

Avaliação da Doença de Hodgkin em Crianças Tratadas no Centro do Porto do IPOFG

VITOR COSTA *, TERESA OLIVA *, ISABEL SILVA *, LIMA BASTOS **, SODRÉ BORGES ***

* Serviço de Pediatria (Clínica Oncológica VI) do IPOFG Porto

** Serviço de Medicina Nuclear do IPOFG Porto

Resumo

Objectivos: O objectivo deste trabalho foi avaliar os casos de Doença de Hodgkin (DH) tratados na Clínica Oncológica VI (Pediatria) do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (IPOFG) do Porto de Janeiro de 1991 a Janeiro de 2000, salientando o contributo relativo do cintilograma com gálio (^{67}Ga) como marcador de doença activa.

Métodos: Foi efectuada a análise retrospectiva de 28 processos clínicos correspondentes ao total de doentes admitidos no período referido. Foram avaliados os seguintes parâmetros: idade à data do diagnóstico, sexo, primeiro sintoma, tempo médio entre o início da sintomatologia e o diagnóstico, estadiamento da doença, cintilograma com ^{67}Ga no diagnóstico e após tratamento, comparação deste com outros exames complementares e evolução da doença.

Resultados: Verificou-se ligeiro predomínio no sexo masculino e no período etário entre os 11 e os 15 anos. A sintomatologia inicial mais frequente foi a adenomegalia cervical isolada e o tempo médio entre o início da sintomatologia e o diagnóstico foi de quatro meses. A distribuição por estadios foi a seguinte: I – 21%, II – 50%, III – 11%, IV – 18%. Na avaliação inicial todos efectuaram cintilograma com ^{67}Ga tendo-se verificado fixação em 24 dos 28 doentes. Em 17 casos houve concordância entre os resultados dos cintilogramas e os obtidos por outros métodos de estadiamento. Em três crianças o resultado do cintilograma alterou o estadiamento. No final do tratamento houve desaparecimento da fixação anómala em 17 casos. Em dois casos verificou-se persistência da fixação e em três registou-se fixação transitória no mediastino. A evolução da doença foi favorável em 86% de todos os casos avaliados.

Conclusões: A adenomegalia cervical isolada foi o sinal clínico mais frequente eo estadio II o mais comum. O cintilograma com ^{67}Ga é um importante indicador de doença activa e importante factor de estadiamento. Nos estadios I e II é mais frequente a concordância entre os dados obtidos pelo cintilograma e os que são fornecidos por outros exames de estadiamento. Um cintilograma com ^{67}Ga negativo,

após tratamento com quimioterapia e radioterapia não exclui recidiva, tornando-se necessário recorrer a outros estudos para um melhor esclarecimento.

Palavras-Chave: Doença de Hodgkin, criança, cintilograma com gálio.

Summary

Evaluation of Hodgkin's Disease in Children Treated in IPOFG Porto

Purpose: The aim of this study was evaluate the cases of Hodgkin's Disease (HD) in the Clínica Oncológica VI (Pediatrics) of the Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (IPOFG) Porto since January of 1991 to January of 2000, pointing out the relative role of the Gallium 67 (^{67}Ga) Scanning as marker of active disease.

Methods: A retrospective analysis was performed of 28 clinical processes corresponding to the total of patients admitted in the referred period. They were appraised the following parameters: age at diagnosis, sex, first symptom, medium time between the beginning of the symptoms and the diagnosis, stadium of the disease, scanning with ^{67}Ga in the diagnosis and after treatment, comparison of this with other exams and evolution of the disease.

Results: We verified a slight prevalence in the masculine sex and in the age period between the 11 the 15 years. The more frequent initial symptom was an isolated cervical lymphadenopathy and the medium time between the beginning of the symptoms and the diagnosis it was four months. The distribution for stadiums was: I – 21%, II – 50%, III – 11%, IV – 18%. Gallium scanning was performed in all patients. In 17 cases there was agreement among the results of the scanning and obtained them for other methods. In three the result of the scanning altered the staging. In the end of the treatment there was disappearance of the fixation in 17 cases. In two cases persistence of the fixation was verified and in three transitory mediastinal fixation. The outcome was favourable in 86%.

Conclusions: Asymptomatic cervical lymphadenopathy and the stage II was the most common presentation for Hodgkin's disease. The scanning ^{67}Ga is an important indicator of active disease and important staging factor. In the stage I and II it is more frequent the agreement among the data obtained by the scanning and the ones

Correspondência: Vitor Manuel Mendes da Costa
Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil
Rua Dr. Bernardino de Almeida
4200 Porto

Aceite para publicação em 07/11/2001.

Entregue para publicação em 30/01/2001.

that are supplied by other diagnosis means. A scanning with ^{67}Ga negative, after treatment with chemotherapy and radiotherapy doesn't exclude disease, becoming necessary to run over the other studies for a better study.

Key-Words: Hodgkin's disease, child, Gallium scanning.

Introdução

Os linfomas ocupam o terceiro lugar entre os cancros pediátricos, correspondendo a Doença de Hodgkin (DH) a menos de 10% ⁽¹⁾. A DH pediátrica é mais comum na adolescência e raramente diagnosticada em crianças abaixo dos cinco anos ^(2, 3, 4). A linfadenopatia cervical não dolorosa constitui a forma de apresentação clínica mais frequente ^(2, 3, 5). Com a terapêutica moderna ficam curadas mais de 90% das crianças ^(6, 7). O cintilograma com ^{67}Ga é considerado um bom indicador de doença activa e importante para o estadiamento ^(8, 9). É particularmente útil na avaliação da doença supradiaphragmática ^(10, 11, 12), porém, após o tratamento, podem surgir dúvidas na interpretação de massa mediastínica residual (reactivação tímica vs infiltração tímica por doença) ^(13, 14, 15).

O objectivo do nosso trabalho foi avaliar os casos de DH tratados na Clínica Oncológica VI de Janeiro de 1991 a Janeiro de 2000, salientando o contributo relativo do cintilograma com ^{67}Ga como marcador de doença activa.

Material e Métodos

Foi efectuada a análise retrospectiva de 28 processos clínicos correspondentes ao total de doentes admitidos no período referido. Foram avaliados os seguintes parâmetros: idade à data do diagnóstico, sexo, primeiro sintoma, tempo médio entre o início da sintomatologia e o diagnóstico, estadio da doença, cintilograma com ^{67}Ga no diagnóstico e após tratamento, comparação deste com outros exames complementares e evolução da doença.

Foi utilizada a classificação de Rye modificada da classificação de Lukes Butler para o tipo histológico ⁽¹⁶⁾ e a de Ann Arbor para o estadiamento ⁽¹⁷⁾. Os exames de estadiamento realizados foram: ecografia cervical, tomografia axial computadorizada (TAC) do tórax e abdómen, cintilograma com ^{67}Ga e biópsia óssea (apenas os doentes com estadio III, IV e/ou sintomas B). Definiu-se a existência de sintomas B quando se verificou febre durante três dias consecutivos, perda de peso superior a 10% nos últimos 6 meses e sudorese nocturna ⁽¹⁷⁾. Considerou-se recaída precoce quando ocorreu num intervalo inferior a 18 meses após o tratamento e evolução favorável quando não se verificou óbito nem necessidade de transplante de medula óssea.

Resultados

Verificou-se ligeiro predomínio no sexo masculino (57%) e no período etário entre os 11 e os 15 anos (68%) (Quadro I). A sintomatologia inicial mais frequente foi a adenomegalia cervical isolada (57,5%) (Quadro II) e o tempo médio entre o início da sintomatologia e o diagnóstico foi de quatro meses (15 dias – 14 meses). Relativamente ao subtipo histológico a forma escleronodular foi predominante (68%) (Quadro I). A distribuição por estadios foi a seguinte: I – 21%, II – 50%, III – 11%, IV – 18%. Aproximadamente um terço dos doentes (29%) apresentava sintomas B (Quadro I). A presença de dor torácica, tosse persistente e hepatoesplenomegalia constituiu o quadro clínico inicial na maioria dos estadios IV.

QUADRO I

Distribuição por sexo, idade, subtipo histológico e estadio

Sexo		
	Masculino	16 (57%)
	Feminino	12 (43%)
Idade (anos)		
	≤ 5	3 (11%)
	> 5 e ≤ 11	6 (21%)
	≥ 11 e < 15	19 (68%)
Subtipo histológico		
	Escleronodular	19 (68%)
	Predomínio linfocítico	6 (21%)
	Celularidade mista	3 (11%)
Estadiamento		
	I	6 (21%)
	II	14 (50%)
	III	3 (11%)
	IV	5 (18%)
Sintomas B		
	Não	20 (71%)
	Sim	8 (29%)

QUADRO II

Primeiro sinal/sintoma

Tumefacção cervical	16 (57%)
Tumefacção supraclavicular	6 (21,5%)
Tumefacção cervical e supraclavicular	2 (7%)
Dor torácica	1 (3,5%)
Tosse persistente	1 (3,5%)
Hepatoesplenomegalia	1 (3,5%)
Hepatomegalia	1 (3,5%)

Na avaliação inicial todos efectuaram cintilograma com ^{67}Ga , tendo-se verificado fixação em 24 dos 28 doentes. Em 17 casos houve concordância entre os resultados do cintilograma e os obtidos por outros métodos de estadiamento. Em sete doentes não se verificou concordância total e em três deles o resultado do cintilograma alterou o estadiamento (Quadro III).

QUADRO III
Cintilograma com ^{67}Ga

Concordância com Eco/TAC	17 casos (61%) estadio I – 3 casos estadio II – 10 casos estadio III – 1 caso estadio IV – 3 casos
Não concordância total	7 casos (25%)
Sem fixação	4 casos

Houve repetição deste exame, apenas nos doentes nos quais o cintilograma com ^{67}Ga inicial foi positivo (79%).

No final do tratamento houve desaparecimento da fixação anómala em 17 casos. Em dois casos verificou-se persistência da fixação e em três registou-se fixação transitória no mediastino. Em três crianças observou-se recaída precoce. De referir que duas destas crianças apresentavam, no final do tratamento cintilograma com ^{67}Ga sem focos de fixação. Uma criança teve recaída tardia. A evolução da doença foi favorável em 86% de todos os casos avaliados. Verificou-se apenas um óbito.

Discussão

Verificou-se um ligeiro predomínio no sexo masculino e na faixa etária dos 11-15 anos ^(2, 3, 4, 12), o que está de acordo com os dados da literatura. É de realçar o facto de todos os casos do sexo feminino apresentarem idade superior a 11 anos. A distribuição dos diversos subtipos histológicos por nós encontrada foi concordante com a descrita na literatura ^(2, 12). Verificámos que 71% das crianças apresentaram doença supradiagnóstica (estádios I e II), e quase um terço dos doentes manifestaram sintomas B, resultados semelhantes aos referidos por outros autores ⁽³⁾. A linfadenopatia cervical e/ou supraclavicular é de longe a forma mais comum de apresentação da DH ^(2, 3, 12). Em quatro crianças com estádios avançados de doença a forma de apresentação foi diferente.

A evolução foi favorável em 24 doentes (86%), percentagem que não se afasta muito da referida por outros centros ^(6, 7).

É norma do nosso Serviço efectuar-se um cintilograma com ^{67}Ga a todas as crianças com diagnóstico de DH. Uma ecografia cervical e/ou supraclavicular e uma tomografia axial computadorizada (TAC) torácica e abdominal fazem também parte da avaliação inicial da DH. Matteo Bendini et al ⁽¹⁸⁾ referem concordância entre os vários exames de estadiamento de quase 100%, porém neste estudo é também avaliado o contributo da ressonância magnética, exame que não faz parte da nossa avaliação inicial. No nosso estudo verificou-se concordância total entre o cintilograma com ^{67}Ga e os outros métodos de estadiamento em 61% dos casos. Esta concordância foi mais evidente nos estádios I e II, o que está de acordo com o facto do cintilograma com ^{67}Ga ser um bom exame para avaliação da DH supradiagnóstica, mas estarem descritos resultados falsos negativos para a doença infradiagnóstica ^(2, 3, 8, 12). Em seis doentes o cintilograma realizado inicialmente não foi repetido após tratamento, pois em quatro doentes foi negativo e em dois a fixação foi muito ténue.

É de salientar que em três doentes o cintilograma alterou o estadiamento, resultado que teve repercussões na escolha do tratamento a seguir. Em um dos casos, inicialmente classificado no estadio I (apresentava apenas adenopatias cervicais e TAC do tórax normal) a fixação no mediastino no cintilograma com ^{67}Ga obrigou a alterar para o estadio II. Outro caso passou do estadio II para o III. É curioso notar que neste doente o cintilograma fixou a nível da fossa ilíaca esquerda enquanto que a TAC abdominal era normal. Outro doente foi classificado no estadio IV devido ao cintilograma (apresentava fixação anormal da medula óssea).

No final do tratamento 22 doentes repetiram o cintilograma, destes 77% não apresentavam qualquer foco de fixação. Verificámos persistência de fixação anómala em 2 casos. Estes doentes, após quimioterapia alternativa, foram submetidos a transplante de progenitores hematopoiéticos autólogos.

Vários autores afirmam que um cintilograma com ^{67}Ga positivo no fim do tratamento é indicador de um mau prognóstico, pelo que este exame identificará doentes que necessitarão de um tratamento mais agressivo e eventualmente de autotransplante de medula óssea ^(19, 20, 21). Por outro lado um cintilograma negativo no fim do tratamento tem um baixo valor preditivo ⁽²¹⁾. Convém realçar que estes autores efectuaram trabalhos em adultos nos quais a hiperplasia tímica no fim do tratamento não é frequente, ao contrário do que se verifica na Criança. No doente que veio a falacer o cintilograma era negativo no fim do tratamento. Outro doente cujo cintilograma não revelou

doença após tratamento veio a recair 14 meses depois. Portanto o nosso trabalho confirma o já referido por outros autores ^(19, 20, 21): o cintilograma com ⁶⁷Ga positivo no fim do tratamento deve ser considerado como factor de mau prognóstico, enquanto que um exame negativo não permite tirar conclusões definitivas. Como já foi referido um cintilograma com ⁶⁷Ga com fixação mediastínica no fim do tratamento poderá corresponder a uma reactivação tímica ou infiltração tímica por doença ^(13, 15). Nos casos com fixação transitória no mediastino, nem a clínica nem os outros exames eram a favor de uma persistência da doença, porém este exame levantou problemas no seguimento, pelo que houve necessidade de repeti-lo mais tarde, vindo a revelar-se negativo. Um cintilograma com Tálcio 201 poderia ter ajudado a resolver este problema. Sabe-se que este isótopo é captado apenas por células malignas ⁽¹⁵⁾.

Embora não tenhamos efectuado estudo estatístico podemos concluir que um cintilograma com ⁶⁷Ga negativo, após tratamento com quimioterapia e radioterapia, não exclui recidiva, tornando-se necessário recorrer a outros estudos para um melhor esclarecimento. Actualmente a tomografia com emissão de positrões (PET) com 18 fluorodesoxiglicose é um exame muito importante na avaliação da DH, quer no diagnóstico, quer na avaliação após tratamento ⁽²²⁾. Este método é capaz de distinguir uma hiperplasia tímica de uma infiltração tímica por doença. Até à data ainda não dispomos deste exame em Portugal.

Bibliografia

- Shad A, Magra. I T. Malignant Non-Hodgkin's Lymphomas in Children. In Philip A Pizzo, David G Poplack. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Third edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 545-88.
- Melissa M. Hudson and Sarah S. Donaldson. Hodgkin's Disease. In Philip A Pizzo, David G Poplack. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Third edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 523-43.
- Oberlin. O. Hodgkin's Disease. In P. A Voûte and C. Kalifa and A Barrett. Hodgkin's Disease. Cancer in children: Clinical Management. Fourth edition. Oxford: Oxford University Press. 1998: 137-53.
- Potter. R. Paediatric Update. Paediatric Hodgkin's Disease. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1466-76.
- Lanzkowsky. P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. San Diego. Academic Press, 2000.
- Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study Group since 1978. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *Annals of Oncology* 7 (suppl 4), 1996: 67-72.
- Ries LA, Kosary CI, Hankey BF, et al, eds: SEER Cancer Statistics Review 1973-94.
- Frederick B. Hagemester, Susan M. Fesus, Lamk M. Lamki et al. Role of the Gallium Scan in Hodgkin's Disease. *Cancer* 1990; 65: 1090-6.
- Johnston GS, Go MF, Benua RS et al. Gallium-67 citrate imaging in Hodgkin's disease: Final report of cooperative group. *J Nucl Med* 1977; 18: 692-8.
- Wiener M, Leventhal B, Cantor A et al. *Cancer* 1991; 68: 2478-80.
- Cooper DL, Caride VJ, Zloty M et al. Gallium Scans in Patients with Mediastinal Hodgkin's Disease treated with Chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1092-8.
- Hudson MM and Donaldson SS. Hodgkin's Disease. In Micheal P. Link. The Pediatric Clinics of North America. Philadelphia W.B. Saunders Company, 1997; 44(4): 891-906.
- Small EJ, Venook AP, Damon LE. Gallium-Avid Thymic Hyperplasia in a Adult after Chemotherapy for Hodgkin's Disease. *Cancer* 1993; 72: 905-8.
- Cohen M, Hill CA, Cangir A, Sullivam MP. Thymic rebound after treatment of childhood tumors. *AJR* 1980; 135: 151-6.
- Harris EW, Rakow JI, Weiner M, et al: Thallium-201 Scintigraphy for Assessment of a Gallium-67 Avid Mediastinal Mass Following Therapy. *J Nucl Med* 1993; 34: 1326-30.
- Lukes RJ, Butler JJ: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966: 1063.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al. Report of the committee on Hodgkin's Disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860.
- Bendini M, Zuiani C, Bazzocchi M, et al. Magnetic resonance imaging and ⁶⁷Ga scan versus computed tomography in the staging and in the monitoring of mediastinal malignant lymphoma: a prospective pilot study. *MAGMA* 1996; 4: 213-24.
- Stephen C. King, Rober J. Reiman, and Leonar R. Prosnitz. Prognostic Importance of Restaging Gallium Scans Following Induction Chemotherapy for Advanced Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1994; 12: 306-11.
- Hagemester FB, Purugganan R, Podoloff DA, et al. The gallium scan predicts relapse in patients with Hodgkin's disease treated with combined modality therapy. *Annals Oncology* 1994 (Suppl. 2): 59-63.
- Salloum E, Brandt DS, Caride VJ, et al. Gallium Scans in the Management of Patients with Hodgkin's Disease: A Study of 101 Patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 518-27.
- Maisey NR, Hill ME, Webb A, et al. Are ¹⁸F fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging useful in the prediction of relapse in lymphoma residual masses? *Eur J Cancer*. 2000; 36: 200-6.