, iniciou-se o tratamento com

adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD). Após cinco ciclos, a tomografia de tórax revelou linfonodomegalias no mediastino e na fossa supraclavicular direita. Realizou-se radioterapia com Mini-Mantle, apresentando resposta local. Permanece em acompanhamento ambulatorial há dois meses, sem evidências da doença.

**CONCLUSÃO:** Doenças linfoproliferativas como o LH não são frequentes durante a gestação, e poucas séries de casos discutem como abordar essas pacientes. Apesar de a apresentação clínica ser similar à das não grávidas, deve-se levar em consideração as interações medicamentosas com o período gestacional, os efeitos do tratamento no feto em desenvolvimento e no recém-nascido, além dos riscos e benefícios do tratamento materno.

**Descritores:** Feto, Gravidez, Linfoma.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Lymphomas are the fourth most frequent malignant illnesses diagnosed during pregnancy and Hodgkin's lymphoma (LH) is the most common one. Treatment during pregnancy is based on radio and chemotherapy. The decision of using chemotherapy during pregnancy should be weighed against the effect of the treatment delay on maternal survival. The existing data shows that chemotherapy during the first trimester increases the risk of fetal or neonatal death and malformed infants. In these cases the lack of randomized studies as well as lack literature evidence difficult the choice of the best treatment procedure. This case report objective is to describe the evolution of a patient diagnosed with Hodgkin's lymphoma.

**CASE REPORT:** 18 year-old woman, presented lymphonodomegaly in the right supraclavicular fossa by the 22<sup>nd</sup> week of pregnancy. Biopsy showed HL nodular sclerosis at stage IIA. After treatment with vinblastine the patient showed partial reduction of the tumor mass in the first 3 cycles, after which stabilization was observed. After successful delivery, adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (ABVD) was initiated and after 5 cycles, thorax tomography was performed and evidenced lymphonode-

1. Médico Hematologista do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil

2. Graduando da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil

3. Médico Residente em Radioterapia do Hospital A. C. Camargo, São Paulo, SP, Brasil

4. Médica Clínica Geral do Hospital Santo Antônio, Teixeira, MG, Brasil

Apresentado em 04 de janeiro de 2010

Aceito para publicação em 13 de março de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Abrahão Elias Hallack Neto

Rua Catulo Breviglieri s/nº - Santa Catarina

36036-110 Juiz de Fora, MG.

Fone/Fax: (32) 4009-5142

E-mail: abrahallack@ig.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

megaly in the mediastinum and in the right supraclavicular fossa. The patient underwent Mini-Mantle radiotherapy presenting local regression. She has been evaluated for 2 months without evidence of recurrence.

**CONCLUSION:** Lymphoproliferative disorders like HD aren't frequent during pregnancy, and only a few case series discuss the approach of these patients. Despite the clinical presentations being similar to those in non-pregnant patients, drug interaction during pregnancy, the effects of treatment on the developing fetus and on the newborn, and also the risks and benefits of the maternal treatment, should be taken in consideration.

**Keywords:** Fetus, Lymphoma, Pregnancy.

## INTRODUÇÃO

Aproximadamente 1:1000 gestantes podem ser acometidas por câncer na gravidez. Os linfomas são considerados a quarta doença em frequência, mas sua prevalência deverá aumentar devido à atual tendência da gravidez ocorrer em idades mais avançadas<sup>1</sup>.

Seu diagnóstico exige biópsia do linfonodo patológico para exame histopatológico. Sua excisão pode ser feita de modo seguro durante a gravidez, sem riscos para o feto, desde que no primeiro trimestre.

O estadiamento deve se limitar à história clínica, exame físico, rotina laboratorial, biópsia de medula óssea e radiografia de tórax com proteção abdominal. Ultrassonografia (US) abdominal e ressonância nuclear magnética (RNM) podem ser alternativas à tomografia computadorizada (TC), que deve ser evitada por envolver radiações ionizantes<sup>2,3</sup>.

O tratamento pode ser com radioterapia ou quimioterapia de acordo com o caso. Em doença limitada à região axilar ou cervical a radioterapia deve ser considerada, sempre com proteção abdominal para diminuir a exposição fetal<sup>4</sup>. A decisão de realizar quimioterapia durante a gravidez deve ser avaliada à luz dos efeitos sobre a vida materna caso o tratamento seja adiado. Evidências que apoiam a recomendação deste tratamento para pacientes grávidas com LH são raras, porém concordam ao afirmar que a quimioterapia durante o primeiro trimestre de gravidez aumenta o risco de abortos espontâneos, morte fetal e malformações. Esse risco é menor quando a gestante é tratada com apenas um agente quimioterápico comparado aos regimes combinados. Entre 14 e 16 semanas de gestação o risco se reduz de modo significativo. A ausência de estudos aleatórios e a escassez da literatura sobre o tema fazem com que a experiência no manuseio destes pacientes seja limitada e não oferecem evidências sólidas sobre a melhor conduta a ser tomada<sup>3,5,6</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de LH na gestação, a decisão terapêutica tomada e o resultado obtido, bem como fazer uma revisão de literatura sobre o assunto.

## RELATO DO CASO

Paciente de 18 anos, branca, natural de Juiz de Fora, MG e procedente da mesma cidade. Em julho de 2008, com 22 semanas de gestação, apresentou linfonodomegalia em fossa supraclavicular direita com aproximadamente 3 cm de diâmetro, aderida a planos profundos e sem sintomas B como febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento superior a 10% do peso corporal nos últimos seis meses. Foi realizada biópsia da massa, que revelou LH esclerose nodular. Ao diagnóstico apresentava leucocitose e anemia normocrômica normocítica. No estadiamento, a tomografia computadorizada (TC) de tórax evidenciou massa em fossa supraclavicular direita com 3 x 5 cm de dimensão e massa mediastinal à direita, com 5 cm de diâmetro. A paciente recebeu estágio clínico IIA.

Após ser informada sobre as opções de tratamento, seus benefícios e riscos (maternos e fetais) relacionados à terapia, a paciente optou pela monoterapia com vinblastina (6 mg/m<sup>2</sup>) quinzenalmente, totalizando 6 ciclos, realizados de agosto a outubro de 2008. Nos dois primeiros ciclos, houve discreta redução da massa sem melhora adicional nos ciclos seguintes.

Em outubro de 2008, ocorreu o nascimento de um menino, por parto vaginal, a termo, com peso adequado para a idade gestacional, sem qualquer outra alteração.

Em 30 de outubro de 2008 decidiu-se pela mudança da monoterapia para adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD), sendo realizada em seis ciclos, entre novembro de 2008 e março de 2009, sem redução da massa, quando nova TC de tórax revelou linfonodomegalias na região mediastinal bilateralmente e na fossa supraclavicular direita (com as mesmas dimensões do estadiamento inicial). Optou-se por iniciar irradiação em massas, através de Mini-Mantle dose total de 36 Gy. Feita a radioterapia, apresentou resposta local e permanece em acompanhamento ambulatorial há dois meses, sem evidência de doença.

## DISCUSSÃO

Para o diagnóstico de linfoma, a realização da biópsia dos linfonodos acometidos pode ser feita com segurança durante a gestação, sob anestesia local, sem consequências para o feto<sup>1,2</sup>. Quando não existem linfonodos superficiais disponíveis para a excisão, a anestesia geral pode ser utilizada, inclusive durante o primeiro semestre, sem risco para a mãe e o feto. Não há aumento significativo do risco de aborto espontâneo ou de morte materna, malformações ao nascer ou deficiências neurológicas tardias<sup>3</sup>.

Dentre os subtipos histológicos do LH a esclerose nodular é a mais prevalente, como nas mulheres não grávidas abaixo de 40 anos<sup>1</sup>. O estadiamento deve ser realizado com história

completa, procurando por sintomas B como febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento superior a 10% do peso corporal nos últimos seis meses, ou outros sintomas que sugiram doença avançada. O exame físico deve enfatizar a busca de linfonodomegalias e hepatoesplenomegalias. Os exames laboratoriais compreendem hemograma, funções renal e hepática, desidrogenase láctica e eletroforese de proteínas. Biópsia de medula óssea deve ser realizada em pacientes selecionados. Os exames de imagem devem incluir a radiografia de tórax em PA (para caracterizar a extensão mediastinal e pulmonar da doença) com proteção adequada e ultrassonografia (US) abdominal para pesquisa de linfonodomegalias retroperitoneais. A radiação a qual o feto está exposto na maioria dos exames de imagem, incluindo a radiografia de tórax e a TC, é menor que a necessária para provocar efeitos adversos<sup>4</sup>. Entretanto, recomenda-se evitar TC abdominal e pélvica durante a gestação. Ressonância nuclear magnética pode também ser usada, sendo relativamente livre de toxicidade ao feto<sup>5</sup>.

Recentemente, o estudo por “Pósitron Emission Tomography” (PETSCAN) tem crescentemente sido utilizado para o estadiamento e o seguimento pós-tratamento. Entretanto, como o F-FDG (Fluorodeoxyglucose) utilizado para a realização do PET pode atravessar a placenta e atingir o feto, além de envolver exposição à radiação mais alta que a TC convencional, seu uso está contra-indicado durante a gestação<sup>6</sup>. Deve-se considerar também a dificuldade da realização do PET, devido ao seu alto custo e disponibilidade restrita a grandes centros.

Após a realização dos exames o paciente será estadiado, segundo os critérios de Ann-Arbor<sup>7</sup>.

A maioria dos pacientes que apresentam LH durante a gestação não necessitam de intervenções terapêuticas imediatas. Como regra geral, nenhum tratamento, seja radioterapia ou quimioterapia (QT), deve ser iniciado durante o 1º trimestre, a não ser que a paciente esteja gravemente sintomática. Pacientes assintomáticas ou com sintomas mínimos podem ser acompanhadas durante toda a gestação sem tratamento, o qual fica reservado para o desenvolvimento de sintomas ou doença grave.

A decisão para o uso da quimioterapia durante a gestação deve ser baseada nos possíveis efeitos do retardo do tratamento na sobrevivência materna. Se possível, a quimioterapia deve ser adiada até o final do 1º trimestre. Entre os diferentes tipos de quimioterápicos, os agentes alquilantes podem ser menos teratogênicos que os antimetabólitos<sup>2</sup>.

Atualmente, considera-se segura a administração de QT para o tratamento do LH em todos os estágios da gravidez. Entretanto, a radioterapia pode ser considerada apropriada para estágio I do LH, especialmente em gestantes com envolvimento isolado de linfonodos cervicais ou axilares<sup>6,8</sup>. Isso é de grande significância clínica já que o LH está mais

comumente relacionado à linfonodomegalia supra-diafragmática.

O regime mais comum de QT para o tratamento do LH é o ABVD. Desses fármacos, o mais investigado quanto à teratogenicidade é a dacarbazina. Apesar de existirem algumas evidências sugerindo a segurança deste regime durante a gestação<sup>1,2,9,10</sup>, os dados são limitados e baseados em relatos de casos, não podendo ser considerados seguros quando administrados durante o 1º trimestre. Ainda não existem muitas experiências com MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona) durante a gestação<sup>10</sup>, mas este parece aumentar o risco de aborto espontâneo e malformações fetais, principalmente se administrados durante o 1º ou 2º trimestre de gestação.

Para mulheres com doença avançada, em estágios iniciais da gravidez, um atraso na terapia pode afetar a sobrevivência<sup>11</sup>. Assim, baseado na análise dos fatores de risco, o tratamento com um protocolo quimioterápico apropriado deve ser prontamente iniciado e o aborto terapêutico pode ser considerado pelos efeitos potencialmente teratogênicos de QT no 1º trimestre.

Pacientes com estágios iniciais de LH diagnosticados no 1º trimestre podem ser avaliados em pequenos intervalos, para pesquisa de sinais de progressão de doença, sem necessitar de tratamento até o 2º trimestre. Visto que exposição fetal a múltiplos agentes apresenta efeitos adversos potenciais, uma alternativa seria usar um único agente quimioterápico<sup>1,2,12</sup>. A vinblastina foi o fármaco descrito para uso há mais de 40 anos e é um agente particularmente atrativo pelo seu alto nível de efetividade contra LH no tratamento dos pacientes e pela sua baixa toxicidade aguda. Esse tipo de tratamento do LH é considerado seguro até mesmo durante 1º trimestre. Entretanto, são necessários estudos confirmando sua eficácia e segurança e ainda não está claro se a terapia isolada com vinblastina pode induzir resistência à QT. Apesar disso, terapia com agente único pode ser considerada em gestantes diagnosticadas com LH no 1º trimestre. Nesses casos, assim que se inicia o 2º trimestre, tratamento adequado com ABVD deve ser prontamente administrado.

Dessa forma, baseados na avaliação de dados da literatura, apesar de limitados, pacientes no 2º e 3º trimestres podem ser seguramente tratados com QT<sup>1,2,9,11,13-15</sup>. A tabela 1 apresenta os dados sobre experiências em regimes quimioterápicos combinados para o tratamento do LH durante o 2º e 3º trimestres de gestação.

Quando a radioterapia é realizada durante a gestação, a exposição fetal depende de diversos fatores, incluindo dose-alvo e tamanho do campo de radiação e pode causar efeitos deletérios ao feto, que serão evidenciados somente depois de muitos anos. Deve-se utilizar proteção abdominal, que reduz a exposição fetal. A radioterapia é considerada em

Tabela 1 – Seguimento da gestação após tratamento com diferentes combinações de regimes quimioterápicos para linfoma de Hodgkin (Adaptado de Pereg, Koren e Lishner)<sup>15</sup>

Descrição dos Relatos	Nº de Casos	Seguimento da Gestação
Pacientes com LH tratados com terapia combinada (4 tratados com ABVD e 2 com MOPP) <sup>36</sup>	6	5 casos tratados no 2º trimestre – gestação normal 1 caso tratado com MOPP durante o 1º trimestre - hidrocefalia
Seguimento em longo prazo de crianças expostas à combinação terapêutica para LH (nos três trimestres) <sup>9</sup>	19	Nenhuma anormalidade psicológica ou neurológica congênita foi observada. Aprendizado e desempenho escolar normais
Combinação de vinblastina, ciclofosfamida e prednisona (terceiro trimestre) <sup>13</sup>	1	Gestação normal
Combinação de citarabina, etoposida e cisplatina (terceiro trimestre) <sup>14</sup>	1	O recém-nascido apresentou anemia intensa, porém transitória. Nenhuma malformação congênita foi observada.
Combinação de ciclofosfamida e vinblastina (segundo trimestre) <sup>15</sup>	1	Gestação normal

circunstâncias específicas como linfoma restrito a linfonodos cervicais ou axilares<sup>6,8</sup>.

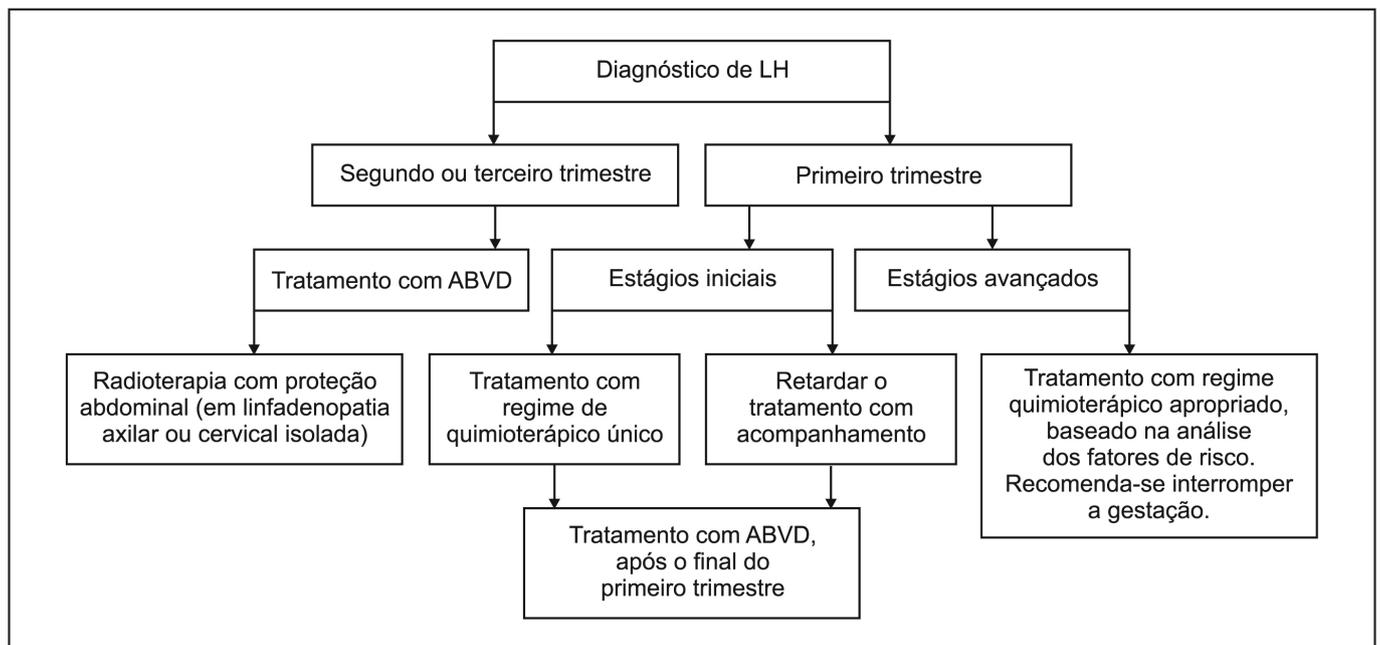
Exposição a 0,1-0,2 Gy de radiação é considerada a dose limiar para malformações congênitas graves, quando realizada durante a organogênese. Geralmente, quando doses convencionais de radioterapia são administradas, com distância de cerca de 30 cm do alvo, a exposição total do feto à radiação fica limitada à cerca de 4-20 cGy<sup>17</sup>.

A exposição fetal à radiação deve ser medida individualmente. É recomendado consultar um médico especialista em radioterapia em cada caso, antes de decisões terapêuticas serem tomadas.

Pereg, Koren e Lishner<sup>15</sup> sugerem o seguinte algoritmo (Figura 1) para o tratamento do LH durante a gestação.

Ao tratar pacientes grávidas com quimioterapia é importante considerar as mudanças fisiológicas que ocorrem durante a gestação, como o aumento do volume plasmático, a depuração renal dos fármacos e o terceiro espaço criado pelo fluido amniótico. Esses podem reduzir a concentração da substância ativa do fármaco, se comparado a mulheres não grávidas com peso semelhante à grávida<sup>18</sup>.

A quimioterapia durante o 1º trimestre de gestação pode aumentar o risco de aborto espontâneo, morte fetal e malformações<sup>19,20</sup> que refletem a idade gestacional no momento da exposição. O feto é de 2-8 semanas de gestação, período em que ocorre organogênese<sup>21</sup>. Durante esse período, lesões ocorridas no desenvolvimento dos órgãos podem levar a morte fetal ou malformações. Após a organogênese, mui-

Figura 1 – Algoritmo para tratamento do linfoma de Hodgkin na gestação (Adaptado de Pereg, Koren e Lishner)<sup>15</sup>

ABVD = adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina

tos órgãos, incluindo olhos, genitália, sistema hematopoiético e o sistema nervoso central permanecem vulneráveis à QT<sup>20</sup>. Entre 14 e 16 semanas de gestação, o risco de malformações ou retardo mental é reduzido significativamente<sup>21</sup>. No 1º trimestre, a exposição à QT está relacionada com um risco de 10% a 20% de malformações<sup>2</sup>. Esse risco é menor quando a exposição é a um único agente, se comparado a regimes combinados<sup>22,23</sup> e ao uso de antimetabólitos. Entretanto, esses dados foram baseados em relatos de casos, derivados de mulheres grávidas, tratadas com diferentes regimes de QT por longo período.

A exposição nos 2º e 3º trimestres não está associada a malformações, mas aumenta o risco de morte fetal ou neonatal, crescimento intrauterino retardado, prematuridade e baixo peso ao nascer<sup>2,3</sup>. Essas complicações podem estar associadas com efeitos adversos em longo prazo, tais como as deficiências no desenvolvimento neurológico<sup>24</sup>, aumento de fatores de risco cardiovasculares<sup>25</sup> e disfunção renal<sup>26</sup> (principalmente microalbuminúria). Deve-se considerar, entretanto, que esses dados foram baseados somente em causas não quimioterápicas, não sendo bem estabelecida a relevância da exposição fetal à QT. Além disso, apesar das possíveis complicações, a vantagem do tratamento quimioterápico é clara, e regimes com múltiplos quimioterápicos podem ser administrados durante esse período.

No caso da exposição intrauterina às antraciclinas, a cardiotoxicidade fetal é controversa. Apesar de estudo realizado com 81 crianças, em que as mães foram tratadas com fármacos citotóxicos (incluindo antraciclinas) não revelou nenhuma alteração miocárdica em ecocardiogramas durante a gestação e no período pós-natal, dois relatos foram documentados, com miocardiopatias transitórias ou permanentes<sup>27,28</sup>. Não existem relatos de alterações fetais pulmonares ou neurotoxicidades associados ao tratamento com bleomicina ou alcaloides da vinca, respectivamente.

Exposição à radiação durante o 2º ou 3º trimestre associa-se a efeitos carcinogênicos, incluindo maior risco de desenvolvimento de leucemia e tumores sólidos durante a primeira década de vida (3-4:1000 quando exposto à irradiação pré-natal, comparado a 2-3:1000 quando não exposto)<sup>11</sup>. Outra preocupação é o aumento do risco de deficiências no desenvolvimento neurológico, incluindo redução do quociente intelectual e retardo mental grave<sup>17</sup>.

Por muitos anos acreditou-se que a gestação aumentasse os índices de mortalidade e recidiva em pacientes com LH<sup>11</sup>. Entretanto, estudo de caso controle de 48 casos de LH durante a gestação revelou sobrevida de 20 anos, sendo semelhante ao grupo controle. Além disso, crianças nascidas de mulheres grávidas com LH não apresentaram maior risco de prematuridade ou crescimento intrauterino retardado. Não há relatos de metástases do LH para a placenta ou para o feto<sup>11</sup>.

Cerca de 70% dos pacientes com câncer sofrem com náuseas ou vômitos, principalmente em sequência à QT. Não há associação conhecida entre o tratamento com metoclopramida, anti-histamínicos ou ondansetron e malformações congênitas em animais ou seres humanos<sup>29,30</sup>.

Em relação ao uso de antibióticos em gestantes com linfoma, especialmente nos casos de neutropenia febril, a segurança fetal com o uso de penicilina, cefalosporina e eritromicina está bem estabelecida<sup>31</sup>. Aminoglicosídeos e metronidazol não parecem ter teratogenicidade segundo a literatura, entretanto dados em relação a esses fármacos são limitados<sup>31</sup>. Quinolonas podem causar artropatias, e tetraciclinas podem afetar os ossos e os dentes, devendo ser evitados durante a gestação. Sulfonamidas e outros antagonistas do folato têm-se associado com defeitos do tubo neural e malformações cardíacas, devendo ser evitados<sup>1</sup>.

A experiência do tratamento das citopenias induzidas por QT com fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) e eritropoietina é limitada, apesar de nenhum efeito teratogênico ter sido relatado<sup>1,32</sup>.

Uma revisão abrangente da literatura foi conduzida para avaliar a segurança e a efetividade da quimioterapia para pacientes grávidas com LH. Resumos disponíveis do Medline (abril de 1950 a 2008) e da Sociedade Americana de Hematologia (2004-2008) foram pesquisados utilizando os termos "Hodgkin Lymphoma/Therapy" (4.037 resultados) e "Pregnancy" (611.825 resultados).

Os relatos de casos especificaram condutas em pacientes e suas gestações, seguindo tratamento com agente único ou regime quimioterápico combinado para LH<sup>9,20,33-36</sup>. Destaca-se um relato de caso de uma paciente com 38 anos de idade com LH diagnosticado no 2º trimestre de gestação, em estágio IIIB, tratada com vinblastina semanal seguida por ciclofosfamida oral, resultando em remissão parcial do LH, com o nascimento de um menino saudável, mas ocorreu progressão do linfoma<sup>23</sup>. Outros estudos citaram o uso da vinblastina como agente único no 1º trimestre sem efeitos adversos no desenvolvimento fetal e resposta favorável da doença e um único caso de sindactilia fetal em uma criança nascida de paciente com LH, tratada somente com ciclofosfamida durante os três trimestres. Procarbazine e clorambucil usados precocemente na gestação não se associaram a desenvolvimento fetal anormal<sup>24,25</sup>. Um relato com quimioterapia combinada em paciente com 26 anos com linfoma mediastinal foi tratada com sucesso a partir de 24 semanas de gestação com 3 ciclos de MOPP<sup>26</sup>. Asker, Norstedt Wikner e Källén descreveram 24 casos de LH durante a gestação e relataram dois casos de aborto espontâneo e cinco casos de malformação fetal após exposição à MOPP durante o 1º trimestre ou à MOPP, ou ciclofosfamida associados à radioterapia.

Ainda nesse estudo, regime combinado usando COPP<sup>27</sup>, MOPP<sup>28</sup> ou MPP com vinblastina no 2º ou 3º trimestres foram associados com resultados favoráveis para gestantes e crianças.

Uma série examinou o seguimento de nove novos diagnósticos e oito recidivas de LH em gestantes (estádios IA-IIA:16;IIIA:1); sete foram tratados com radiação supra-diafragmática durante 10 a 30 semanas de gestação, dois realizaram aborto terapêutico e seis iniciaram terapia após o seguimento. Duas pacientes engravidaram enquanto recebiam QT (vinblastina e procarbazona). Seis dos nove novos diagnósticos responderam bem com remissão completa, enquanto dois necessitaram de radioterapia<sup>29</sup>. Todas as pacientes tratadas com radioterapia tiveram crianças saudáveis. Um bebê nascido de paciente que engravidou durante a QT faleceu devido à prematuridade. Dois estudos de séries de casos clínicos, o primeiro com 15 pacientes<sup>30</sup> e o segundo com 17 pacientes<sup>31</sup>, investigaram gestação concomitante a LH. De 32 pacientes, 13 decidiram pelo aborto terapêutico. Onze pacientes em estágio I ou II receberam radiação supra-diafragmática e 10 tiveram remissão completa sem evidência de lesão fetal. Pacientes com doença avançada receberam vinblastina (n = 2), clorambucil (n = 1) ou QT combinada (n = 2). Duas dessas pacientes faleceram por progressão da doença. O uso do ABVD, observado nos dois estudos de séries de casos clínicos, não causaram efeitos adversos no feto no 1º, 2º ou 3º trimestres<sup>32,33</sup>. Uma paciente que optou por receber dacarbazina apresentou progressão da doença um ano depois.

Os seguimentos clínico, neurológico, citogenético e imuno-hematológico em longo prazo, mostraram normalidade em 26 crianças expostas ao ABVD ou MOPP intraútero (incluindo todos os trimestres de gestação)<sup>34</sup> e 12 de 14 mães tratadas para LH durante a gestação foram relatados como livres do linfoma.

Dois estudos de caso controle comparativos foram identificados. A sobrevida de 21 gestantes com LH tratadas com MOPP, quimioterapia e radioterapia ou uma combinação (em geral, adiamento ou interrupção do tratamento e completado após seguimento) foi similar, de 5 a 12 anos, comparada a 155 casos controle em mulheres não grávidas, de acordo com idade e estágio da doença<sup>35</sup>. O seguimento em longo prazo de 48 gestantes com LH comparado com mulheres não grávidas em estágios semelhantes de doença, idade e tempo de tratamento demonstrou sobrevida semelhante, de aproximadamente 20 anos<sup>36</sup>. Assim, a sobrevida do LH não é afetada pela gestação<sup>37</sup>. Fenig e col.<sup>7</sup> relataram em estudo com 347 pacientes, com um total de 112 gestantes e demonstraram a ausência de efeitos adversos no seu seguimento. Avilés e col.<sup>8</sup> encontraram resultados similares em estudos de 166 e de 218 gestantes.

## CONCLUSÃO

Doenças linfoproliferativas, como o linfoma de Hodgkin, não são frequentes durante a gestação, e poucas séries de casos discutem como abordar essas pacientes. Apesar de a apresentação clínica ser similar a das não grávidas, deve-se levar em consideração as interações medicamentosas com o período gestacional, os efeitos do tratamento no feto em desenvolvimento e no recém-nascido, além dos riscos e benefícios do tratamento materno. No presente caso, o feto nasceu de parto vaginal, sem intercorrências e sem anormalidades a despeito da quimioterapia. Modificou-se o esquema quimioterápico da mãe após o parto (de vinblastina exclusiva para ABVD), sem que houvesse resposta. Foi então encaminhada com redução das massas, estando atualmente em acompanhamento, sem evidência de doença. Ainda são necessárias casuísticas mais amplas para a definição da abordagem ideal.

## REFERÊNCIAS

1. Koren G, Lishner M, Santiago S. The motherisk guide to cancer in pregnancy and lactation, 2<sup>nd</sup> ed. Toronto: Motherisk Program; 2005.
2. Weisz B, Meirrow D, Schiff E, et al. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Exper Rev Anticancer Ther* 2004;4(5):889-902.
3. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, et al. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005;190(3):467-73.
4. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6(5):328-33.
5. Bachanova V, Connors JM. How is Hodgkin lymphoma in pregnancy best treated? ASH evidence-based review 2008. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:33-4.
6. Cohen-Kerem R, Nulman I, Abramow-Newerly M, et al. Diagnostic radiation in pregnancy: perception versus true risks. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(1):43-8.
7. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, et al. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001;27(1):1-7.
8. Avilés A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A, et al. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991;36(4):243-8.
9. Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2(3):173-7.
10. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, et al. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer* 1992;65(1):114-7.
11. Hicks RJ, Binns D, Stabin MG. Pattern of uptake and excretion of (18)F-FDG in the lactating breast. *J Nucl Med* 2001;42(8):1238-42.
12. Zuazu J, Julia A, Sierra J, et al. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer* 1991;67(3):703-9.

13. Peres RM, Sanseverino MT, Guimarães JL, et al. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. *Braz J Med Biol Res* 2001;34(12):1551-9.
14. Jacobs C, Donaldson SS, Rosenberg SA, et al. Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1981;95(6):669-75.
15. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica* 2007;92(9):1230-7.
16. International Commission of Radiological Protection. Biological effect safer prenatal irradiation. *Ann ICRP* 2003;33(1-2):205-6.
17. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist* 2005;10(6):412-26.
18. Leslie KK, Koil C, Rayburn WF. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32(4):627-40.
19. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992;152(3):573-6.
20. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5(5):283-91.
21. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Management of cancer during pregnancy. *Arch Intern Med* 1998;148(9):2058-64.
22. Randall T. National registry seeks scarce data on pregnancy outcomes during chemotherapy. *JAMA* 1993;269(3):323-7.
23. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(2):257-69.
24. Yudkin JS, Martyn CN, Phillips DI, et al. Associations of micro-albuminuria with intra-uterine growth retardation. *Nephron* 2001;89(3):309-14.
25. Siu BL, Alonzo MR, Vargo TA, et al. Transient dilated cardiomyopathy in a newborn exposed to idarubicin and all-trans-retinoic acid (ATRA) early in the second trimester of pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12(4):399-402.
26. Ahtari C, Hohlfeld P. Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2):511-2.
27. Asker C, Norstedt Wikner B, Källén B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(12):899-906.
28. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, et al. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG* 2004;111(9):940-3.
29. Lynch CM, Sinnott JT 4th, Holt DA, et al. Use of antibiotics during pregnancy. *Am Fam Physician* 1991;43(4):1365-8.
30. Sifakis S, Angelakis E, Vardaki E, et al. Erythropoietin in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51(3):150-6.
31. Jacobs C, Donaldson SS, Rosenberg SA, et al. Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1981;95(6):669-75.
32. Daly H, McCann SR, Hanratty TD, et al. Successful pregnancy during combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 1980;64(3):154-6.
33. Klepfish A, Schattner A, Shtalrid M, et al. Advanced Hodgkin's disease in a pregnant HIV seropositive woman: favorable mother and baby outcome following combined anticancer and antiretroviral therapy. *Am J Hematol* 2000;63(1):57-8.
34. Gelb AB, van de Rijn M, Warnke RA, et al. Pregnancy-associated lymphomas. A clinicopathologic study. *Cancer* 1996;78(2):304-10.
35. Nisce LZ, Tome MA, He S, et al. Management of coexisting Hodgkin's disease and pregnancy. *Am J Clin Oncol* 1986;9(2):146-51.
36. Anselmo AP, Cavalieri E, Enrici RM, et al. Hodgkin's disease during pregnancy: diagnostic and therapeutic management. *Fetal Diagn Ther* 1999;14(2):102-5.
37. Gobbi PG, Attardo-Parrinello A, Danesino M, et al. Hodgkin's disease and pregnancy. *Haematologica* 1984;69(3):336-41.