

## Number of involved anatomic areas as a risk predictor in pediatric Hodgkin's lymphoma: a retrospective study

*Número de áreas anatómicas envolvidas como preditor de risco no linfoma de Hodgkin em crianças: um estudo retrospectivo*

Adriana Morais<sup>1</sup>, Mário Henrique M. Barros<sup>2</sup>, Rocio Hassan<sup>3</sup>, Vera L. L. Morais<sup>1</sup>, Maria Tereza C. Muniz<sup>4</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Determinar se o número de áreas anatômicas envolvidas pode modificar os grupos de risco padrão no linfoma de Hodgkin pediátrico, identificando as crianças que poderiam se beneficiar de uma redução da intensidade do tratamento.

**Métodos:** Estudo retrospectivo com avaliação de idade, sexo, histologia, classificação de Ann-Arbor, presença de sintomas B, número de áreas anatômicas envolvidas, grupos de risco (favorável versus desfavorável) e exames laboratoriais. Todos os pacientes receberam quimioterapia com doxorubicina. Os pacientes em remissão completa por 5 anos ou mais foram avaliados para a detecção de efeitos tardios.

**Resultados:** Sessenta e nove pacientes (2-18 anos) foram incluídos, sendo que 68% pertenciam ao grupo de risco desfavorável. A sobrevida global e a sobrevida livre de eventos foram de 94 e 87%, respectivamente. Os efeitos tardios foram detectados em 46 casos. Estágio avançado e  $\geq$  quatro áreas anatômicas envolvidas tiveram impacto negativo sobre a sobrevida livre de eventos, enquanto que o número de áreas anatômicas envolvidas apresentou significância estatística de acordo com a análise de Cox (razão de risco = 6,4; IC95% = 1,08-38,33;  $p = 0,04$ ). Os grupos de risco foram ajustados por número de áreas anatômicas envolvidas ( $< \text{quatro} / \geq \text{quatro}$  áreas anatômicas envolvidas), com uma significativa realocação de pacientes ( $p = 0,008$ ). Dos 30 pacientes com efeitos tardios, 21 estavam no grupo de risco desfavorável original, e 14 poderiam ter sido realocados para o grupo de risco favorável com base no número de áreas anatômicas envolvidas.

**Conclusão:** Se uma reestratificação tivesse sido aplicada, um número considerável de crianças teria recebido tratamento de menor intensidade e, conseqüentemente, poderia ter tido menores chances de apresentar efeitos tardios. Um estudo prospectivo poderia definir se o ajuste de grupos de risco pelo número de áreas anatômicas envolvidas teria algum impacto sobre as taxas de sobrevida.

*J Pediatr (Rio J). 2009;85(3):236-242:* Linfoma de Hodgkin, infância, grupos de risco, áreas anatômicas envolvidas, efeitos tardios.

### Abstract

**Objective:** To determine if the number of involved anatomic areas can modify the standard risk groups in pediatric Hodgkin's lymphoma, identifying children who would benefit from a reduction in treatment intensity.

**Methods:** Retrospective study evaluating age, sex, histology, Ann-Arbor stage, presence of B symptoms, number of involved anatomic areas, risk grouping (favorable vs. unfavorable), and laboratory exams. All patients received doxorubicin-containing chemotherapy. Patients in complete remission for 5 years or longer were evaluated as for late effects.

**Results:** Sixty-nine patients (2-18 years) were included, 68% belonged to the unfavorable risk group. Overall survival and event-free survival were 94 and 87%, respectively. Late effects were screened in 46 cases. Advanced stage and  $\geq$  four involved anatomic areas had negative impact on event-free survival, while only the number of involved anatomic areas retained statistical significance when using Cox analysis (hazard ratio = 6.4, 95%CI = 1.08-38.33;  $p = 0.04$ ). Risk groups were adjusted by number of involved anatomic areas ( $< \text{four} / \geq \text{four}$  involved anatomic areas), with a significant reallocation of patients ( $p = 0.008$ ). Of the 30 patients with late effects, 21 were in the original unfavorable risk group and 14 (66.6%) could have been reallocated to the favorable risk group based on the number of involved anatomic areas.

**Conclusion:** If re-stratification had been applied, a considerable number of children would have received less intensive treatment and, consequently, could have had lower chances of late effects. A prospective study could define if adjustment of risk group by number of involved anatomic areas would have any impact on survival rates.

*J Pediatr (Rio J). 2009;85(3):236-242:* Hodgkin's lymphoma, childhood, risk groups, involved anatomic areas, late effects.

1. MD. Oncohematology Pediatric Center, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Recife, PE.
2. MD. Bone Marrow Transplantation Center (CEMO), Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ.
3. PhD. CEMO, INCA, Rio de Janeiro, RJ.
4. Oncohematology Pediatric Center, HUOC, Recife, PE, Brazil. Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE.

Fonte financiadora: Swissbridge Foundation (Suíça) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Morais A, Barros MH, Hassan R, Morais VL, Muniz MT. Number of involved anatomic areas as a risk predictor in pediatric Hodgkin's lymphoma: a retrospective study. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(3):236-242.

Artigo submetido em 29.12.08, aceito em 04.03.09.

doi:10.2223/JPED.1891

## Introdução

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma doença que afeta tipicamente crianças e jovens, com taxa de cura de mais de 80%<sup>1</sup>. O outro lado dessa alta taxa de cura é que uma parte dos pacientes recebe radioquimioterapia antineoplásica em excesso, o que resulta nos efeitos tardios bem conhecidos do tratamento do LH<sup>2-6</sup>. As características clínicas e radiológicas utilizadas para a estratificação do risco na maioria dos centros de tratamento levam a uma estratificação equivocada em quase 1/3 dos pacientes<sup>7</sup>. Os fatores prognósticos do LH são, principalmente, medidas diretas brutas da carga e da atividade tumorais (estágio, número de linfonodos envolvidos, presença de massa *bulky*, sintomas B) ou medidas secundárias indiretas da carga e da atividade tumorais com base em parâmetros laboratoriais (hemoglobina e níveis de s-albumina)<sup>8,9</sup>. As características clínicas na apresentação da doença<sup>10,11</sup>, assim como a imunexpressão da proteína<sup>10,12-14</sup> e a associação com o vírus de Epstein-Barr (VEB)<sup>15-17</sup>, também foram identificadas como fatores prognósticos em vários estudos.

Contudo, quando se utiliza tratamento suficientemente intensivo para os estágios avançados da doença, os fatores prognósticos adversos tendem a desaparecer<sup>9</sup>. Portanto, a identificação de fatores clínicos e biológicos que permitem discriminar os pacientes que podem suportar uma redução da intensidade do tratamento é um dos objetivos atuais para se obter a redução dos efeitos tardios no tratamento do LH.

O objetivo deste estudo realizado em um único centro foi o de identificar características pré-tratamento que poderiam ser úteis para ajuste da estratificação do risco em crianças com LH.

## Material e métodos

### Pacientes

Sessenta e nove pacientes de até 18 anos de idade diagnosticados com LH no Centro de Oncohematologia Pediátrica (CEONHPE) do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife (PE), entre março de 1980 e janeiro de 2006, foram incluídos neste estudo. A inclusão baseou-se na disponibilidade de tecido do LH fixado em formalina e embebido em parafina e de dados clínicos completos para análise retrospectiva. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional.

### Histopatologia

O diagnóstico de LH foi revisado de acordo com os critérios morfológicos da classificação da Organização Mundial da Saúde<sup>18</sup> e confirmado através de coloração imuno-histoquímica, utilizando-se CD30 (clone Ki-1, diluição, 1:40), CD15 (clone C3D-1, 1:50) e CD20 (clone L-26, 1:1000, Dako, Glostrup, Dinamarca).

### Estadiamento e avaliação laboratorial

Todos os pacientes foram avaliados antes do início do tratamento através de histórico clínico, exame físico completo, hemograma e perfil bioquímico, raio X de tórax, tomografia computadorizada de tórax e abdômen e biópsia unilateral

de medula óssea. O estadiamento seguiu o sistema de classificação de Ann-Arbor<sup>19</sup>. Os sintomas B caracterizaram-se como febre  $\geq 38$  °C por pelo menos 3 dias consecutivos, suores noturnos e perda de peso. O risco de doença foi classificado como favorável (I, IIA, IIIA) ou desfavorável (IIB, IIIB, IV). A anemia foi definida como hemoglobina  $< 13$  g/dL ( $< 11,5$  g/dL para pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva). O lactato desidrogenase (LDH) e a taxa de sedimentação de eritrócitos (TSE) foram considerados altos quando apresentaram níveis maiores de 500 IU/L e 40 mm/h, respectivamente.

### Tratamento

Todos os pacientes receberam quimioterapia com doxorubicina. Trinta e três (47,8%) crianças receberam alternadamente adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina/vincristina, procarbazina, prednisona e adriamicina (ABVD/OPPA) até 1996 e 36 (52,5%) crianças receberam somente ABVD depois de 1996, respectivamente<sup>20,21</sup>. As crianças alocadas no grupo de risco favorável foram tratadas com três ciclos de quimioterapia, enquanto que aquelas pertencentes ao grupo de risco desfavorável receberam seis ciclos. Uma baixa dose de radioterapia de campo envolvido foi administrada a todos os pacientes, com exceção de um paciente com estágio IA, no final do protocolo de quimioterapia (15 Gy para pacientes que alcançaram resposta completa e 25 Gy para aqueles com presença de massa *bulky* na apresentação da doença ou doença residual local no final da quimioterapia).

### Variáveis analisadas como fatores prognósticos potenciais

As variáveis de pré-tratamento foram: idade, sexo, histologia, classificação de Ann-Arbor, presença de sintomas B, número de áreas anatômicas envolvidas (AAE), grupos de risco (favorável *versus* desfavorável), nível de LDH, TSE e anemia. O nível de albumina, a contagem de leucócitos e o perfil bioquímico não estavam disponíveis para mais de 10% dos pacientes; portanto, esses dados não foram analisados como fatores prognósticos.

Os sítios a seguir foram levados em consideração para o cálculo do número de AAE: anel de Waldeyer, linfonodo cervical e/ou supraclavicular (direito ou esquerdo, separadamente), linfonodo axilar e/ou infraclavicular (direito ou esquerdo, separadamente), linfonodos epitrocleares (direito ou esquerdo, separadamente), linfonodos mediastinais e hilares (um sítio), linfonodo para-aórtico e/ou retrocruval (um sítio), linfonodos porta hepatis (um sítio), linfonodos mesentérico (um sítio), ilíaco e/ou inguinal/femoral (direito ou esquerdo, separadamente), baço e linfonodos esplênicos e hilares (um sítio). Cada sítio extranodal foi considerado separadamente. Cada pulmão também foi considerado como um sítio separado. No caso de múltiplas lesões ósseas, o osso foi considerado como um sítio acometido.

### Avaliação dos efeitos tardios

Os pacientes em remissão completa por 5 anos ou mais

foram convocados pelo Programa de Avaliação dos Curados do CEONHPE. A detecção dos efeitos tardios consistiu em análises hematológicas e hormonais, testes de fertilidade, avaliação cardíaca através de eletrocardiograma e ecocardiograma anual até o final da fase de crescimento, testes da função pulmonar, audiometria, testes da função renal e avaliação psicológica, conforme descrito<sup>3</sup>.

### **Análise estatística**

As associações entre as variáveis categóricas foram testadas através do teste qui-quadrado de Pearson bilateral e do teste exato de Fisher. A significância estatística foi definida em  $p < 0,05$ . A sobrevida livre de eventos (SLE) foi estimada como sendo o intervalo (em meses) desde o diagnóstico até a recidiva ou a morte por qualquer causa ou, alternativamente, até o último seguimento. A sobrevida global (SG) se refere ao intervalo de tempo (em meses) desde o diagnóstico até a morte ou o último seguimento. As distribuições de sobrevida foram estimadas de acordo com o método de Kaplan-Meier<sup>22</sup>, e as diferenças foram avaliadas pelo teste *log-rank*. Uma análise multivariada através da regressão de risco proporcional de Cox<sup>23</sup> foi realizada para determinar os fatores prognósticos independentes que influenciaram a SLE. Os dados foram analisados pelo SPSS v.13.0.

## **Resultados**

### **Características clínicas e demográficas na apresentação**

Dos 69 pacientes incluídos neste estudo, 49 (71%) eram do sexo masculino (M:F 2,45:1). As idades variaram de 2 a 18 anos (mediada de 11 anos), com 56,5% (39/69) dos pacientes na faixa etária de > 10 anos. O estágio da doença da maioria dos pacientes foi I ou II (36/69, 52,1%). Sintomas B foram observados em 47/69 (68,1%) casos. A análise de acordo com o grupo de risco mostrou que 22/69 (31,9%) pacientes estavam no grupo de risco favorável e 47/69 (68,1%) estavam no grupo desfavorável. Esclerose nodular foi o subtipo histológico mais comum (51/69 casos, 74%), seguindo de celularidade mista (17/69, 24,6%). Os níveis de hemoglobina foram avaliados em 59 crianças e variaram de 7,4 a 16 g/dL (mediana de 11,3). Detectou-se anemia em 23 pacientes (33,3%) (Tabela 1).

O número de AAE variou de uma a oito (mediana de duas). Quando o grupo foi classificado de acordo com o número de AAE (< quatro ou ≥ quatro AAE), 17 crianças (24,6%) apresentaram ≥ quatro AAE, enquanto que 52 (75,4%) tiveram < quatro AAE. Um número ≥ quatro AAE demonstrou associação com estágios III/IV (16/17, 94%,  $p = 0,0001$ ), sintomas B (16/17, 94%,  $p = 0,008$ ), grupo de risco desfavorável (16/17, 94%,  $p = 0,0001$ ) e anemia (10/15, 66,6%,  $p = 0,01$ ). Na análise multivariada, o número de AAE esteve associado somente ao estágio (IC95% -0,5 a -0,1;  $p = 0,0005$ ).

### **Resposta ao tratamento e análise de sobrevida**

Sessenta pacientes (87%) completaram o tratamento e não tiveram recidiva, enquanto que seis pacientes (8,7%)

tiveram recidiva depois do final do tratamento, e três pacientes (4,3%) apresentaram recidiva durante o tratamento de primeira linha. Sessenta e cinco pacientes estão vivos e apresentam resposta completa (94,2%), três (4,3%) foram a óbito por causa da evolução do LH e um morreu devido a um condrossarcoma secundário ao tratamento do LH. A duração mediana de seguimento foi de 82 meses (12-332 meses); o seguimento mais curto (12 meses) envolveu um paciente que foi a óbito por causa da evolução da doença. As taxas de SG e SLE para todo o grupo foram de 94,2 e 87%, respectivamente (Figura 1).

Como os dois protocolos utilizados no tratamento dos pacientes (ABVD/OPPA e ABVD) são considerados equivalentes no que se refere à sua capacidade de induzir respostas completas<sup>20,21</sup>, e nenhuma diferença na sobrevida ( $p = 0,6$ ) ou nas características demográficas e clínicas (dados não apresentados) foi observada entre os dois grupos, todos os pacientes foram incluídos nas análises de sobrevida. As crianças com estágio IV apresentaram a pior SLE se comparadas às crianças com outros estágios (40 *versus* 100, 89,7 e 89,3% para os estágios I, II e III, respectivamente;  $p = 0,002$ ). O número de AAE apresentou um forte efeito sobre a SLE; 64,7% em crianças com ≥ quatro AAE comparado a 94,2% nos pacientes com < quatro AAE ( $p = 0,0001$ ); enquanto que a anemia apresentou um efeito limitrofe (78,3 *versus* 94,4% nas crianças sem anemia;  $p = 0,06$ ). Sexo, faixa etária, grupo de risco, sintomas B, níveis de LDH, TSE e subtipos histológicos não tiveram efeitos significativos sobre a SLE (Tabela 1). Estágio IV (60%,  $p = 0,001$ ), anemia (87 *versus* 100% em pacientes não-anêmicos;  $p = 0,03$ ) e ≥ quatro AAE (82,4 *versus* 98,1% em < quatro AAE;  $p = 0,001$ ) tiveram impacto significativo sobre a SG.

Uma análise de Cox foi realizada com as variáveis significativas de SLE através de análises univariadas. O número de AAE foi um fator prognóstico independente (razão de risco [RR] 6,4, IC95% 1,08-38,33;  $p = 0,04$ ), enquanto que o estágio da doença perdeu significância.

Os resultados anteriores sugeriam que o número de AAE poderia ser usado para melhorar o sistema de estratificação de risco. Portanto, os grupos de risco originais foram ajustados pelo número de AAE: casos com doença desfavorável e < quatro AAE foram reclassificados como "doença favorável" (exceto no caso de doença extranodal, que foi mantida como desfavorável), e as crianças com doença favorável e ≥ quatro AAE foram reclassificadas no grupo de doença desfavorável. Com essa realocação, somente um dos 22 pacientes inicialmente classificados no grupo de risco favorável foi realocado para o grupo de risco desfavorável ajustado; contudo, dos 47 paciente originalmente classificados no grupo de risco desfavorável, 31 (66%) foram realocados para o grupo de risco favorável, enquanto que 16 (34%) permaneceram no grupo de risco desfavorável ( $p = 0,008$ ) (Figura 2). Os grupos de risco ajustados foram melhores preditores da SLE do que os grupos originais: 94,2 *versus* 64,7% de SLE para os grupos de risco favorável e desfavorável ajustados, respectivamente ( $p = 0,0005$ ), comparados com 95,5 *versus* 83% de SLE ( $p = 0,1$ ) para os grupos de risco originais.

Para evitar viés estatístico devido à inclusão de pacientes submetidos a tratamentos com diferentes intensidades, a

**Tabela 1** - Características clínicas e histológicas dos pacientes com linfoma de Hodgkin

Variável	Casos analisados n (%)	SLE % (nº de eventos/total)	Análise univariada
Idade (anos)			
Mediana (variação)	11 (2-18)		p = 0,2
≤ 10	30/69 (43,5)	80 (6/30)	
> 10	39/69 (56,5)	92,3 (3/39)	
Sexo			p = 0,1
Masculino	49/69 (71)	89,8 (5/49)	
Feminino	20/69 (29)	80 (4/20)	
Anemia			p = 0,06
Sim	23/59 (39)	78,3 (5/23)	
Não	36/59 (61)	94,4 (2/36)	
LDH			p = 0,2
Mediana			
Normal	30/59 (50,8)	93,3 (2/30)	
Alto	29/50 (49,2)	86,2 (4/29)	
TSE			p = 0,2
Mediana (variação)	59,5 (2-140)		
Normal	18/59 (30,5)	100 (0)	
Alta	41/59 (69,5)	87,8 (5/41)	
Número de áreas anatómicas			p = 0,0005
Mediana (variação)	2 (1-8)		
< 4	52/69 (75,4)	94,2 (3/52)	
≥ 4	17/69 (24,6)	64,7 (6/17)	
Estágio			p = 0,002
I	7/69 (10,1)	100 (0)	
II	29/69 (42)	89,7 (3/29)	
III	28/69 (40,6)	89,3 (3/28)	
IV	5/69 (7,2)	40 (2/5)	
Sintomas B			p = 0,1
Sim	22/69 (31,9)	83 (8/47)	
Não	47/69 (68,1)	95,5 (1/22)	
Grupo de risco			p = 0,1
Favorável	22/69 (31,9)	95,5 (1/22)	
Desfavorável	47/69 (68,1)	83 (8/47)	
Diagnóstico histopatológico			p = 0,8
Esclerose nodular	51/69 (73,9)	88,2 (6/51)	
Celularidade mista	17/69 (24,6)	82,4 (3/17)	
Depleção de linfócitos	1/69 (1,4)	100 (0)	

LDH = lactato desidrogenase SLE = sobrevida livre de eventos; TSE = taxa de sedimentação de eritrócitos.

Sintomas B = febre ≥ 38 °C por pelo menos 3 dias consecutivos, suores noturnos e perda de peso.

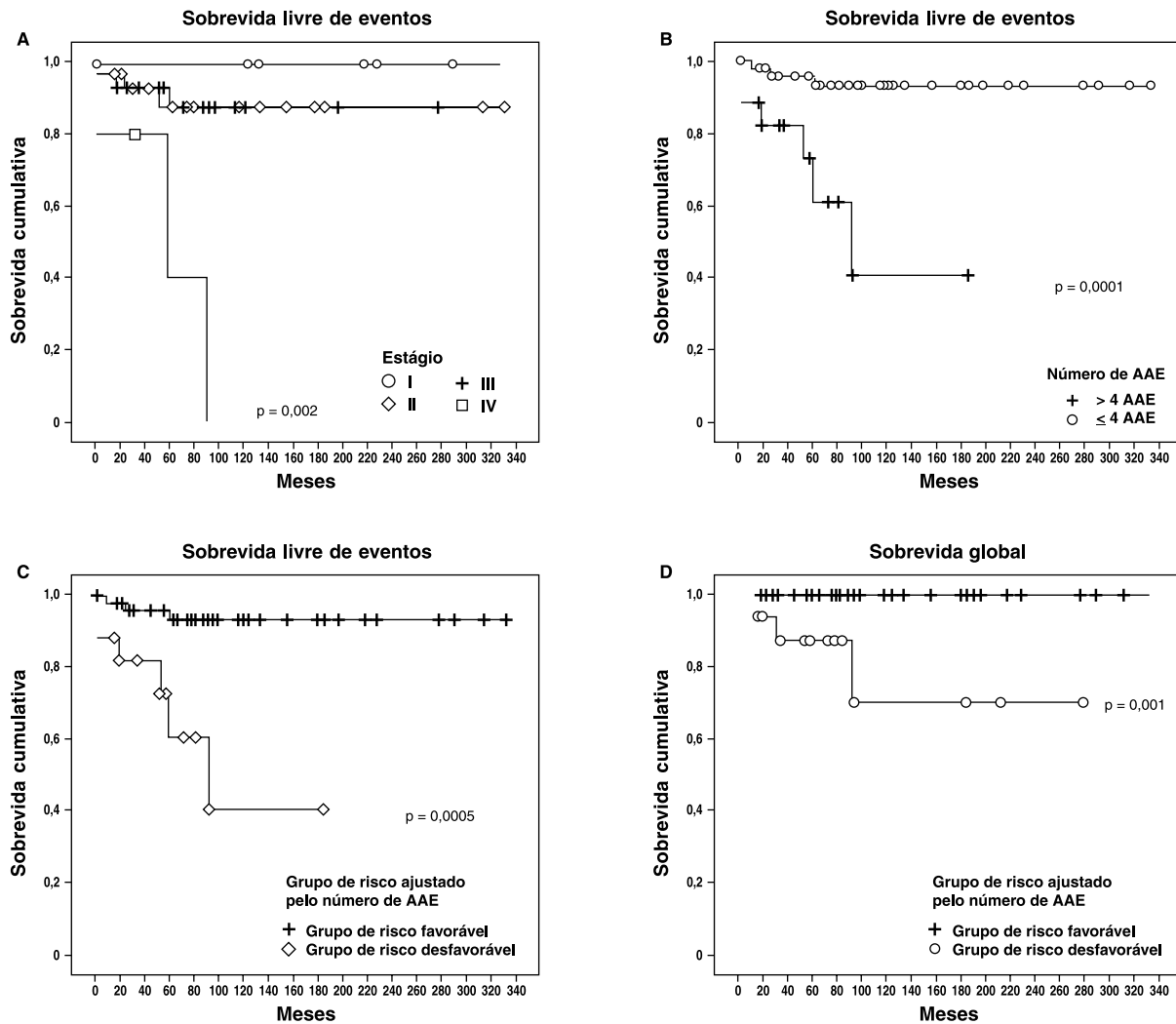
SLE foi analisada separadamente para cada grupo de risco. Não foram observadas diferenças entre os pacientes que receberam tratamento de baixa intensidade: o único paciente com recidiva teve < quatro AAE e foi originalmente alocado no grupo de risco favorável (p = 0,4). Por outro lado, no grupo de pacientes tratados intensivamente, os resultados foram comparáveis àqueles observados no grupo todo (93,5 versus 62,5% de SLE, grupos de risco favorável e desfavorável ajustados, respectivamente; p = 0,003). Uma regressão de Cox foi realizada no grupo de tratamento intensivo, reforçando o impacto prognóstico independente do grupo de risco ajustado para doença desfavorável (RR 6,7, IC95% 1,07-42,1; p = 0,04).

Quarenta e seis pacientes responderam a convocação para investigação de efeitos tardios. Trinta pacientes (65%)

apresentaram algum tipo de efeito tardio, sendo que cardiotoxicidade e disfunção endócrina foram os mais frequentes. Quatro crianças desenvolveram um segundo neoplasma (condrossarcoma, carcinoma de tireóide, rabdiossarcoma e síndrome mielodisplásica, respectivamente) (Tabela 2). A maioria dos pacientes com efeitos tardios foi alocada no grupo de risco desfavorável original (21/30, 70%). Quatorze das 31 crianças (45%) realocadas do grupo de risco desfavorável original para o grupo de risco favorável de acordo com o número de AAE apresentaram efeitos tardios (p = 0,005).

## Discussão

Com relação ao desfecho clínico, nossos resultados com um grupo de pacientes adaptado ao risco e tratado de



AAE = áreas anatômicas envolvidas.

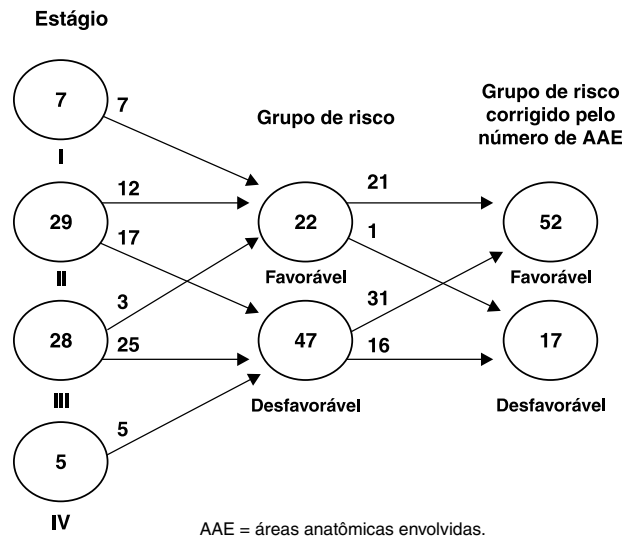
Figura 1 - Análise de sobrevida

Tabela 2 - Distribuição de pacientes com efeitos tardios por grupo de risco

Efeitos tardios	Pacientes afetados/avaliados (%)	Grupo de risco*	
		Favorável (%)	Desfavorável (%)
Cardiotoxicidade	18/37 (48,6)	4/18 (22,2)	14/18 (77,8)
Alterações endócrinas	9/40 (22,5)	3/9 (33,4)	6/9 (66,6)
Alterações ósseas	1/40 (2,5)	1/1 (100)	0
Toxicidade pulmonar	2/40 (5)	1/2 (50)	1/2 (50)
Toxicidade renal	2/40 (5)	1/2 (50)	1/2 (50)
Alterações audiológicas	2/40 (5)	0	2/2 (100)
Alterações estéticas†	6/44 (13,6)	2/6 (33,3)	4/6 (66,7)
Segundo neoplasma	4/44 (9,1)	2/2 (50)	2/2 (50)
Total	30/46 (65,2)	9/30 (30)	21/30 (70)

\* Grupo de risco original (sem número de realocação de sítios anatômicos envolvidos).

† Atrofia da pele causada por radioterapia.



**Figura 2** - Grupos de risco ajustados por número de AAE

maneira homogênea alcançaram taxas de sobrevida comparáveis àquelas obtidas em países desenvolvidos<sup>2,5,24,25</sup> e na região mais desenvolvida do Brasil<sup>21</sup>. Os efeitos tardios também foram similares àqueles descritos em outros estudos que trataram crianças utilizando os mesmos protocolos<sup>1,6</sup>. Com o atual tratamento para LH estratificado por risco, as sobrevidas livres de doenças (SLD) a longo prazo foram de 85 a 100% em pacientes com doença no estágio inicial e mais de 60% naqueles com doença avançada<sup>26</sup>. O *German Hodgkin Study Group* mostrou uma melhora na sobrevida de pacientes em estágios avançados quando foram empregados tratamentos mais intensivos<sup>4</sup>. Contudo, sabe-se que taxas de sobrevida mais altas são acompanhadas de efeitos tardios do tratamento, especialmente em pacientes tratados durante a infância<sup>5</sup>. Por exemplo, os excelentes resultados alcançados em estágios avançados pelo *German Hodgkin Study Group* estiveram associados a frequência mais alta de leucemia mielóide aguda/síndrome mielodisplásica secundárias<sup>4</sup>. Portanto, o desafio atual no tratamento do LH é o de minimizar a toxicidade tardia sem comprometer as excelentes taxas de sobrevida.

Mostrou-se que crianças com mais de quatro AAE tiveram um risco aumentado em 6,4 vezes para um desfecho desfavorável. Os resultados estão de acordo com aqueles obtidos por Vassilakopoulos et al., que demonstraram uma influência significativa dessas variáveis na predição de SLD em adolescentes e adultos com estágios avançados da doença<sup>10</sup>. Por outro lado, um estudo anterior sobre LH pediátrico não mostrou um efeito significativo do número de AAE sobre a SLD<sup>27</sup>. A discordância entre os resultados deste estudo e os resultados relatados por Oguz et al.<sup>27</sup> podem ser explicados pelo fato de que este último estudo

somente considerou o número de sítios nodais envolvidos, sugerindo que o número total de sítios envolvidos (nodais e extranodais) pode ser um melhor preditor de prognóstico no LH pediátrico.

O número de AAE pode ser um indicador secundário de carga tumoral, um forte fator prognóstico adverso para LH apesar de ser uma variável difícil de ser quantificada ou mesmo estimada<sup>27-31</sup>. O estadiamento não é capaz de prever a carga tumoral com mais precisão, porque não considera o número de sítios anatômicos afetados. Por exemplo, um paciente com estágio IIA apresentando nódulos cervicais ou axilares, ambos no mesmo lado do corpo, teria uma carga tumoral mais baixa do que um outro paciente sem sintomas e com envolvimento cervical e axilar bilateral que também seria classificado no estágio IIA. Portanto, é possível que algumas crianças com estágio avançado da doença recebam tratamento mais intenso do que deveriam<sup>9</sup>. Os resultados deste estudo indicam que um subgrupo de pacientes com melhor prognóstico pode ser identificado entre os pacientes do grupo de risco desfavorável, com base na carga tumoral definida pelo número de AAE, e sugere que a principal consequência negativa de se ajustar a quimioterapia somente de acordo com o estágio e/ou o grupo de risco (estágio combinado com a presença de sintomas B) seja o tratamento excessivo de um grupo de pacientes estratificado como tendo doença em estágio avançado, sem uma carga tumoral alta.

A limitação deste estudo retrospectivo é a ausência de avaliação da resposta inicial através de tomografia por emissão de pósitron, uma conduta atual do moderno tratamento para LH, mas que não está disponível em todos os centros de oncologia de países em desenvolvimento. Por isso, estudos que tentam obter a melhor metodologia para

estimar a carga tumoral e definir as condutas terapêuticas ainda são importantes.

O presente estudo objetivou, através de um equilíbrio do risco entre resposta ao tratamento e efeitos tardios em uma coorte acompanhada cuidadosamente, identificar fatores anteriores ao tratamento para ajuste de risco no grupo com doença desfavorável. O número de AAE é um parâmetro clínico de fácil obtenção que poderia ser potencialmente incorporado para estratificar pacientes com o objetivo de reduzir a toxicidade tardia no LH pediátrico. Se uma reestratificação tivesse sido aplicada neste grupo estudado, um número considerável de crianças teria recebido tratamento de menor intensidade e, conseqüentemente, poderia ter tido menores chances de apresentar efeitos tardios. Sem dúvida, um estudo prospectivo é necessário para confirmar se a realocação proposta pode modificar as taxas de sobrevida.

### Agradecimentos

Este estudo foi parcialmente financiado pela Swissbridge Foundation (Suíça) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

### Referências

- Hodgson DC. *Hodgkin Lymphoma: the follow-up of long-term survivors*. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22:233-44.
- Thomson AB, Wallace WH. *Treatment of paediatric Hodgkin's disease. A balance of risks*. *Eur J Cancer*. 2002;38:468-77.
- Barros MH, Morais VL, Soares SM, Leite EP, Ramos SV. *Late effects in Brazil: experience of the Cured Evaluation Program*. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41:361 (Abstract).
- Diehl V, Klimm B, Re D. *Hodgkin lymphoma: a curable disease: what comes next?* *Eur J Haematol Suppl*. 2005;(66):6-13.
- Schwartz CL. *Special issues in pediatric Hodgkin's disease*. *Eur J Haematol Suppl*. 2005;(66):55-62.
- Hodgson DC, Hudson MM, Constine LS. *Pediatric Hodgkin lymphoma: maximizing efficacy and minimizing toxicity*. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17:230-42.
- Montalbán C, García JF, Abaira V, González-Camacho L, Morente MM, Bello JL, et al. *Influence of biologic markers on the outcome of Hodgkin's Lymphoma: a study by the Spanish Hodgkin's Lymphoma Study Group*. *J Clin Oncol*. 2004;22:1664-73.
- Specht L, Nordentoft AM, Cold S, Clausen NT, Nissen NI. *Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease. Relations to other prognostic factors and implications for choice of treatment*. *Cancer*. 1988;61:1719-27.
- Hasenclever, D. *The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease*. *Ann Oncol*. 2002;13 Suppl 1:75-8.
- Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, Kontopidou FN, Dimopoulou MN, Barbounis A, et al. *Prognostic factors in advanced stage Hodgkin's lymphoma: the significance of the number of involved anatomic sites*. *Eur J Haematol*. 2001;67:279-88.
- Zander T, Wiedenmann S, Wolf J. *Prognostic factors in Hodgkin's lymphoma*. *Ann Oncol*. 2002;13 Suppl 1:67-74.
- Morente MM, Piris MA, Abaira V, Acevedo A, Aguilera B, Bellas C, et al. *Adverse clinical outcome in Hodgkin's disease is associated with loss of retinoblastoma protein expression, high Ki67 proliferation index, and absence of Epstein-Barr virus-latent membrane protein 1 expression*. *Blood*. 1997;90:2429-36.
- Rassidakis GZ, Medeiros LJ, Viviani S, Bonfante V, Nadali GP, Vassilakopoulos TP, et al. *CD20 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease: associations with presenting features and clinical outcome*. *J Clin Oncol*. 2002;20:1278-87.
- Sánchez-Aguilera A, Montalbán C, de la Cueva P, Sánchez-Verde L, Morente MM, García-Cosío M, et al. *Tumor microenvironment and mitotic checkpoint are key factors in the outcome of classic Hodgkin lymphoma*. *Blood*. 2006;108:662-8.
- Engel M, Essop MF, Close P, Hartley P, Pallesen G, Sinclair-Smith C. *Improved prognosis of Epstein-Barr virus associated childhood Hodgkin's lymphoma: study of 47 South African cases*. *J Clin Pathol*. 2000;53:182-6.
- Claviez A, Tiemann M, Lüders H, Krams M, Parwaresch R, Schellong G, et al. *Impact of latent Epstein-Barr virus infection on outcome in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Oncol*. 2005;23:4048-56.
- Jarrett RF, Stark GL, White J, Angus B, Alexander FE, Krajewski AS, et al. *Impact of tumor Epstein-Barr virus status on presenting features and outcome in age-defined subgroups of patients with classic Hodgkin lymphoma: a population-based study*. *Blood*. 2005;106:2444-51.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press; 2001.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. *Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification*. *Cancer Res*. 1971;31:1860-1.
- Hudson M, Onciu M, Donaldson S. *Hodgkin lymphoma*. In: Pizzo P, Poplack D, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p.: 695-721.
- Viani GA, Castilho MS, Novaes PE, Antonelli CG, Ferrigno R, Pellizzon CA, et al. *Chemotherapy followed by low dose radiotherapy in childhood Hodgkin's disease: retrospective analysis of results and prognostic factors*. *Radiat Oncol*. 2006;1:38.
- Cox, DR. *Regression Models and life tables (with discussion)*. *J R Stat Soc B*. 1972;34:187-220.
- Kaplan E, Meier P. *Non Parametric estimation from incomplete observations*. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-81.
- Oberlin O, Leverger G, Pacquement H, Raquin MA, Chompret A, Habrand JL, et al. *Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the French Society of Pediatric Oncology*. *J Clin Oncol*. 1992;10:1602-8.
- Schellong G, Pötter R, Brämswig J, Wagner W, Prott FJ, Dörffel W, et al. *High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group*. *J Clin Oncol*. 1999;17:3736-44.
- Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, Kun L, Weinstein H, et al. *Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy*. *J Clin Oncol*. 2003;21:2026-33.
- Oguz A, Karadeniz C, Okur FV, Citak EC, Pinarli FG, Bora H, et al. *Prognostic factors and treatment outcome in childhood Hodgkin disease*. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:670-5.
- Gobbi PG, Ghirardelli ML, Solcia M, Di Giulio G, Merli F, Tavecchia L, et al. *Image-aided estimate of tumour burden in Hodgkin's disease: evidence of its primary prognostic importance*. *J Clin Oncol*. 2001;19:1388-94.
- Specht L, Nissen NI. *Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV*. *Eur J Haematol*. 1988;41:359-67.
- Specht L, Nissen NI. *Prognostic factors in Hodgkin's disease stage III with special reference to tumour burden*. *Eur J Haematol*. 1988;41:80-7.
- Specht L, Nissen NI. *Hodgkin's disease and age*. *Eur J Haematol*. 1989;43:127-35.

### Correspondência:

Maria Tereza Cartaxo Muniz  
Laboratório de Biologia Molecular  
Centro de Oncohematologia Pediátrica  
Hospital Universitário Oswaldo Cruz  
Rua Arnóbio Marques, 310, Santo Amaro  
CEP 50100-130 - Recife, PE  
E-mail: tcartaxo.upe@hotmail.com