

TRATAMENTO DOS LINFOMAS NÃO-HODGKIN DA INFÂNCIA

Treatment of non-hodgkin lymphoma in the childhood

RENATO MELARAGNO*

Os linfomas não-Hodgkin formam um grupo heterogêneo de neoplasias, porém, na infância os dois tipos histológicos mais freqüentes são responsáveis por mais de 70% dos casos. Em nosso meio o linfoma originado do linfócito B histologicamente classificado como sendo de pequenas células não clivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt) é o mais freqüente na infância comprometendo principalmente o abdome ou a cabeça. Já o linfoma originado no linfócito T histologicamente classificado como sendo de pequenas células clivadas acomete mais freqüentemente o mediastino ou os gânglios linfáticos periféricos e é o segundo mais freqüente na infância.

Atualmente o tratamento do linfoma em qualquer estágio é eminentemente quimioterápico sendo que a agressividade e o tempo de tratamento, variam de acordo com o tipo histológico e com a extensão da doença.

O protocolo do Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento do Linfoma da Infância, no qual o Hospital A. C. Camargo participou na sua elaboração, mostra resultados semelhantes aos obtidos nos grandes centros internacionais.

Unitermos: Câncer na infância - linfoma.

Keywords: Childhood cancer - lymphoma.

* Pediatra Titular do Departamento de Pediatria do Hospital A. C. Camargo.

Os linfomas não-Hodgkin da infância (LNI) formam um grupo heterogêneo de neoplasias linfóides com comportamento biológico e tratamento diferentes. Basicamente na criança encontramos dois grandes grupos de LNI: 1 - Linfomas difusos indiferenciados de pequenas células não clivadas (tipo Burkitt e não-Burkitt) originados no linfócito B, que correspondem a 60% a 70% dos casos; 2 - Linfoma linfoblástico de pequenas células clivadas originados no linfócito T, que correspondem ao redor de 30% dos casos. Os restantes são linfomas de grandes células ou tipo adulto.

Sinais e sintomas

Os linfomas podem ocorrer em qualquer faixa etária, sendo que o LNI "B" é mais freqüente entre o 3º e o 8º ano de vida, o LNI "T" ocorre mais freqüentemente após o 10º ano de vida. Devido ao rápido crescimento tumoral (as células podem se duplicar a cada 18 a 36 horas), não há tempo para a acomodação das estruturas vizinhas com a massa tu-

moral, e os sinais e sintomas são devidos às compressão ou obstrução das estruturas vizinhas.

O linfoma T em geral acomete o mediastino causando tosse, dispnéia e compressão da veia cava levando a estase jugular e edema facial, ou pode acometer linfonodos periféricos, manifestando-se como adenomegalias indolores de rápida evolução. Nos casos mais avançados pode comprometer fígado, baço, testículo, rins e principalmente medula óssea e sistema nervoso central.

Alguns pacientes com tumor mediastinal podem apresentar ao diagnóstico falência respiratória ou cardíaca por compressão tumoral e que requerem tratamento imediato.

O linfoma B acomete principalmente o abdome, intestino ou mesentério causando dor abdominal, obstrução intestinal aguda ou subaguda e ascite. Caracteristicamente acomete maxila ou mandíbula ocorrendo amolecimento ou expulsão dos dentes ou então comprometer a rinofaringe. Os tumores disseminados podem acometer rins, testículos, sistema nervoso e medula óssea.

Avaliação do paciente

Após a obtenção da história clínica e de um exame físico detalhado, a avaliação laboratorial do paciente deve sempre incluir o mielograma e liquor, além de raio X do tórax, ultra-sonografia abdominal e tomografia computadorizada do tórax e do abdome. É importante a dosagem sérica da desidrogenase láctica (DHL) além da avaliação da função renal, dosagem sérica de ácido úrico, cálcio, fósforo, sódio, potássio e sedimento urinário. Outros exames podem ser necessários como cintilografia óssea, raio X de esqueleto, tomografia de crânio e rinofaringe, etc; de acordo com o local do tumor primário.

Estadiamento

A importância do estadiamento está em adequar-se o tratamento de acordo com o volume ou extensão da doença. Assim, os pacientes com doença mais avançada recebem tratamento mais agressivo, e os pacientes com doença localizada não são supertratados.

Existem vários critérios de estadiamento propostos para os LNII, porém todos consideram o comprometimento do Sistema Nervoso Central ou da medula óssea como o estágio mais avançado da doença. Quando a medula óssea está comprometida em mais de 25%, os pacientes são considerados como portadores de leucemia, no caso do LNH "I" estes pacientes devem ser tratados como leucemia linfática aguda, no caso de LNH "B" estes pacientes merecem um tratamento extremamente agressivo por apresentarem prognóstico muito pobre.

Quadro 1 - Tratamento do Linfoma não-Hodgkin - doença de baixo risco

Dia		Quimioterapia			
1	PRED	CTX	VCR	MTXit	
2	PRED	CTX			
3	PRED	CTX			
4	PRED				
5	PRED				
6	PRED				
7	PRED		VCR	MTXit*	
8	PRED				
9	PRED				
10	PRED				
11	PRED				
12	PRED				
13	PRED				
14	PRED		VCR	MTXit*	IDMTX
15	PRED				leuco
16	PRED				leuco
17	PRED				leuco
18	PRED				
19	PRED				
20	PRED				
21	PRED	VCR			

* Somente para os pacientes portadores de linfoma de cabeça e pescoço.

Nos ciclos subsequentes a medicação intratecal será feita somente para os pacientes com tumor de cabeça e pescoço no primeiro dia do ciclo.

Doses

PRED: 60mg/m²/dia. Este ciclo será repetido alternadamente com e sem prednisona, com intervalo mínimo para que os neutrófilos sejam > 1000/mm³ e plaquetas > 100.000/mm³
 Vincristina (VCR) 1,5mg/m²/dia
 Ciclofosfamida (CTX) 800mg/m²/dia 1 200mg/m²/dias 2 e 3
 Metotrexate (IDMTX) 2gr/m²/dose, 1/10 em 1 hora 9/10 em 23 hs infusão contínua.
 Leucovorin (Leuco) 15mg/m²/dose 6/6hs iniciar 12hs após fim da infusão do Mtx.
 MTXit: <1 ano = 6mg, 1 ano = 8mg, 2 anos = 10mg, 3 anos = 12mg
 Dexametazona 2mg/m (max = 2mg)

Quadro 2 - Tratamento do linfoma não-Hodgkin T de alto risco

Indução quimioterápica

Dia	Protocolo I	Profilaxia do SNC	Protocolo II	manut.	Dia	Protocolo I	Profilaxia do SNC	Protocolo II	manut.
1	PRED			MITXit*	33				
2	PRED				34				
3	PRED				35				
4	PRED				36	6mp	CTX		
5	PRED				37	6mp			
6	PRED				38	6mp	AraC		
7	PREC				39	6mp	AraC		
8	PRED	VCR	dauno		40	6mp	AraC		
9	PRED				41	6mp	AraC		
10	PRED				42	6mp			
11	PRED				43	6mp			
12	PRED			L-asp	44	6mp			
13	PRED				45	6mp	AraC		MTXit
14	PRED				46	6mp	AraC		
15	PRED	VCR	dauno	L-asp	47	6mp	AraC		
16	PRED				48	6mp	AraC		
17	PRED				49	6mp			
18	PRED			L-asp	50	6mp			
19	PRED				51	6mp			
20	PRED				52	6mp	AraC		
21	PRED				53	6mp	AraC		
22	PRED	VCR	dauno	L-asp	54	6mp	AraC		
23	PRED				55	6mp	AraC		
24	PRED				56	6mp			
25	PRED			L-asp	57	6mp			
26	PRED				58	6mp			
27	PRED				59	6mp	AraC		MTXit
28	PRED				60	6mp	AraC		
29	PRED	VCR	dauno	L-asp	61	6mp	AraC		
30	PRED				62	6mp	AraC		
31					63	6mp			
32				L-asp	64		CTX		

Consolidação:

 Só iniciar esta fase se: Leucócitos > 2000/mm³,

 Neutrófilos > 500/mm³,

 Plaquetas > 50.000/mm³

 Prednisona (Pred): 60 mg/m²/dia em 3 tomadas

 Vincristina (VCR): 1.5 mg/m²/dia EV

 Daunoblastina (Dauno): 30mg/m²/dia EV

 L-asparaginase (L-asp): 10.000 U/m²/dia EV em 1 hora

 6-mercaptopurina (6-mp): 60 mg/m²/dia

 Aracytin (AraC): 75 mg/m²/dia EV

 Ciclofosfamida (CTX): 1000mg/m²/dia EV

MTXit: < 1 ano = 6mg

> 1 ano < 2 anos = 8mg

> 2 anos < 3 anos = 10mg

> 3 anos + 12mg

 dexametasona 2mg/m², máximo 2mg

* Importante: se SNC infiltrado fazer MTXit semanal 6 doses ou até 2 Lcr normais

O estadiamento do Hospital St. Jude é bastante utilizado e divide os pacientes em 4 grupos:

I - Tumor extranodal único, ou uma única área anatômica nodal, excluído o mediastino e abdome;

II - Tumor extranodal único com linfonodos regionais comprometidos, tumor primário do intestino com ou sem envolvimento linfonodal regional. Duas cadeias linfonodais ou duas áreas extranodais (com ou sem envolvimento

linfonodal regional) do mesmo lado do diafragma;

III - Dois tumores extranodais ou duas ou mais áreas nodais acima e abaixo do diafragma. Todos os tumores primários de mediastino, tumores abdominais extensos, tumores paraespinais ou epidurais, independente de outros locais.

IV - Comprometimento do sistema nervoso central ou medula óssea (<25%).

O Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento do

Quadro 3 - Profilaxia do SNC em linfoma não-Hodgkin T de alto risco

Iniciar após recuperação medular
Leucócitos > 2.500
Neutrófilos > 750
Plaquetas > 75.000

DIA

- 1 HD-AraC
- 2 HD-AraC
- 3 HD-AraC - L-asparaginase

HD-AraC: AraC 1.500 mg/m/dose EV de 12 em 12 horas, infusão de 3 horas, 6 doses
L-asparaginase: 6.000 U/m/dose EV em 1 hora imediatamente após o último AraC

Linfoma Não-Hodgkin da Infância (GCBTLNHI) utiliza um estadiamento próprio que basicamente mede a quantidade de doença, classificando os pacientes de acordo com grupos de risco:

Baixo risco

- Tumores totalmente ressecados;
- Um único local extra-abdominal ou uma única cadeia linfonodal excluído mediastino e tumores paravertebrais ou

tumores de rinofaringe com erosão de base de crânio ou invasão de partes moles.

Alto risco

- Células T - Todos os tumores mediastinais
- Várias cadeias linfonodais comprometidas
- Medula óssea ou Sistema Nervoso comprometido
- Células B: são divididos em 3 subgrupos de acordo com a extensão e, portanto, com o risco de recaída.
- Risco Standart para recaída: pacientes sem comprometimento de SNC ou medula óssea e com DHL < 1000.
- Risco Intermediário para recaída: pacientes com DHL > 1000 ou com comprometimento medular inferior a 25% ou com derrame pleural neoplásico ou ainda com paralisias.
- Alto risco para recaída: liquor positivo para células neoplásicas ou medula óssea com mais de 25% de células neoplásicas.

Regras básicas para o tratamento

O LNHI é sempre uma doença sistêmica, e por isso nunca deve ser realizado tratamento regional isolado. É mandatória

Quadro 4 - Tratamento do linfoma não-Hodgkin T de alto risco

Dia	Reindução (Protocolo II)				Dia	Reindução (Protocolo II)			
1	Dexa	MTXil			16	Dexa			
2	Dexa				17	Dexa			
3	Dexa				18	Dexa	L-asp		
4	Dexa				19	Dexa			
5	Dexa				20	Dexa			
6	Dexa				21	Dexa			
8	Dexa	vcr	L-asp	AraC	22	Dexa	vcr	L-asp	AraC
9	Dexa	AraC			23	Dexa	AraC		
10	Dexa	AraC			24	Dexa	AraC		
11	Dexa	L-asp AraC			25	Dexa	L-asp AraC		
12	Dexa				26	Dexa			
13	Dexa				27	Dexa			
14	Dexa				28	Dexa			
15	Dexa	vcr	L-asp		29	Dexa	vcr		

Dexametasona: 10mg/m/dia em 3 tomadas
Vincristina: 1,5mg/m/dia EV
L-asparaginase (L-asp): 10.000 U/m/dia EV em 1 hora
Aracytin: 75mg/m/dia EV
MTXil: conforme idade + dexametasona

Manutenção

Metotrexate: 20mg/m VO 1 vez por semana
6-mercaptopurina: 50mg/m/dia VO
MTXil conforme idade a cada 6 semanas } até completar 24 meses

Quadro 5 - Tratamento do linfoma não-Hodgkin - doença de alto risco - cels b

		Ciclo -A-			
Dia		Quimioterapia			
1	PRED	VCR	CTX	MTXit	
2	PRED		CTX	leuc	
3	PRED		CTX		
4	PRED		CTX		
5	PRED				
6	PRED				
7	PRED				
8	PRED	VCR		MTXit*	
9	PRED			leuc	
10	PRED				
11	PRED				
12	PRED				
13	PRED				
14	PRED				
15	PRED	VCR		MTXit	IDMTX
16	PRED				leuc
17	PRED				leuc
18	PRED				leuc
19	PRED				
20	PRED				
21	PRED				
22	PRED	VCR		MTXit*	
23	PRED			leuc	
24	PRED				
25	PRED				
26	PRED				
27	PRED				
28	PRED			MTXit	
29				leuc	

PRED - 60 mg/m²/dia: 3 doses

CTX - 300 mg/m²/dose EV de 12/12hs 4 dias

VCR - 1,5 mg/m²/dia EV

IDTMTX 2gr/m² 20% EV em 1 hora 80% EV em 35 horas

LEUCOVORIN - 15mg/m²/dose 6/6 hs 3 dias conforme nível sérico iniciar imediatamente após o fim da infusão do MTX

MTXit: < 1 ano = 6mg

1 a 2 anos = 8mg

2 a 3 anos = 10mg

> 3 anos = 12mg

* Somente para pacientes com infiltração de SNC

} + dexametasona 2mg/m²

a quimioterapia como tratamento sistêmico.

Na maioria dos pacientes a cirurgia só tem valor para o diagnóstico (biópsia), pois grande parte dos pacientes já apresenta doença disseminada ao diagnóstico, e grandes ressecções não melhoram o prognóstico. A única exceção é o LNH primário de intestino que apresente como manifestação inicial a obstrução intestinal, e que possa ser res-

secado totalmente sem perdas de grandes porções de alças intestinais.

Os pacientes com doença extensa podem apresentar um grande número de complicações que requerem intervenção urgente. São elas:

- Síndrome de veia cava superior ou do mediastino anterior (SVCS).

- Síndrome de lise tumoral (SLT).

A SVCS é decorrente de uma massa tumoral mediastinal de rápida evolução causando compressão da veia cava, traquéia e eventualmente comprometendo a função miocárdica por obstrução das vias de saída do ventrículo ou tamponamento. Estes pacientes têm alto risco de apresentar complicações e óbito quando submetidos à entubação traqueal e anestesia. O diagnóstico nesta situação deve ser realizado através de punção de derrame pleural, biópsia de linfonodo periférico, mielograma ou punção da massa mediastinal com auxílio da tomografia.

O tratamento desta situação de emergência visa a redução imediata da massa tumoral, o que pode ser conseguido através da radioterapia ou da quimioterapia. Devida a alta sensibilidade do LNH à quimioterapia, acreditamos que esta é a melhor forma de tratamento para a SVCS, ficando a radioterapia reservada para os casos dramáticos em que associada à quimioterapia, pode-se aliviar os sintomas mais rapidamente. A irradiação é utilizada em doses baixas de 100 a 200 cGy por 1 ou 2 dias quando a situação de emergência está resolvida.

Devida a grande multiplicação celular destes tumores, os pacientes podem apresentar já ao diagnóstico, ou nos pri-

Quadro 6 - Tratamento do linfoma não-Hodgkin - doença de alto risco - ciclo c

Dia		Quimioterapia		
1	PRED	VCR	HDMTX	MTXIT
2	PRED	CICLO		leuco
3	PRED	CICLO		leuco
4	PRED	CICLO		leuco
5	PRED	CICLO		
6	PRED			
7	PRED			
8	PRED			

Prednisona (PRED): 60mg/m²/dia em 3 doses

Vincristina (VCR): 1,5mg/m²

HDMTX: 8 gramas/m² infusão de 4 horas + Leucovorin 15 mg 6/6hs leucovorin 15mg EV de 6/6hs, iniciar 24 hs após término da infusão (mínimo 12 doses) FAZER dosagem do MTX sérico

Ciclofosfamida (CTX): 300mg/m²/dose de 12 em 12 horas
MTXit: dose conforme idade (vide ciclo A)

Quadro 7 - Tratamento do linfoma não-Hodgkin - doença de alto risco - ciclo b

Dia	Quimioterapia
1	VM26 + ARAC MTXit
2	leucovorin
3	
4	
5	
6	VM26 + ARAC
7	
8	
9	
10	VM26 + ARAC MTXit*
11	leucovorin*

VM26 - 165mg/m² EV em 1 hora

ARAC - 300mg/m² EV após VM26

MTXit - conforme idade

Leucovorin - 15mg/m²/dose 24 hs após MTXit

* somente se SNC positivo ao diagnóstico

meios dias após a quimioterapia, devida a grande destruição celular, um distúrbio metabólico grave, caracterizado por hiperuricemia, hiperpotassemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia.

Síndrome de Lise Tumoral - SLT. Com a lise celular, são liberados do meio intracelular: ácido nucléico, fosfato, potássio e radicais ácidos, ocorrendo com isso acidose metabólica e eliminação destes radicais ácidos pelos rins, levando a uma urina bastante ácida. O ácido nucléico é metabolizado pela xantinoxidase em ácido úrico. A solubilidade do ácido úrico e do fosfato é relativamente baixa principalmente em soluções ácidas. Nos pacientes que iniciam quimioterapia com diurese baixa e ácida pode ocorrer precipitação destes sais nos túbulos renais levando a um comprometimento da função renal. A insuficiência renal, por outro lado, acarreta em uma menor eliminação de radicais ácidos, fosfato e ácido úrico, fechando um ciclo vicioso que culmina com uma insuficiência renal severa e óbito. Por sua vez a hiperfosfatemia resulta em hipocalcemia por formação de fosfato de cálcio, podendo com isso ocorrer sinais clínicos de hipocalcemia.

O tratamento é preventivo com um regime de hiper-hidratação alcalinização da urina, diurese forçada e com o uso de alopurinol, 300mg/m²/dia, iniciando pelo menos de 12 a 24 horas antes da quimioterapia. Deve ser realizada uma hidratação com no mínimo 3 litros por m² com bicarbonato de sódio a 10% ao redor de 30 a 40ml por litro de solução, procurando manter o pH urinário em 7 e um volume urinário mínimo de 100ml/m²/hora. Se ocorrer oligúria não responsiva ao aumento de volume, deve ser associado diurético

(manitol e/ou furosemida). É importante o controle rigoroso dos níveis séricos de ácido úrico, cálcio, fósforo, potássio e DHL até duas ou mais vezes ao dia.

Tratamento quimioterápico

Os LNH da infância são altamente sensíveis a um grande número de agentes quimioterápicos, em parte devida à alta taxa de duplicação celular. Porém a experiência mostrou que é necessária a associação quimioterápica para que se obtenha a cura destes pacientes.

Atualmente são inúmeros os protocolos quimioterápicos efetivos. Dois protocolos clássicos que revolucionaram o tratamento do LNH na década de 70 merecem ser citados. O LSA2L2 e o COMP, ambos inicialmente utilizados para qualquer tipo de LNH. No início da década de 80, um estudo randomizado mostrou que para crianças com doença avançada, quando eram portadoras de LNH tipo T, tinham melhor prognóstico quando tratados com LSA2L2, enquanto que pacientes portadores de LNH tipo B se beneficiavam quando tratados com COMP.

O tempo ideal para a terapia, qual é a melhor combinação de drogas, qual a intensidade do tratamento, são questões que ainda estão sendo avaliadas. Basicamente os LNH B devem receber tratamento bastante intensivo com agentes alquilantes em altas doses por um tempo curto, os LNH T recebem tratamento semelhante ao da leucemia linfática aguda em que os agentes alquilantes não são tão importantes e o tempo deve ser mais longo. Para os pacientes com doença em estágio inicial esta variação de tratamento parece não ser tão importante.

Temos seguido o protocolo do GCVTLNHI, do qual participamos de sua elaboração (esquemas quimioterápicos apresentados nos quadros 1 a 8).

Protocolo para tumores de baixo risco:

- Células B: 4 ciclos
- Células T: 6 ciclos

Protocolo para linfoma de células T de alto risco: baseado na filosofia do tratamento das leucemias linfáticas agudas do BFM, constando de 4 fases, com uma duração total de 2 anos.

- Indução
- Profilaxia do sistema nervoso central
- Consolidação
- Manutenção

Protocolo para linfoma de células B de alto risco: ciclos repetidos de quimioterapia de acordo com o risco de recaída.

- Risco standart: ciclos A-B-A-B
- Risco intermediário: A-C-B-C-B-C
- Alto risco: protocolo à parte.

Quadro 8 - Protocolo para LNH de células B alto risco para recaída - anexo 4

Dia	Quimioterapia					Dia	Quimioterapia				
1	Pred	ctx	Vcr	mtxil		21	Pred		Vcr	mtxil	
2	Pred	ctx				22					
3	Pred	ctx				23					
4	Pred	ctx				24					
5	Pred					25					
6	Pred					26					
7	Pred		Vcr			27					
8	Pred					28					
9	Pred					29					
10	Pred					30	Pred	CTX	Vcr	MTX	mtxil
11	Pred					31	Pred	CTX		leuco	
12	Pred					32	Pred	CTX		leuco	
13	Pred					33	Pred	CTX		leuco	
14	Pred	CTX	Vcr	MTX	mtxil	34	Pred				
15	Pred	CTX		leuco		35	Pred				
16	Pred	CTX		leuco		36	Pred				
17	Pred			leuco		37	Pred			mtxil	
18	Pred					38					
19	Pred					39					
20	Pred					40					

Pred = Prednisona 60mg/m²/dia

Vcr = Vincristina 1,5mg/m²/dose

ctx = 300mg/m²/dose de 12 em 12 horas

CTX = 500mg/m²/dose de 12 em 12 horas

MTX = Metotrexate 3g/m²/dose infusão de 36 horas

leuco = Leucovorin 15mg/dose de 6/6 horas, 12 doses ou até nível adequado.

mtxil = metotrexate intratecal + dexametazona de acordo com a idade

Summary

Non-hodgkin lymphomas are a heterogeneous group of neoplasias. In the childhood the two more frequent types corresponds in 70% of all cases. In our country, the B-cell lymphoma is the most frequent, histology classified as a small non clivaded cell (Burkitt and non-Burkitt) compromising more frequent the abdomen and the head. The second more frequent lymphoma arises in the T lymphocyte and is histological classified as a small clivaded cell lymphoma, and more frequently compromise the mediastinum or the periferal lymphonode.

Nowadays the major main in the treatment of a non-hodgkin lymphoma in the childhood is polichemotherapy, the intensity and the duration time diverge according to the histology type and the stage.

The Brazilian Cooperative Group for the Non-Hodgkin Lymphoma in the Childhood has similar results with others international centers.

Referências bibliográficas

- 1 - ANDERSON, J. R. et al. - Childhood non-Hodgkin lymphoma: the results of a randomized therapeutic trial comparing 4 drugs regimens with a 10 drugs regimen. N Engl J Med, 308:559-93, 1983.
- 2 - DE ANDREA, M. L.; CAMARGO, B. & MELARAGNO, R. - A new treatment protocol for childhood non-Hodgkin lymphome: preliminary results. J Clin Oncol; 8:666-71, 1990.
- 3 - MURPHY, S. B. - Classification, staging and results of treatment in childhood lymphoma, dissimilarities from lymphomas in adults. Sem Oncol, 7:332-9, 1980.