

Este exemplar corresponde a versão final da tese de
Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas
da UNICAMP pelo médico Sérgio Luiz Campos de Oliveira
Faria. Campinas, 04 de dezembro de 1991.

J. Vassallo
Prof. Dr. José Vassallo Orientador.

D O E N C A D E H O D G K I N I N F A N T I L

Sergio Luiz Campos de Oliveira Faria π

TESE DE DOUTORADO NA ÁREA DE ANATOMIA PATOLÓGICA DA FACULDADE DE
CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Orientador: Prof. Dr. José Vassallo π

C A M P I N A S - S P - 1991

F226d

15381/BC

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Este trabalho é uma homenagem a todos os profissionais que trabalham ou trabalharam no Centro Infantil de Investigações Hematológicas Dr. Domingos A. Boldrini (Centro Boldrini), particularmente à Dra. Silvia Regina Brandalise sua presidente, idealizadora, fundadora, diretora e outras "oras", sem os quais o Boldrini não existiria e muitas crianças com câncer no Brasil talvez não estivessem vivas. Ficam registrados os agradecimentos sinceros a todos os médicos que tiveram algum contacto com os pacientes deste trabalho, tanto no Centro Infantil Boldrini como no Centro de Oncologia Campinas, entre eles: Dra. Brandalise, Dr. Nakashima, Dr. Matsuda, Dr. Paolis, Dra. Vitoria Regia, Dra. Vera Aranega, Dra. Maria José, Dra. Regina, Dr. Werner, Dr. Miguel Leite, Dra. Ludmila, Dr. Honorio e outros.

ao meu querido orientador Prof. Dr. Jose Vassalo pelo entusiasmo, ensinamentos, pontualidade, amizade e esforços acadêmicos.

ao Prof. Dr. Athanase Billis, primeiro Coordenador da Sub-Comissão de Pós Graduação do Departamento de Anatomia Patológica da FCM da UNICAMP, digno professor que com sua abertura e eficiência permitiu que um oncologista/ radioterapeuta se introduzisse no campo difícil, bonito e fundamental da anatomia patológica.

ao Prof. Dr. Jesus Carlos Machado pela ajuda na revisão anátomo-patológica das lâminas de casos mais difíceis.

aos colegas patologistas que enviaram blocos e lâminas de seus laboratórios para o presente estudo: Marcelo Alvarenga, A.C. Bacilli, Maria Leticia Cintra, Aparecida M. Peroco, Gisela N. Silva, colegas da PUCCAMP, Pouso Alegre e outros.

ao Prof. Dr. Luis Alberto Magna, Diretor da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Professor do Dpto de Genética e do Curso de Bio-estatística (nível de pós-graduação) pela revisão e orientação na parte estatística.

aos Sr. Marco Antonio Gongora pelas fotografias e Sr. Jamilson Conceição Alves pelos cortes e coloração de lâminas dos blocos de parafina.

a todos os colegas de trabalho do Centro Infantil Boldrini, do Departamento de Anatomia Patológica da UNICAMP e do Centro de Oncologia Campinas, onde passaram todos os casos deste estudo.

ao Prof. Dr. Jean Marc COSSET do Institut Gustave Roussy da França (Paris) pela amizade, inúmeras referências e informações para este trabalho.

essenciais para minha existência a três gerações de mulheres
Mercedes, Rosana, Marina. em harmonia com a vida:

T E S E D E D O U T O R A D O

DOENÇA DE HODGKIN INFANTIL

INDICE:

I	Resumo / Summary-	pg- 6
II-	Introdução-	pg- 9
III-	Objetivos-	pg- 24
IV-	Casuística, material e métodos-	pg- 24
V-	Resultados-	pg- 26
VI-	Figuras-	pg- 29
VII-	Discussão-	pg- 36
VIII-	Conclusões-	pg- 45
IX-	Referências Bibliográficas-	pg- 47
X-	Tabelas (Apêndice)-	pg- 55
XI-	Lista de Abreviaturas-	pg- 60
XII-	Breve Curriculum Vitae -	pg- 61

DOENÇA DE HODGKIN INFANTIL

I RESUMO

A Doença de Hodgkin (DH) na infância é pouco frequente; representou 0,08% dos cânceres no Brasil no período 1976-80. É um linfoma que tem sido tratado de forma diferente do Hodgkin no adulto por causa basicamente das sequelas que o tratamento radioterápico, feito nos adultos, causa nas crianças.

O presente trabalho faz uma revisão histopatológica, com várias correlações clínicas, de todos os pacientes com DH vistos de setembro/78 a outubro/88 no Centro Infantil de Investigações Hematológicas Dr. Domingos A. Boldrini (Centro Boldrini), Campinas-SP. Compara estes dados com uma abrangente revisão da literatura.

Dos 46 casos vistos no período, 37 foram avaliados (9 foram excluídos em virtude de terem feito tratamentos em outros serviços). A idade mediana foi de 7 anos com predominância do sexo masculino (2:1). Quase metade dos casos, 17/37 (46%), tiveram sintomas sistêmicos tipo "B" (nos países desenvolvidos a presença de sintomas "B" é mais baixa e varia de 18% a 27%). Metade dos 37 casos foram estádios III e IV.

Os tratamentos variaram pouco durante este período de 10 anos: radioterapia exclusiva (2 casos), esquemas de tratamentos combinados com radioterapia e quimioterapia (em geral MOPP). A partir do segundo semestre de 1986 o Centro Boldrini tratou as crianças com DH pela orientação do grupo alemão BFM que preconiza 2 ciclos de quimioterapia (QT) para estádios I e IIA; 4 ciclos de QT para IIB e IIIA e 6 ciclos de QT para IIIB e IV, todos seguidos de radioterapia em campos localizados.

As sobrevidas projetadas (Kaplan-Meier) de 5 anos, destes 37 casos, foram de 78% (sobrevida global) e 79% (sobrevida livre de doença para os casos que entraram em remissão completa). O índice de falhas de tratamento total foi de 22% (8/37), sendo que 4/37 (11%) foram crianças que nunca entraram em remissão completa apesar do tratamento e outras 4/37 (11%) chegaram a entrar em remissão completa mas tiveram recidiva depois de alguns meses. Dois casos (5%) tiveram leucemia mielóide aguda 24 e 49 meses após o diagnóstico.

A revisão histológica de todos os 37 casos, baseada na classificação de Rye, mudou 51% (19/37) da classificação inicial, sendo a principal mudança de 15/30 (50%) casos inicialmente dados como Celularidade Mista que passaram para Esclerose Nodular. A distribuição dos casos após a reclassificação ficou a seguinte: nenhum caso Predominância

Linfocitária; 51% Esclerose Nodular; 38% Celularidade Mista e 8% Depleção Linfocitária. Esta distribuição é parecida com a reportada na literatura mundial, basicamente por países desenvolvidos, mas é diferente da distribuição que tem sido em geral divulgada no Brasil e em outros países subdesenvolvidos que mostra uma frequência maior de Celularidade Mista do que Esclerose Nodular.

Os casos do presente estudo tiveram maior frequência de sintomas "B" e maior porcentagem de pacientes que não entraram em remissão completa que os reportados na literatura. Talvez por isto, a sobrevida encontrada neste estudo foi pouco pior. Estes dados parecem sugerir maior agressividade da DH nestas crianças brasileiras estudadas, embora a distribuição histopatológica destes casos tenha sido semelhante a dos países desenvolvidos e não reflita um prognóstico pior.

SUMMARY

Hodgkin's Disease (HD) in children is uncommon; represented only 0.08% of all cancers in Brazil during 1976-80. It has been treated differently of the adult's HD because radiotherapy in children has been associated to frequent late complications.

This work analysed all patients seen in Centro de Investigações Hematológicas Dr. Domingos A. Boldrini, in Campinas, Brazil, between September/78 and October/88. All cases had their slides re-classified pathologically and results were compared with an extensive review of the literature.

Nine of the 46 children with HD seen in that period were not considered in the study because they were not totally treated in Centro Boldrini. Among the 37 patients studied, median age was 7 years old with predominance of males (2:1). Forty six percent (17/37) had constitutional symptoms "B" (in developed countries this number is around 18%- 27%). Half of the patients were stage III and IV.

Treatments changed during the period of study: from exclusive radiotherapy to combined modality with chemotherapy and radiation. Starting in July/86 all children were conducted under the orientation of the German DAL Multicenter Group (BFM) with 2 cycles of chemotherapy (CT) for stages I and IIA; 4 cycles of CT for stages IIB and IIIA and 6 cycles of CT for stages IIIB and IV, always followed by radiotherapy in involved fields.

Actuarial survival and disease free survival at 5 years were 78% and 79% respectively. Eleven percent (4/37) of the patients did not achieve complete remission with treatments and died due the disease; another 11% had complete remission but relapsed after some months. Two cases (5%) had AML (acute myeloid leukemia) 24 and 49 months after diagnosis.

Pathological review of all 37 cases, using the Rye classification for HD, changed 51% (19/37) of the initial diagnosis. Principal change was from Mixed Cellularity to Nodular Sclerosis in 15/30 (50%) patients. The final histologic distribution was: Lymphocytic Predominance- 0%; Nodular Sclerosis- 51%; Mixed Cellularity- 38% and Lymphocytic Depletion- 8%. This distribution is similar to that mentioned in developed countries and differs from that usually referred in Brazilian references where Mixed Cellularity is more common than Nodular Sclerosis.

Children in this study had more often "B" symptoms and progression of disease in spite of treatment when compared with publications of developed countries. Overall survival was also little worse. Considering that the children were appropriately treated, these data suggest that HD in Brazilian children may be more aggressive than that of developed countries. However the distribution of histologic subtypes was not different from that of developed countries and did not explain the eventual worse evolution of these cases. It is not known why these children have had a worse evolution of their HD.

1. A DOENÇA DE HODGKIN (DH)

A Doença de Hodgkin (DH) foi descrita pela primeira vez em 1832 pelo cirurgião inglês Thomas Hodgkin, ao publicar em Londres artigo sobre a evolução fatal de 7 pacientes portadores de "morbid appearances of the absorbent glands and spleen" (1). Assim como ocorreu com outros tumores comuns na infância, como Wilms e Ewing, a DH ganhou o epônimo em 1865 quando outro médico inglês, Samuel Wilks, chamou de Hodgkin a doença anteriormente descrita por seu colega e que reunia as características de alargamento de linfonodos e do baço (2). Wilks, no começo de seu manuscrito, pensou que fazia uma contribuição original. Não sabia da descrição primeira de Hodgkin até quando leu um trabalho, de 1838, que fazia observações sobre tumores abdominais e mencionava a doença descrita por Hodgkin (3). Kaplan comenta que, se não fosse o carácter magnânimo de Wilks a DH talvez tivesse outro nome e a contribuição de Hodgkin teria passado em branco (4). Esta contribuição foi tão importante que até hoje os linfomas malignos têm sido divididos, na prática médica diária, entre linfomas Hodgkin e não Hodgkin.

2. EPIDEMIOLOGIA DA DH NO BRASIL

No Brasil, conhecido por ter poucas informações na área da saúde, temos idéia da relação da DH entre outros cânceres baseado no trabalho de Brumini de 1982, intitulado "Câncer no Brasil" (5). Os dados foram coletados de 90% dos laboratórios de Anatomia Patológica existentes no Brasil no período entre 1976-80 (mas não dos laboratórios de hematologia), quando a população brasileira era de 120 milhões de pessoas. Na região sudeste a distribuição percentual de câncer dos gânglios linfáticos era de 3,4% (décimo em frequência) nos homens e 1,8% (nono em frequência) nas mulheres, muito parecidos com os dados do Brasil todo que eram de 3,5% e 1,7% respectivamente. A proporção de diagnósticos de linfomas malignos em crianças (menores de 15 anos) foi de 4,2% sendo 2,5% no sexo masculino e 1,7% no feminino. A idade média destas crianças foi de 7a, e a mediana de 6a.

A frequência relativa dos linfomas malignos, em relação a todos os diagnósticos de câncer primário foi: 4,4% no homem e 2,2% na mulher, sendo que a doença de Hodgkin, neste grupo, representou respectivamente 1,6% e 0,7% no homem e na mulher. Estes valores valem para o Brasil todo e coincidem também para a região sudeste.

A distribuição percentual de diagnósticos de DH segundo subtipos histológicos e sexo, para crianças de 0 -14 anos foi a seguinte:

SUBTIPO HISTOLÓGICO	PORCENTAGEM	
	MASCUL	FEMININ
-predominância linfocitária-	13,3	7,6
-esclerose nodular-	19,3	29,5
-celularidade mista-	57,8	50,8
-depleção linfocitária	9,6	12,1
-TOTAL	100%	

Chaves, comentando sobre a incidência de tumores malignos no grupo pediátrico no Brasil, no seu livro *Linfomas malignos na criança* (6), coloca os linfomas malignos como o terceiro grupo mais frequente de tumores em crianças (em primeiro vem as leucemias, depois os tumores de origem nervosa), colocando a DH como pouco mais frequente que os linfomas não Hodgkin. Alguns autores sugerem que é maior a incidência de DH em crianças pertencentes a classes menos favorecidas ou em países subdesenvolvidos (7, 8). Machado e colaboradores publicaram em 1969 artigo intitulado "Patologia geográfica da moléstia de Hodgkin em crianças no Brasil" (9). Foram tomados dados de serviços de anatomia patológica de 6 estados do Brasil (Ceará, Pernambuco, Minas Gerais, São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul). As incidências de DH, em relação aos linfomas malignos (entre crianças de 0 a 14 anos), foram respectivamente de 55%, 52%, 33%, 31%, 58% e 33% nos seis estados mencionados. Estes dados, segundo os autores, sugeriram: 1) a incidência da DH infantil é alta no Brasil; 2) em alguns lugares a DH é mais frequente que os linfomas não Hodgkin. Em relação ao Estado de São Paulo, uma revisão histopatológica de 36 casos de DH infantil (de 1971) revelou que a idade mais acometida foi dos 5/6 anos, e que a relação homem/mulher foi de 4:1 (10). Em relação à DH na infância não encontramos nenhuma publicação no Brasil que contivesse ao mesmo tempo revisão histopatológica, tratamentos efetuados, resultados e complicações, como no presente trabalho.

3. A DH DA CRIANÇA E DO ADULTO

Não há dados que sugiram que crianças com DH evoluam pior que adultos (11). O linfoma de Hodgkin parece ter a mesma origem celular em qualquer faixa etária. Já os linfomas não Hodgkin, que formam um grupo maior e mais complexo de linfomas malignos, podem ter tipos histológicos característicos na infância e outros no adulto. Isto ocorre devido à diferente origem celular destes tumores, entre os vários tipos de células do tecido linfóide nas diferentes fases de maturação(12).

Apesar desta similaridade da DH entre adulto e criança, a forma de conduzir o estadiamento e tratamento da DH infantil tende a ser diferente por causa das sequelas que o tipo de orientação terapêutica do adulto pode causar nas crianças. A radioterapia exclusiva, que é forma usual de tratamento nos adultos (13,14) tende a provocar graves sequelas tardias de origem músculo-esqueléticas nas crianças (em crescimento) irradiadas com as doses tradicionais do adulto (36 Gy a 44 Gy) (15, 16, 17). Além disso a retirada do baço, procedimento frequente na avaliação de estadiamento, é mais arriscada nas crianças podendo predispor à morte por infecções bacterianas como a meningite ou septicemia (18,19,20,21), embora isto possa ocorrer também com adultos (22).

4. A ORIGEM DA CÉLULA DE HODGKIN

Rather publicou trabalho interessante intitulado "Who discovered the pathognomonic giant cell of Hodgkin's disease?" (23). Refere uma comunicação de 1888 por Greenfield que praticamente descrevia as células da DH: "cells of various sizes massed together, large multinucleated cells being among them". Refere outra publicação, de Sternberg de 1902, que considerava as células gigantes encontradas na DH uma forma de tuberculose ativa. Segundo Chaves (6) coube a Dorothy Reed, também em 1902, descrever com riqueza de detalhes a célula característica da enfermidade de Hodgkin, chamando atenção para a presença de células gigantes exibindo a característica forma binucleada ou multinucleada e reconhecendo a DH como entidade diferente da tuberculose.

A célula de Reed-Sternberg, que está intimamente ligada e até hoje é a célula diagnóstica da DH, permanece com sua natureza incerta mais de 80 anos após sua primeira descrição. Numerosas hipóteses têm sido aventadas como sua origem, baseadas em modernos estudos morfológicos, ultraestruturais, histoquímicos e imunológicos: que deriva de macrófagos, linfócitos B, linfócitos T, células reticulares interdigitantes ou até de alguma linha celular ainda indefinida (24, 25). Marcadores imunológicos têm sido mais úteis no diagnóstico de linfomas não Hodgkin do que na DH. O subtipo predominância linfocitária, pouco frequente e de diagnóstico que pode ser confundido com linfoma não Hodgkin, parece poder ser identificado com técnica de imunoperoxidase para o L26, um marcador celular pan-B, e portanto sugere que nestes casos a célula de Reed-Sternberg pode ser de origem de célula B (26). A heterogeneidade clínica e histopatológica da DH e a grande variação e controvérsia sobre marcadores celulares, sugerem que a DH são um grupo de entidades associadas etio-patofisiologicamente, mas não entidades idênticas (25).

Recentemente foram detectados genomas do vírus Epstein-Barr em cerca de 20% de uma série de amostras de DH. Nestes casos, aparentemente, a infecção viral precedeu a proliferação neoplásica. O vírus foi encontrado dentro da célula de Reed

Stenberg (27). Estes dados sugerem que, pelo menos num subgrupo de pacientes, a infecção pelo vírus de EB poderia contribuir para o desenvolvimento destas células. O vírus EB é conhecido por infectar células B que apresentam receptor para o vírus (28). Entretanto, genoma do vírus EB já foi encontrado também em células T (29).

5. O DIAGNÓSTICO DA DH

Na última edição de seu livro sobre doença de Hodgkin, em 1980, o Professor Henry Kaplan, da Universidade de Stanford, EUA, assim começa o capítulo de Patologia: "the malignant lymphomas comprise a broad spectrum of cell types and histologic patterns, and their accurate diagnosis and classification constitutes one of the more difficult topics in morphologic pathology" (4). Nestes últimos 10 anos muitos avanços foram introduzidos em patologia cirúrgica e particularmente no diagnóstico e classificação dos linfomas malignos, mas a afirmação de Kaplan continua válida: não é fácil diagnosticar e classificar linfomas malignos com segurança e convicção. Algumas vezes é difícil distingui-los de uma reação inflamatória benigna, outras pode ser difícil diferenciá-los de outros tumores anaplásicos sem contar a dificuldade dentro do próprio grupo de linfomas (30).

Descrição cuidadosa da aparência das células de Reed-Sternberg, coradas por HE (hematoxilina-eosina), tem sido dada por vários autores, igual à descrição feita em 1966 por Lukes e Butler(31): são células grandes (15 a 45 micra) com citoplasma levemente basófilo ou anfofílico e núcleos múltiplos ou multilobados. Em geral a membrana nuclear é bem corada e com frequência espessada. O sistema delicado de cromatina forma um halo claro, possivelmente artefato, em volta do nucléolo. Os nucléolos são grandes, às vezes enormes, com margens bem delimitadas e forte afinidade acidófila.

Células mononucleadas parecidas com as descritas acima podem ser encontradas em linfadenopatias reativas e inflamatórias, particularmente aquelas de etiologia viral e por isto não podem ser consideradas células diagnósticas da DH. Assim, o diagnóstico definitivo da DH até hoje *requer a identificação inequívoca* de uma ou mais células de Reed-Sternberg (4).

Faz-se necessário lembrar que o próprio Lukes e colaboradores, em 1969, alertaram sobre a possibilidade de se encontrar em exames anátomo-patológicos de pacientes com mononucleose infecciosa células impossíveis de se diferenciar das células de Reed-Sternberg, embora com população celular do estroma bem diferente da DH (32). Posteriormente verificou-se que outros processos patológicos, além da mononucleose infecciosa, poderiam também apresentar células parecidas com as clássicas células de Reed-Sternberg como rubéola, miosite proliferante, timoma, linfadenopatia induzida por anticonvulsivante, alguns carcinomas como do pulmão ou da mama, melanoma, fibroxantoma

maligno, mieloma, micose fungóide, linfoma de Burkitt, leucemia linfóide crônica e linfomas de células T (33, 34).

6. HISTÓRICO DA CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

Segundo Kaplan, "o esforço dos patologistas identificarem morfológicamente subtipos prognosticamente úteis dentro do amplo espectro de linfomas chamados de Doença de Hodgkin começou em 1928 com Ewing, com o termo "sarcoma de Hodgkin" descrevendo uma forma da doença infrequente e fatal, caracterizada microscopicamente por uma abundância de variantes neoplásicas, pleomórficas, da célula de Reed-Sternberg" (4).

A primeira classificação importante foi a de Jackson e Parker que dividia a DH em três categorias (paragranuloma, granuloma e sarcoma) e que permaneceu por vinte anos quase que inalterada (35). Apesar disso, a classificação de Jackson e Parker não foi de utilidade prognóstica na prática médica diária pois o subtipo *granuloma* compreendia 90% dos casos nas diversas estatísticas estudadas (6, 36).

Pelo Instituto de Patologia das Forças Armadas, em Washington, após revisão de seus casos, foi introduzida pela primeira vez em 1956 uma nova sub-categoria - a esclerose nodular (37, 38). Logo depois Lukes e Butler propuseram uma classificação da DH com seis subtipos histológicos: a) *linfocítico e histiocítico difuso*, b) *linfocítico e histiocítico nodular*, c) *esclerose nodular*, d) *variedade mista*, e) *fibrose difusa* e f) *padrão reticular* (31). Estas contribuições resultaram numa classificação prática, proposta na conferência "Obstacles to the Control of Hodgkin's Disease" ocorrida em setembro de 1965 na cidade de Rye, Nova Iorque, USA (36). Esta nova classificação juntou os dois primeiros e dois últimos subtipos da classificação proposta por Lukes e Butler, resultando na classificação de Rye que tem sido adotada até os dias de hoje, embora já tenha surgido outra proposição (39). Assim, a classificação de Rye ficou com 4 subtipos: a) *predominância linfocitária*, b) *esclerose nodular*, c) *celularidade mista* e d) *depleção linfocitária*.

7. CLASSIFICAÇÃO DE RYE DA DOENÇA DE HODGKIN

Abaixo estão as principais características morfológicas de cada um dos quatro subgrupos da classificação de Rye, baseadas em várias publicações (4, 10, 31, 36, 40-42):

A) PREDOMINANCIA LINFOCITARIA - predominância de linfócitos bem diferenciados no estroma. Vale lembrar, entretanto, que esta categoria também inclui casos onde histiócitos normais são o componente predominante do estroma (os linfócitos aparecem em menor número). Segundo as palavras de Lukes - "although the term

is histologically descriptive, it is necessary to emphasize that a histiocytic component of variable degree is usually found and represents a prominent component in approximately 1/2 of the cases" (36).

-reconhece-se um padrão nodular e outro difuso (mais comum). No padrão nodular a proliferação celular do estroma tende a ser agregada em nódulos mal delineados, em geral compostos quase inteiramente de linfócitos (mas que podem ser compostos mais por histiócitos, como já foi dito). No padrão difuso, além dos linfócitos frequentes, encontram-se histiócitos normais dispersos no estroma.

-células de Reed-Sternberg em geral são raras e podem estar tão esparsas que se tornam difíceis de serem detectadas, o que pode levar a erro diagnóstico.

-as células mononucleares, de Hodgkin, podem ser frequentes.

-eosinófilos, neutrófilos e plasmócitos são extremamente esparsos ou ausentes.

-pouca ou nenhuma fibrose é vista; não há necrose.

-quando não se encontram células de Reed-Sternberg, pode-se confundir o diagnóstico com linfomas não Hodgkin, tipo linfocítico bem diferenciado, nodular ou difuso (Rapaport).

-Lennert e Mestdagh descreveram um grupo especial de pacientes com DH, subtipados inicialmente como Predominância Linfocitária, marcado pela infiltração maciça de agregados focais de células epitelióides (43). Propuseram o nome de "linfogranulomatose de células epitelióides" e havia, na época, um desacordo entre hematologistas se este grupo formava uma verdadeira variante de pacientes com DH ou era um tipo distinto de linfoma não Hodgkin. Hoje, com o auxílio de marcadores imunológicos, sabe-se que este grupo não é DH, mas sim linfoma de células T (chamado hoje linfoma de Lennert ou linfoma linfoepitelióide).

B) ESCLEROSE NODULAR - caracterizado por substituição de parte do parênquima do linfonodo por bandas de tecido colágeno que se conectam, formando áreas nodulares de tecido linfático. Estas bandas de tecido conectivo podem ser identificadas como colágeno pela sua birrefringência à luz polarizada (vale lembrar que vasos sanguíneos também têm fibrose birrefringente em suas paredes).

-observa-se, às vezes no mesmo linfonodo, grande espectro de variação na extensão da deposição do colágeno. De um lado do espectro pode haver quase total obliteração do linfonodo pelo processo esclerótico, deixando visível apenas uma leve evidência residual do padrão nodular. Do outro lado está a variante que vários autores, entre eles Lukes e Butler (31), têm chamado de "fase celular" da esclerose nodular, onde a deposição de colágeno é mínima ou até ausente e é difícil decidir por um padrão

nodular. Segundo Lukes e Butler "the process at times may be predominantly cellular, apparently representing a cellular phase, and the formation of collagen bands and isolation of cellular nodules may be limited to a small portion of the specimen" (31).

-a maior característica celular na Esclerose Nodular é uma variante grande e lacunar da célula de Hodgkin chamada de célula lacunar. Tem citoplasma abundante, eosinofílico leve ou claro, que tende a se retrair das células adjacentes durante a fixação em formalina. Com isso surge uma célula gigante residindo num espaço claro. Esta célula é muito menos visível em tecidos fixados em Zenker e por isso acredita-se, em parte, que esta retração seja um artefato de fixação.

-os núcleos das células lacunares são predominantemente lobados e os lobos podem ser numerosos. A cromatina nuclear é delicada e dentro dela aparecem nucléolos que, ao contrário da clássica célula de Reed-Sternberg, são geralmente de tamanho pequeno ou médio.

-é basicamente a presença destas células lacunares que permite o diagnóstico da fase celular da Esclerose Nodular da DH, apesar da ausência de fibrose birrefringente no linfonodo. Como nos outros subtipos, a presença da célula diagnóstica de Reed-Sternberg é indispensável.

-a reação do estroma nos linfonodos pode ser predominantemente linfocítica (fase de Predominância linfocitária da Esclerose Nodular) ou uma mistura de linfócitos, eosinófilos, neutrófilos ou ainda predomínio de células reticulares (daí fases de Celularidade Mista ou Depleção Linfocitária da Esclerose Nodular). Necrose focal ou até maciça pode ser vista.

-um mesmo linfonodo pode mostrar todas as fases do processo, desde a fase celular até obliteração por fibrose birrefringente.

C) CELULARIDADE MISTA - o estroma neste subtipo é altamente celular e polimórfico, composto de mistura de histiócitos, neutrófilos, eosinófilos, plasmócitos, linfócitos e fibroblastos, todos com aparência normal e em proporções variáveis. Como o subtipo Celularidade Mista ocupa posição intermediária entre os subtipos Predominância Linfocitária e Depleção Linfocitária, é razoável que haja casos "borderline", contraditórios entre diferentes patologistas e até pelo mesmo patologista ao rever a mesma lâmina (44).

-as células de Reed-Sternberg e as células de Hodgkin são em geral numerosas e fáceis de se detectar.

-fibrose, em grau variável, pode ser vista com frequência mas sem a deposição birrefringente de colágeno.

-em resumo, segundo o Report of the Nomenclature Committee, "the histologic response in this group is intermediate between lymphocytic predominance and lymphocytic depletion and includes a complete variety of histologic componentes as follows:

eosinophils, plasma cells, mature neutrophils, lymphocytes, histiocytes and Reed-Sternberg cells, as well as the variable though not severe degree of disorderly fibrosis without birefringent collagen formation" (36).

D) DEPLEÇÃO LINFOCITÁRIA - "this group is composed of several histologic expressions of Hodgkin's disease that have in common lymphocytic depletion" (36).

-agrupa tipos chamados anteriormente de fibrose difusa e reticular. A característica é uma profunda depleção de linfócitos e outros elementos reativos do estroma.

-na fibrose difusa a distribuição de reticulina é desordenada, parecendo colágeno, mas não é birrefringente. Não há bandas de fibrose interligadas. As células de Reed-Sternberg, diagnósticas, nem sempre são numerosas e de fácil detecção.

-a forma reticular da Depleção Linfocitária é bem mais celular, tem fibrose menos desordenada e numerosas células de Reed-Sternberg.

-áreas de necrose são comumente encontradas.

-mitoses atípicas podem aparecer em grande número, assim como formações celulares aberrantes. Clinicamente são casos que evoluem mal.

8. COMENTÁRIOS SOBRE A CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA DH

Depois de viver experiências pessoais importantes em vários estudos de várias instituições sobre diagnóstico e classificação da DH, Robert J. Lukes, patologista da Universidade Southern California, em Los Angeles, escreveu : "It is essential a thorough understanding of the precise criteria for the histological types to achieve a high degree of accuracy and reproducibility. The principal difficulty, in my view, is that the new approach to the pathology of Hodgkin's disease requires the pathologist to restudy the diverse morphological expressions in a large number of biopsies in order to gain an appreciation of the detailed features of the morphological criteria and the histological types. Only in this way it is possible to achieve effectiveness and reproducibility in classifying large series of cases for valid comparison with other published series" (42).

Os aspectos analisados em cada linfonodo devem ser os seguintes:

arquitetura	alteração focal, parcial ou obliteração total
foliculos	ausentes ou presentes (avaliar quantidade)

nódulos	presentes ou ausentes, bem ou mal delineados; formados ou não por bandas de colágeno
celularidade	tipos e proporção de células presentes
fibrose	ausente ou presente: tipo de fibrose (nodular ou irregular), birrefringente ou não
necrose	presente ou ausente, focal ou extensa
célula de Reed Sternberg	raras ou frequentes; presença ou não de células lacunares

Estas características nem sempre podem ser observadas em outros órgãos como baço, medula óssea ou fígado. Por isso é arriscado, senão impossível, classificar em subtipos a DH fora de linfonodos.

As células lacunares, já descritas no subtipo Esclerose Nodular, são muito parecidas com histiócitos (macrófagos). Por esta semelhança alguns acreditam que a célula de Reed- Sternberg se origina do macrófago (45). Uma diferença morfológica que ajuda na diferenciação é que os nucléolos das células lacunares são mais evidentes, melhor delimitados que os dos macrófagos.

Figuras mitóticas não são comuns na DH, exceto em casos de maior malignidade como no subtipo Depleção Linfocitária. Células de Reed-Sternberg são capazes de terem uma divisão nuclear, mas numa taxa consideravelmente menor que aquela da célula de Hodgkin mononuclear (45).

9. AVALIAÇÃO DE EXTENSÃO TUMORAL (ESTADIAMENTO) DA DH

A primeira manifestação de mais de 90% dos casos de DH é em linfonodos. Em geral é um nódulo ou uma massa indolor, que o próprio paciente (ou seus pais, quando criança) percebe. Destes, mais de 3/4 dos casos têm apresentação supradiaphragmática, 60-80% das vezes na região cervical (46, 47). Mais raramente, um raio X de tórax pode descobrir uma massa mediastinal. Excepcionalmente o diagnóstico de DH começa com outros sinais clínicos como febre inexplicada, massas abdominais, emagrecimento sem causa aparente, etc.

Sintomas sistêmicos constitucionais, chamados "B", podem ocorrer ao redor de 1/3 dos casos de DH e três deles têm sido considerados prognosticamente importantes: a) febre superior a 38°C por pelo menos uma semana; b) emagrecimento de mais de 10% do peso nos últimos 6 meses sem causa aparente e c) sudorese noturna acentuada (alguns têm de mudar de roupa) (4, 47).

Uma vez feito o diagnóstico de DH, como em todo câncer, é fundamental avaliar a extensão da doença ou o seu estadiamento. No encontro sobre Estadiamento da Doença de Hodgkin ocorrido na cidade de Ann Arbor, Michigan, em Abril de 1971, um painel internacional composto por oncologistas clínicos, radioterapeutas e patologistas concordaram sobre uma nova classificação de estadiamento conhecida como classificação de Ann Arbor, que vem sendo usada até os dias de hoje no estadiamento da DH e até nos linfomas não Hodgkin (48)(Tabela 1). Nesta classificação é feita uma distinção entre *estádio clínico* e *estádio cirúrgico*. O estágio clínico baseia-se apenas nos dados derivados da biópsia inicial, história, exame físico, testes de laboratório, exames radiográficos; o estágio patológico adiciona dados de uma laparotomia exploradora (evidência microscópica de envolvimento em baço, fígado, medula óssea, linfonodos abdomino-pélvicos)(49).

10. O PROBLEMA DO ESTADIAMENTO CIRÚRGICO NA CRIANÇA

O estadiamento cirúrgico envolve uma laparotomia exploradora onde, tradicionalmente, faz parte da cirurgia uma esplenectomia. Este procedimento foi primeiro usado na Universidade de Stanford, EUA, com propósito de estadiamento de pacientes com DH no começo de 1960 (50). No final da década de 60 praticamente o mundo todo adotou a laparotomia exploradora por várias razões: o baço não poderia ser avaliado apropriadamente se não fosse ressecado e visto pelo patologista; pelo menos um em cada quatro pacientes com DH tinha envolvimento esplênico após ser considerado normal antes da cirurgia (falso negativo); metade dos pacientes considerados com doença esplênica antes da cirurgia, não a tinha após a laparotomia (falso positivo); ajudou a valorizar o estudo da linfografia; ajudou a localizar o hilo esplênico e outras áreas importantes para a radioterapia (51). Pacientes que têm chance de receber menos tratamento após a laparotomia exploradora (e talvez menos complicações), tem na prática esta indicação até hoje.

A esplenectomia nos pacientes com DH tem sido associada a algumas complicações tardias graves. Uma delas é com o aparecimento secundário de leucemia mieloide aguda (LMA) em pacientes que receberam também MOPP (Tabela 2) como quimioterapia (QT)(52). Em Stanford, USA, apenas um de 25 pacientes que desenvolveram LMA não tinha tido esplenectomia anterior (51). A outra complicação, particularmente importante na criança, é o alto risco de uma infecção bacteriana aguda sistêmica (septicemia ou meningite), em geral provocada por bactérias encapsuladas, especialmente o pneumococo (18, 19). Estes riscos, aliados ao fato de que, com frequência, crianças com DH são tratadas de forma sistêmica com quimioterapia, têm questionado a indicação de rotina da laparotomia e, particularmente, da esplenectomia no grupo pediátrico. Em outras palavras, o eventual benefício da esplenectomia pode ser menor que os seus graves riscos e por isto alguns grupos como a Sociedade Francesa de Pediatria e outros na Itália, Holanda e

Inglaterra não a tem indicado de rotina, mas apenas em circunstâncias especiais (53, 54).

Outros grupos, como o de Stanford (USA) e o grupo alemão BFM (BFM de Berlin, Frankfurt e Munique ou Associação Alemã de Pesquisa e Tratamento em Leucemia na Infância), indicam a laparotomia e esplenectomia de forma seletiva (54), basicamente porque pode haver importantes mudanças no tratamento com uma mudança do estadiamento. O grupo alemão BFM refere que no estudo que realizou sobre a DH em 1978 a laparotomia exploradora foi considerada obrigatória na época. O número grande de crianças daquele estudo possibilitou uma análise estatística retrospectiva das relações entre os vários achados pré e intra operatórios e a frequência do acometimento esplênico (cuja prevalência global foi de 39%). Desenvolveu-se então uma estratégia que permitiu avaliar, durante a cirurgia, a probabilidade do acometimento do baço e portanto a indicação para esplenectomia (55). No estudo seguinte, de 1982, que o grupo alemão BFM realizou sobre a DH em crianças, as expectativas foram confirmadas e a análise estatística de 135 crianças do estudo que dispunham de ultrasonografias e tomografias computadorizadas (CT) prévias à cirurgia revelou quais entre 12 parâmetros analisados foram altamente significativos ($p < 0,01$) do acometimento abdominal. Houve grande relação em duas situações: a) ultra som e/ou CT abdominal alterados e b) acometimento de hilo pulmonar/mediastino no raio X do tórax. Decidiu-se então indicar laparotomia apenas nestas duas condições. O mesmo estudo verificou que havia relação altamente significativa de comprometimento esplênico em duas situações: a) alteração nodular na superfície do baço e b) aumento de linfonodos do hilo esplênico/cauda do pâncreas e, por isto, decidiu-se indicar a esplenectomia apenas nestas situações (55, 56).

Em crianças, a laparotomia com esplenectomia bem conduzida muda o estadiamento de 25 a 45% das vezes (55). Com as indicações sugeridas pelo grupo cooperativo alemão BFM, a expectativa é de reduzir a indicação de laparotomia em cerca de 15% e de esplenectomias em 50-60% dos casos.

A partir do segundo semestre de 1986 o Centro Infantil Boldrini começou a seguir a orientação do grupo alemão BFM para o tratamento da DH infantil.

11. TRATAMENTO DA DH INFANTIL

Há mais de uma década a maioria das crianças com DH pode ser curada. A sobrevida livre de recidiva (freedom from relapse) em 5 anos tem sido da ordem de 80 a 90% nos grandes centros (4, 11). Entretanto, as terapêuticas disponíveis podem não ser inócuas. Tem havido vários tipos de complicações, agudas e tardias, relacionadas aos diferentes tipos de tratamentos oferecidos. Por já se curar muito, os objetivos dos estudos da última década têm sido procurar tratamentos que ofereçam o mesmo (ou maior) alto índice de cura com menos complicações.

Há mais de 10 anos atrás as crianças com DH eram tratadas como os adultos: com radioterapia (RT), exclusiva ou combinada com quimioterapia, em campos extensos ("extended fields") nas doses totais de 40-44 Gy. Verificou-se que esses níveis altos de radiação em crianças ainda em fase de crescimento acarretavam importantes deformidades músculo-esqueléticas como atrofia da cintura escapular ou pélvica (15, 16). Com isso surgiram protocolos priorizando o tratamento com quimioterapia, quase sempre combinado com radioterapia em campos envolvidos ("involved fields") e/ou doses totais menores. Um protocolo importante iniciado em 1970 foi o de Stanford, USA, que preconizava 6 ciclos de QT com MOPP (Tabela 2) combinados com RT em campos envolvidos e em doses baixas. As doses de RT foram de 15 Gy, 20 Gy ou 25 Gy determinadas pela idade da criança: menor que 5 anos, entre 6 e 10 anos e entre 11 e 14 anos respectivamente (11). A taxa de controle local com este esquema foi de 97%; a sobrevida actuarial global foi de 89% com seguimento mediano de 7,5 anos e praticamente não houve sequelas músculo-esqueléticas como objetivava o protocolo (11, 57).

Em 1975 o Institut Gustave Roussy, um importante centro anti-câncer estatal francês, estabeleceu um protocolo que tentava diminuir o número de ciclos de QT (além da extensão dos campos de RT); comparava 6 vs 3 ciclos de MOPP e mais RT em campos envolvidos na dose total usada em adultos de 40 Gy. A sobrevida global neste estudo foi de 86% em 5 anos (53, 58).

Em 1982, tendo como objetivos a desescalada da QT e diminuição de dose de RT, a Sociedade Francesa de Oncologia Pediátrica iniciou novo estudo. Tentando obter os mesmos índices de cura usou doses menores de RT (dose total de 20 Gy) em campos envolvidos, nos casos que responderam com mais de 70% de diminuição tumoral com a QT prévia. O esquema de QT também mudou e o número de ciclos começou a variar na dependência do estadiamento: estádios iniciais (I e IIA) receberam 4 ciclos de ABVD (Tabela 2) comparados com 2 MOPP + 2 ABVD; outros estádios receberam 3 ciclos de MOPP alternados com 3 ciclos de ABVD. Estes novos esquemas de tratamento não mais se preocupavam apenas com sequelas músculo-esqueléticas, obstáculo já vencido, mas com um, na época, emergente tipo de complicação tardia que são as neoplasias secundárias aos tratamentos. A sobrevida actuarial global aos 42 meses com o protocolo acima, foi de 95% e a sobrevida sem recidiva foi de 88%. Quase todos os pacientes (94%) tiveram 70% ou mais de resposta à QT e por isso receberam somente 20 Gy de RT em campos envolvidos. Até o momento o estudo sugere que esta dose parece ser adequada às crianças que respondem bem à QT, mas o seguimento é curto para saber se haverá diminuição do risco de neoplasia secundária (54, 58).

Finalmente, o grupo alemão BFM também mostrou em dois estudos, um iniciado em 1978 e outro em 1982, que resultados excelentes (sobrevida livre de doença de 87% em 6 anos) podem ser conseguidos com menos QT e dose menor de RT. No estudo de 1978 a QT empregada variou com o estadiamento e consistiu em 2 ciclos de OPPA (Tabela 2) para estádios I e IIA; 2 ciclos de OPPA + 4 ciclos de COPP (Tabela 2) para os estádios IIB e IV, administrados antes da RT. No estudo de 1982, a QT consistiu de 2

ciclos de OPPA para os estádios I e IIA, 2 OPPA + 2 COPP (total de 4 ciclos) para os estádios IIB e IIIA e de 2 OPPA + 4 COPP (total de 6 ciclos) para os estádios IIIB e IV. As doses de RT, em campos envolvidos, foram diminuídas e prescritas de acordo com a quantidade de ciclos de QT indicados: 35 Gy para quem recebeu 2 ciclos de QT, 30 Gy para quem recebeu 4 ciclos e 25 Gy para quem recebeu 6 ciclos de QT. Este esquema, até 1985, com 3 anos de seguimento, apresentava 96% de sobrevida actuarial livre de doença (55, 56). Novamente o seguimento é curto para averiguação de complicações tardias.

12. COMPLICAÇÕES USUAIS NO TRATAMENTO DA DH

As complicações, agudas ou tardias, vão depender do tipo de tratamento oferecido. As principais são :

Complicações Agudas

- As usualmente ligadas à RT e QT :
alopécia, náuseas, vômitos, leucopenia,
infecções

Complicações Tardias

- Deformidades músculo esqueléticas
- Infecções por
 - Bactérias
 - Vírus
- Esterilidade/ Disfunção gonadal
- Segunda neoplasia

As complicações agudas em geral são reversíveis e bem toleradas. As mais graves são as infecções que podem ser fatais no paciente imunologicamente deprimido, embora esta situação seja rara na DH. A radioterapia pode trazer ansiedade e tensão, particularmente nas primeiras aplicações (59), mas costuma ser melhor tolerada do que a QT, particularmente com o esquema MOPP (60, 61).

As complicações tardias, importantes, não são raras e merecem comentários particulares.

a) deformidades músculo-esqueléticas - já foram comentadas anteriormente. Ocorrem quando se tratam crianças em fase de crescimento com RT exclusiva, campos extensos ("extended field") e doses altas (36-44 Gy). Praticamente esta complicação está controlada pois há várias formas de tratamentos alternativos, eficientes e que não usam a RT exclusiva em dose alta.

b) infecções

b-1 infecções bacterianas- a ausência do baço, como já comentado, particularmente na infância, predispõe a infecções que podem ser fatais, em geral septicemias, pneumonias e meningites, sendo o agente mais comum o *Streptococcus pneumoniae* (18, 19).

Por este motivo tem-se indicado antibioticoterapia profilática (em geral penicilina) mensal nas crianças esplenectomizadas, até os 18 anos ou indefinidamente pois desconhece-se o tempo ótimo de tratamento. A irradiação do baço com dose maior que 35 Gy parece provocar uma hiposplenia funcional, com efeito comparável à esplenectomia (62) e nestas condições também se tem indicado a antibioticoterapia preventiva. Aparentemente a RT do baço com doses até 20 Gy não causa tal hiposplenia (63). Além da terapia preventiva com antibióticos alguns indicam também, às crianças sem o baço, a vacina contra o *pneumococcus*, embora esta funcione de forma irregular e por pouco tempo (64, 65).

b-2 infecções virais - a infecção viral mais prevalente na DH é do *Herpes zoster* (*Varicella zoster*). Nas últimas décadas vem crescendo a ocorrência de Herpes Zoster em pacientes com DH (66). Este aumento tem sido atribuído ao tipo de conduta mais agressivo adotado frente à doença. Os níveis descritos chegam em 10-15% nos pacientes não tratados ou tratados com RT local e podem chegar a 40% ou mais nos pacientes esplenectomizados que foram tratados com poliquimioterapia (67), sendo que na população normal o Herpes Zoster ocorre aproximadamente em 5,5% (66).

c) esterilidade e disfunção gonadal - considerando o alto índice de cura na DH e que esta é frequente em jovens, disfunções gonadais acabam sendo uma importante toxicidade iatrogênica que afetam a qualidade de vida dos pacientes. Poucos ciclos do esquema MOPP de QT ou equivalente, largamente o mais usado em todo o mundo, induzem azospermia em 90 a 100% dos homens. Parece que 3 ciclos de MOPP são o limite de dose para esterilização definitiva dos testículos. Acima desta quantidade a recuperação é rara ou inexistente (68). Meninos adolescentes podem desenvolver anormalidades hormonais além da aplasia germinativa (69). O espermiograma é de difícil obtenção no adolescente. Para alguns autores a dosagem plasmática do FSH é um bom parâmetro da espermatogênese. O aumento do FSH, sobretudo quando os testículos estão clinicamente normais, corresponde sempre a uma azospermia e portanto dispensa o espermiograma (70).

Os ovários também podem ser agredidos pela poliquimioterapia usada em DH, embora em menor grau que os testículos. Cerca de metade das mulheres têm amenorréia após 6 ciclos de MOPP (68, 71). A falência prematura do ovário parece depender da dose total de drogas recebidas e da idade da paciente. Em relação à idade quanto mais velho pior: ocorre alteração gonadal de 75% a 85% nas mais velhas que 30 anos, e em cerca de 20% nas mulheres com menos de 30 anos (61, 68). Parece que o esquema ABVD de QT (Tabela 2) produz apenas uma transitória e limitada toxicidade gonadal no homem e nenhuma amenorréia na mulher (72).

As gônadas são muito sensíveis à RT. Mesmo as doses baixas usadas nos tratamentos combinados com QT (20- 25 Gy), são suficientes para esterilizar tanto os ovários como os testículos. Quando se faz a laparotomia exploradora em pacientes do sexo feminino em geral é realizada também uma ooforopexia, deslocando-se os ovários de sua posição original para longe das cadeias ilíacas que podem receber RT se comprometidas com linfoma,

protegendo-os assim dos efeitos nocivos da radiação (4). Mesmo assim, 30- 50% das mulheres irradiadas nesta condição podem ter disfunção ovariana (68, 73).

Alguns serviços tentaram diminuir o fracionamento tradicional de RT, comparando o fracionamento tradicional de 5 x 200 cGy com 4 x 250 cGy e 3 x 330 cGy. Constatou-se que, quanto menos aplicações (ou maior a dose/dia) maiores foram as complicações tardias causadas pela RT (74, 75, 76). O fracionamento radioterápico do adulto é basicamente o mesmo da criança: 5 vezes por semana, doses diárias ao redor de 150 cGy a 180 cGy.

d) segunda neoplasia - O risco de segunda neoplasia é a mais séria complicação pós tratamento curativo da DH. Arseneau e colaboradores foram os primeiros a chamar atenção para o risco significativamente aumentado de pacientes com DH tratados com QT ou RT de desenvolverem uma segunda neoplasia (77). O intervalo entre o início de tratamento da DH e o diagnóstico de leucemia tem variado largamente de 4 meses a 223 meses (mais de 18 anos) (4). Hoppe refere que o "intervalo usual entre a quimioterapia e o desenvolvimento de leucemia mieloide aguda secundária é de 3 a 5 anos" (78). Tucker estimou o risco de segunda neoplasia de 1507 pacientes com DH tratados na Universidade de Stanford desde 1968 (79). Ocorreram 83 casos de segundo câncer, um ano ou mais após o tratamento, quando o esperado eram 16 casos. O risco médio em 15 anos para todos os cânceres secundários foi de 17,6 %, dos quais 13,2% devido a tumores sólidos. As neoplasias malignas mais comuns foram as leucemias não linfocíticas agudas. Tumores sólidos comuns foram câncer do pulmão, linfomas não Hodgkin, melanoma, câncer do estômago. Estes resultados foram muito semelhantes aos encontrados no estudo feito no Instituto de Tumores de Milão onde 1329 pacientes tratados por DH desde 1965 foram avaliados e ocorreram 68 casos de segundo câncer onde o esperado eram 13 (80). O risco de leucemia pareceu alcançar um platô de 3,3% aos 10 anos, enquanto o risco de tumores sólidos pareceu continuar crescendo com o tempo (79, 80). Pacientes que receberam MOPP ou regimes equivalentes que contêm agentes alquilantes, como procarbazina ou derivados da nitrosureia, têm risco de 3% a 4% de desenvolver leucemia em 10 anos (80).

Em relação às crianças com DH, Kushner avaliou 254 pacientes com 15 anos ou menos, sem tratamento prévio e que sobreviveram mais de um ano, vistos no período de 1949 a 1983 no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nos EUA (81). Ocorreram 12 segundas neoplasias para um número esperado de 0,6. O risco cumulativo para todas as segundas neoplasias no grupo foi de 18,7% em 15 anos, valor parecido com os encontrados em adultos. Um outro estudo mais recente, de Meadows e colaboradores, avaliou o risco de 979 crianças com DH diagnosticadas entre 1955 e 1979 em várias instituições (82). A probabilidade cumulativa estimada de desenvolvimento de segunda neoplasia a partir do diagnóstico foi de 2% aos 5 anos, 5% aos 10 anos e 8% aos 15 anos. Estes dados mostram que a frequência e gravidade do risco de segunda neoplasias exige longos seguimentos nos pacientes tratados por DH.

III -OBJETIVOS

Este trabalho faz uma análise retrospectiva dos casos de DH vistos no Centro Infantil de Investigações Hematológicas Dr. Domingos A. Boldrini no período de 10 anos. Tem como objetivos:

- a) rever todos os preparados histológicos, obter uma visão global de muitos e diferentes casos de DH infantil e adquirir assim experiência para diagnóstico e subclassificação da DH na infância com um melhor grau de acuidade e reproducibilidade;
- b) verificar o padrão de classificação histopatológica que se encaixam estes casos e comparar os achados com dados da literatura;
- c) comparar os laudos anátomo-patológicos iniciais (dados por diferentes serviços e patologistas) com os da presente reavaliação e verificar eventual discordância;
- d) levantar dados sobre a DH infantil no nosso meio, forma de tratamentos nestes 10 anos, taxas de sobrevida, falhas e complicações de tratamentos; relacionar estes dados com a reavaliação histopatológica e compará-los com os da literatura;
- e) acrescentar dados às poucas informações sobre o assunto publicadas no Brasil.

IV -CASUÍSTICA, MATERIAL E METODOS

Foram revistos todos os prontuários dos pacientes (crianças e adolescentes) com diagnóstico de DH atendidas no Centro Infantil Boldrini por um período de 10 anos, vistos a partir de setembro de 1978 (início do Centro Boldrini) até outubro de 1988, e que realizaram a parte radioterápica do tratamento no Centro de Oncologia Campinas. Foram coletados todos os blocos das biópsias originais para revisão em coloração rotineira (Hematoxilina-eosina). Todos os casos analisados foram reclassificados histologicamente pela classificação de Rye (36). Os dados da revisão patológica foram cruzados com várias informações clínicas obtidas das múltiplas revisões de todos os prontuários. A data de fechamento do estudo, para efeito de avaliação de sobrevida e complicações, foi 15 de Dezembro de 1990. Como o paciente mais recente do estudo foi de outubro/88, o período mínimo de seguimento foi de dois anos após o diagnóstico.

Depois de biopsiados, todos os casos foram estadiados de acordo com a classificação de Ann Arbor (48) após história, exame físico, exames de laboratório básicos, raio x de tórax, ultra som e/ou CT abdômino-pélvicos, laparotomia exploradora (com ou sem esplenectomia), biópsia de medula óssea, cintilografia hépato-esplênica e/ou óssea. Linfografia bipodálica não foi utilizada nestas crianças pela dificuldade de realizá-la em nosso meio e por não fazer parte do estadiamento do protocolo sugerido pelo grupo alemão BMF seguido pelo Centro Boldrini.

Após o estadiamento indicou-se tratamento individualizado que variou dentro do período estudado. O tratamento quimioterápico foi feito no próprio Centro Infantil Boldrini e o radioterápico no Centro de Oncologia Campinas. Os esquemas de QT usados foram os seguintes: no começo foi empregado apenas o MOPP (Tabela 2), ou o MOPP alternado com o ABVD, cujo número de ciclos variou de 3 a 11. A partir do segundo semestre de 1986 adotou-se a proposta de tratamento do grupo alemão BFM que preconiza o seguinte: Estádios I e IIA - 2 ciclos de OPFA seguidos de RT local com dose de 35 Gy; estádios IIB e IIIA - 4 ciclos de QT (2 OPFA + 2 COMP) seguidos de RT local com dose de 30 Gy e estádios IIIB e IV - 6 ciclos de QT (2 OPFA + 4 COMP) seguidos de RT local com dose de 25 Gy. Nos três grupos a dose de RT pode ser aumentada de 5 Gy se não houver remissão completa com a QT. A RT foi dada às vezes com campos localizados ("involved field" -IF) outras com campos extensos ("extended fields" -EF) (83). As doses para IF variaram de 25 a 40 Gy; as doses para EF variaram de 20 a 40 Gy, cinco aplicações por semana, irradiados com cobalto.

Após o tratamento os pacientes foram seguidos por, aproximadamente, cada 3 meses nos primeiros dois anos, cada 6 meses até o quinto ano e depois pelo menos uma vez por ano. O tempo de sobrevida global foi definido como o da data do diagnóstico (biópsia) até a data do último seguimento ou morte. O tempo de sobrevida livre de doença (disease free survival-DFS) foi da data do diagnóstico até a data do reconhecimento da recidiva para os casos que entraram em remissão completa após o final do tratamento (84). Pacientes que nunca entraram em remissão completa tiveram DFS igual a zero. Alguns pacientes morreram de complicações do tratamento (infecção ou segunda neoplasia), com ou sem doença em atividade, cujos dados vão ser mencionados no texto. Probabilidades cumulativas de sobrevidas no decorrer do tempo foram calculadas pelo método actuarial de Kaplan-Meier (85), com auxílio do programa para micro-computador realizado no Instituto Ludwig de São Paulo-SP.

As referências bibliográficas foram numeradas por ordem de aparecimento e citadas da seguinte forma, a exemplo da maioria dos grandes periódicos médicos nacionais e internacionais (86): 1) *periódicos*: sobrenome do autor(es) e inicial do pré-nome. Título do trabalho. Nome da Revista (abreviado de acordo com o Index Medicus) volume: número da primeira - última páginas, ano de publicação. Exemplo: Donaldson SS, Link MP. Combined modality treatment with low dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease. J Clin Oncol 5:742-749, 1987;

2) *livros*: sobrenome (s) autores e inicial do pré-nome. Título do capítulo. in sobrenome(s) dos editores e inicial do pré-nome. Título do livro. Edição. Cidade onde o livro foi editado, editora, ano de publicação, p (páginas). Exemplo: Loffler M, Dixon DO, Swindell R. Prognostic factors of stage III and IV Hodgkin's disease. in Eds Somers R, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Carde P. Treatment strategy in Hodgkin's disease. London, John Libbey Eurotext, 1990, p 89-103.

V - RESULTADOS

1. *Número de pacientes, sexo e idade.* No período avaliado, setembro/78 a outubro/88, 46 casos de Doença de Hodgkin (DH) foram atendidos no Centro Infantil Dr. Domingos Boldrini. Foram considerados *não* elegíveis para análise os casos que: 1) começaram o tratamento no Centro Infantil Boldrini mas depois o abandonaram (1 caso); 2) fizeram apenas algumas consultas mas depois desapareceram sem começar tratamento (4 casos) e 3) fizeram todo ou a maior parte do tratamento inicial noutros serviços (4 casos). Alguns dados destes 46 pacientes, inclusive dos 9 casos descartados, estão na Tabela 3. Os restantes 37 casos, conduzidos desde o início no Centro Infantil Boldrini, são o objeto desta tese (Tabela 4). Apenas 17 casos tiveram o diagnóstico inicial na UNICAMP; os outros 20 eram inicialmente de fora da UNICAMP e até de outros estados e tiveram os blocos histológicos cedidos para o presente estudo. Nenhum paciente foi perdido de seguimento. O tempo de seguimento dos sobreviventes variou de 21 a 129 meses (mediana de 46 meses). A idade média foi de 8,2 anos (mediana 7 anos), sendo que 20/37 casos (54%) tinham de 5 a 9 anos. Vinte e cinco eram do sexo masculino (relação masculino/feminino de 25/12 = 2,1). A relação abaixo mostra o número de casos em relação ao ano de entrada:

ANO	No	CASOS
78	1	
79	2	
80	3	
81	2	
82	2	
83	1	
84	1	
85	4	
86	9	
87	4	
88	8	
total		37 casos

2. *Estadiamento.* Em relação ao estadiamento, 33/37 casos (89%) submeteram-se à laparotomia exploradora (estádio patológico); 20/37 (54%) foram considerados como não tendo sintomas sistêmicos "B" e 17/37 (46%) como tendo pelo menos um dos três sintomas sistêmicos "B": febre, emagrecimento ou sudorese noturna. A tabela abaixo resume o número de casos de cada estágio relacionado com a presença ou ausência dos sintomas sistêmicos "B".

NÚMERO DE CASOS DE CADA ESTÁDIO EM RELAÇÃO AOS SINTOMAS "B".

ESTÁDIO	SINTOMAS A	B	TOTAL
I	5	3	8
II	7	4	11
III	8	8	16
IV	0	2	2
TOTAL	20	17	37

3. *O tratamento no correr dos anos.* Em relação aos tratamentos recebidos apenas um paciente (caso 13) não recebeu RT; dois (casos 34 e 35) não receberam QT e foram tratados com RT exclusiva (os dois casos mais antigos); todos os outros 34 casos receberam tratamentos combinados QT + RT, sendo que em 17 casos (46%) a RT empregada foi infra e supra diafragmática (Tabela 4).

4. *Progressão de doença e recidiva.* Em relação às falhas de tratamento, por recidiva ou progressão de doença e óbitos, a Tabela 5 resume os 11 casos onde um destes eventos ocorreu. Pelas informações apuradas dos prontuários, 7 crianças morreram nas seguintes circunstâncias: 4 por progressão da doença aos 12, 15, 25 e 35 meses após o diagnóstico. Estes casos (números 7, 9, 37 e 36) nunca entraram em remissão completa e um deles (caso 37) apresentou também LMA 24 meses após o diagnóstico, pouco antes de morrer. Uma outra criança morreu de LMA aos 49 meses após o diagnóstico sem evidência de DH (caso 26). Duas morreram de infecção sem aparente evidência de DH: uma aos 7 meses (ainda em vigência de tratamento, caso 1) e outra 15 meses após o diagnóstico, já fora de terapia (caso 13).

Quatro casos recidivaram após remissão completa da doença e término do tratamento (casos números 5, 14, 21 e 27); todos ainda estavam vivos até dezembro/90. O caso 5, uma menina de 17 anos, estadiada como IIB, diagnóstico inicial de DH, CM (celularidade mista) que na revisão mudou para DL (depleção linfocitária), recidivou 10 meses após diagnóstico com múltiplos nódulos nos pulmões. A paciente não quis continuar tratamento tradicional e não foi feita biópsia dos nódulos pulmonares. Vinha recebendo terapêutica alternativa (naturalista) e estava bem aos 21 meses após o diagnóstico (11 meses após a recaída clínica). Um outro caso, número 27, menino de 14 anos, DH, CM que na revisão mudou para EN, estadiado como IIIB, recidivou 93 meses após o diagnóstico de forma generalizada, com confirmação histológica, o que é bastante incomum uma vez que a maioria das recidivas ocorre nos primeiros dois anos após o tratamento (4). Os outros dois casos que recidivaram após a remissão completa foram tratados novamente e estão vivos e sem problemas (Tabela 5).

5. *Segunda neoplasia e outras complicações.* A Tabela 6 resume os casos que tiveram algum tipo de complicação tardia (exceto alteração gonadal). Foram onze no total. Seis casos (16%) tiveram Herpes zoster sem maiores sequelas, dos quais um (caso 11) também apresentou alteração cardíaca (válvula mitral) e outro (caso 32) síndrome nefrótica; dos 5 restantes um teve

meningite (caso 23), outro rubéola (caso 21), outro deformidade músculo esquelética da cintura escapular pela RT exclusiva recebida (caso 35) e os outros dois tiveram LMA (casos 26 e 37). Alterações gonadais talvez pudessem ter sido avaliadas em 25% dos 37 pacientes analisados pois já tinham 15 anos ou mais na época do último seguimento (dezembro/90), mas esta avaliação não foi feita.

6. *Revisão anátomo- patológica.* Em um dos casos (número 24) o diagnóstico histológico foi feito após laparotomia por envolvimento no baço, sem possibilidade de subtipagem (nem no diagnóstico inicial e nem na revisão). As figuras de 1 a 5 (na página seguinte) mostram algumas ilustrações, a tabela 4 mostra os diagnósticos histológicos de cada caso, antes e depois da revisão, e a tabela abaixo mostra o número de casos de cada subtipo histológico no diagnóstico inicial e após a presente revisão:

TIPO HISTOLOGICO	NÚMERO DE CASOS	
	INICIAL	REVISAO (%)
predom. linfocitária (PL)	1	0 (0)
esclerose nodular (EN)	1	19 (51)
celularidade mista (CM)	30	14 (38)
depleção linfocitária(DL)	4	3 (8)
inclassificável	1	1
TOTAL	37	37

A maioria dos casos (30/37 ou 81%) foram dados inicialmente como do subtipo Celularidade Mista; 4/37 (11%) como Depleção Linfocitária e 1/37 (3%) como Esclerose Nodular e de novo 1/37 (3%) Predominância Linfocitária. Após a revisão houve mudança de 19/37 (51%) dos casos da seguinte forma: nenhuma PL, 51% EN, 38% CM e 8% DL. A Tabela 4 mostra os casos de EN subdivididos em CM (8 casos) e DL(1 caso) da EN.

A mudança de subtipos depois da revisão histológica ocorreu em 19/37 casos e está resumida na tabela abaixo:

Numero casos	Diag. Inicial	Revisão
1	PL	EN
1	CM	DL
2	DL	EN
15	CM	EN
Total	19/37 (51%)	

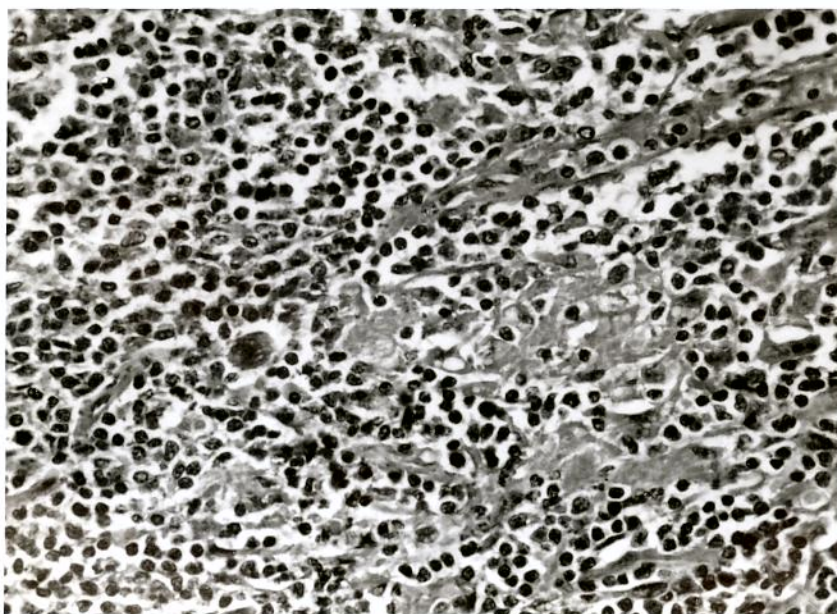


Figura 1. (HE- 330 X)- subtipo CM, apesar da fibrose que *não* é birrefringente e muitos linfócitos no estroma. A célula diagnóstica é bem nítida.

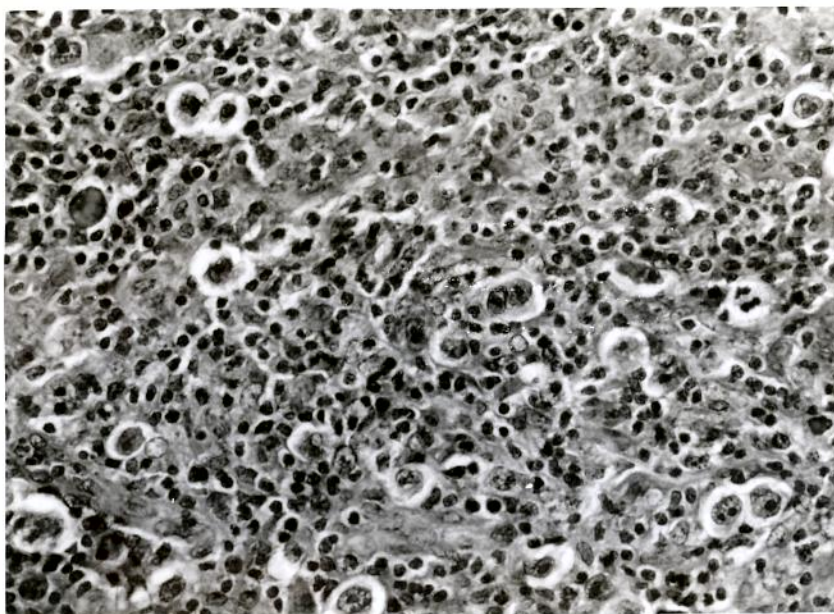


Figura 2. (HE- 330 X)- subtipo EN sem a presença de fibrose, mas com muitas células lacunares, células de Hodgkin (mononucleares) e células diagnósticas de Reed-Sternberg (seta).

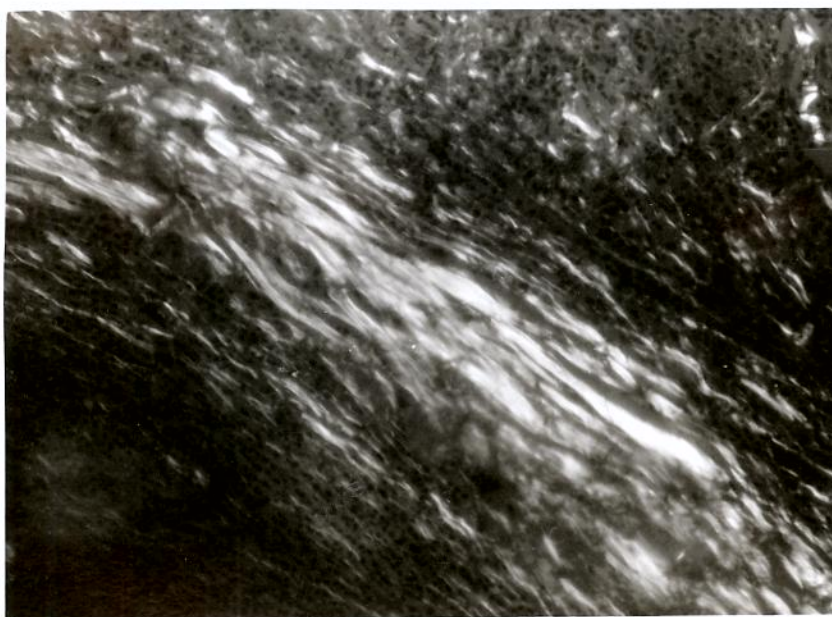


Figura 3. (HE- 132 X)- típica fibrose birrefringente à luz polarizada, característica do subtipo EN.

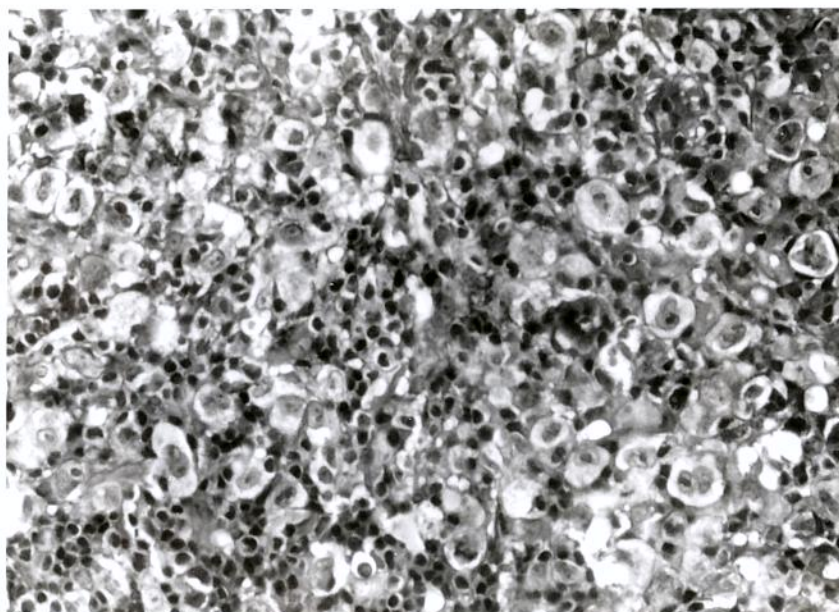


Figura 4. (HE- 330 X)- Caso de EN que mostra várias células lacunares agrupadas.

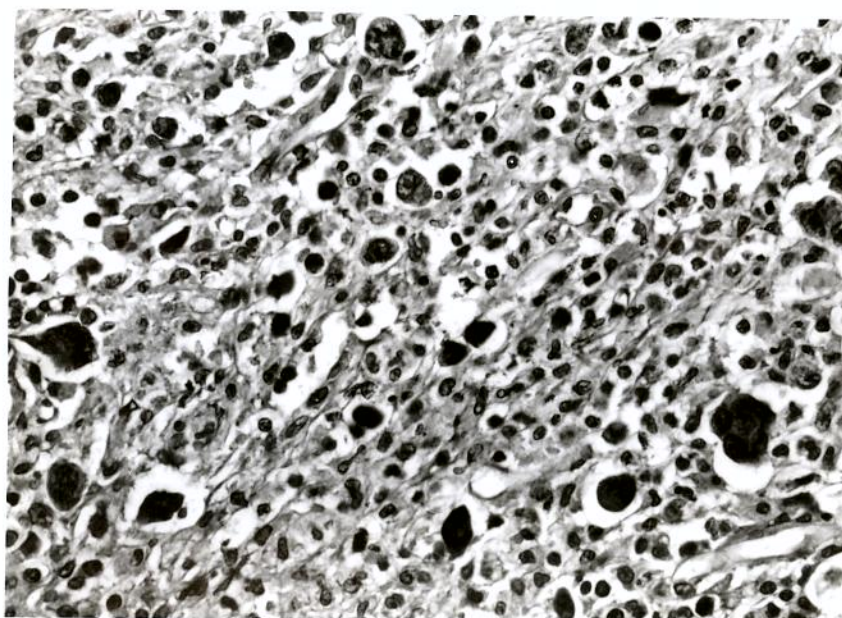


Figura 5. (HE- 330 X)- Caso de Depleção Linfocitária com ausência de linfócitos, células aberrantes, aspecto agressivo.

7. *Curvas de Sobrevida.* A Sobrevida Global acumulada em 5 anos dos 37 casos, projetada pelo método de Kaplan -Meier, foi de 78% (figura 6). A Sobrevida Livre de Doença (DFS) em 5 anos, para os 33 casos que chegaram em remissão completa, foi de 79% (figura 7).

A tabela abaixo resume, para cada estágio, o número total de pacientes, número de óbitos e sobrevidas global e livre de doença(DFS) aos 46 meses, tempo mediano de seguimento:

ESTADIO	TOTAL PTES	OBITOS	SOBREVIDA	DFS
I	8	0	100%	87%
II	11	3	81%	78%
III	16	2	87%	100%
IV	2	2	0	100%
TOTAL	37	7	78%	79%

Foram feitas curvas de sobrevida em relação aos subtipos baseados nos laudos histológicos iniciais (antes) e depois da revisão. A Tabela abaixo resume estes dados, com o número de casos de cada subtipo, número de óbitos e a sobrevida global (SV) aos 46 meses, dos 4 subtipos histológicos encontrados antes e depois da revisão:

ANTES DA REVISAO				!	DEPOIS DA REVISAO		
	No CASOS	OBITOS	% SV	!	No CASOS	OBITOS	% SV
PL	1	0	100	!	0	-	-
CM	30	4	90	!	14	0	100
EN	1	1	0	!	19	6	74
DL	4	2	37	!	3	1	50
TOTAL	36	7		!	36	7	

O único caso tipo PL antes da revisão teve o seu diagnóstico mudado após a revisão que não revelou nenhum outro caso de PL. O tipo EN antes da revisão só teve um caso, que morreu, mas apareceram 19 casos após a revisão dos quais 6 pacientes morreram. Foi o grupo que, proporcionalmente, evoluiu pior. A curva actuarial de sobrevida após revisão está na figura 8.

Figura 6. Curva de Sobrevida (SV) global acumulada em 5 anos, em meses, dos 37 casos de DH infantil (método de Kaplan- Meier) (78%).

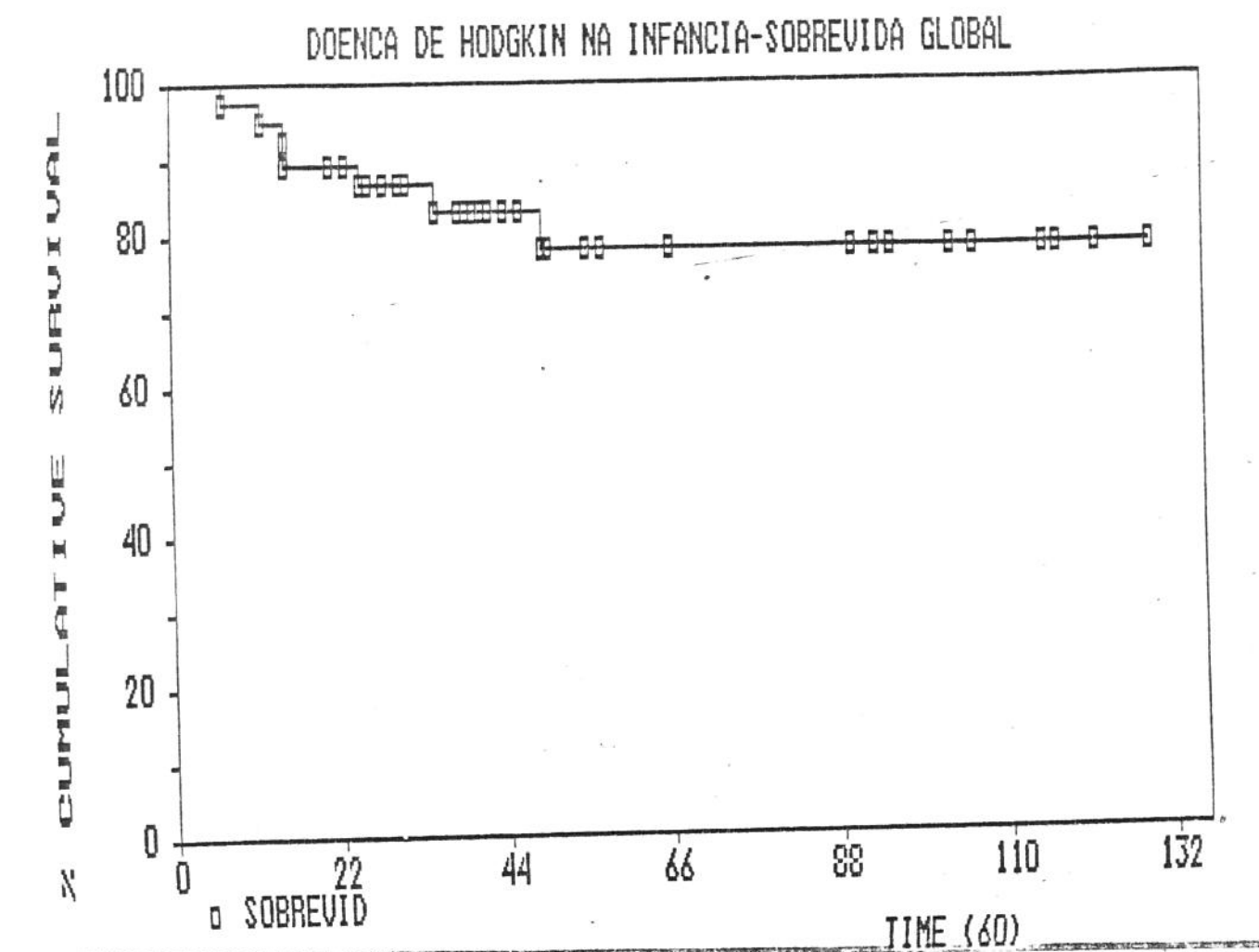


Figura 7. Curva de sobrevida livre de doença (DFS) dos 33 casos que entraram em remissão completa, acumulada em 5 anos (método de Kaplan-Meier).

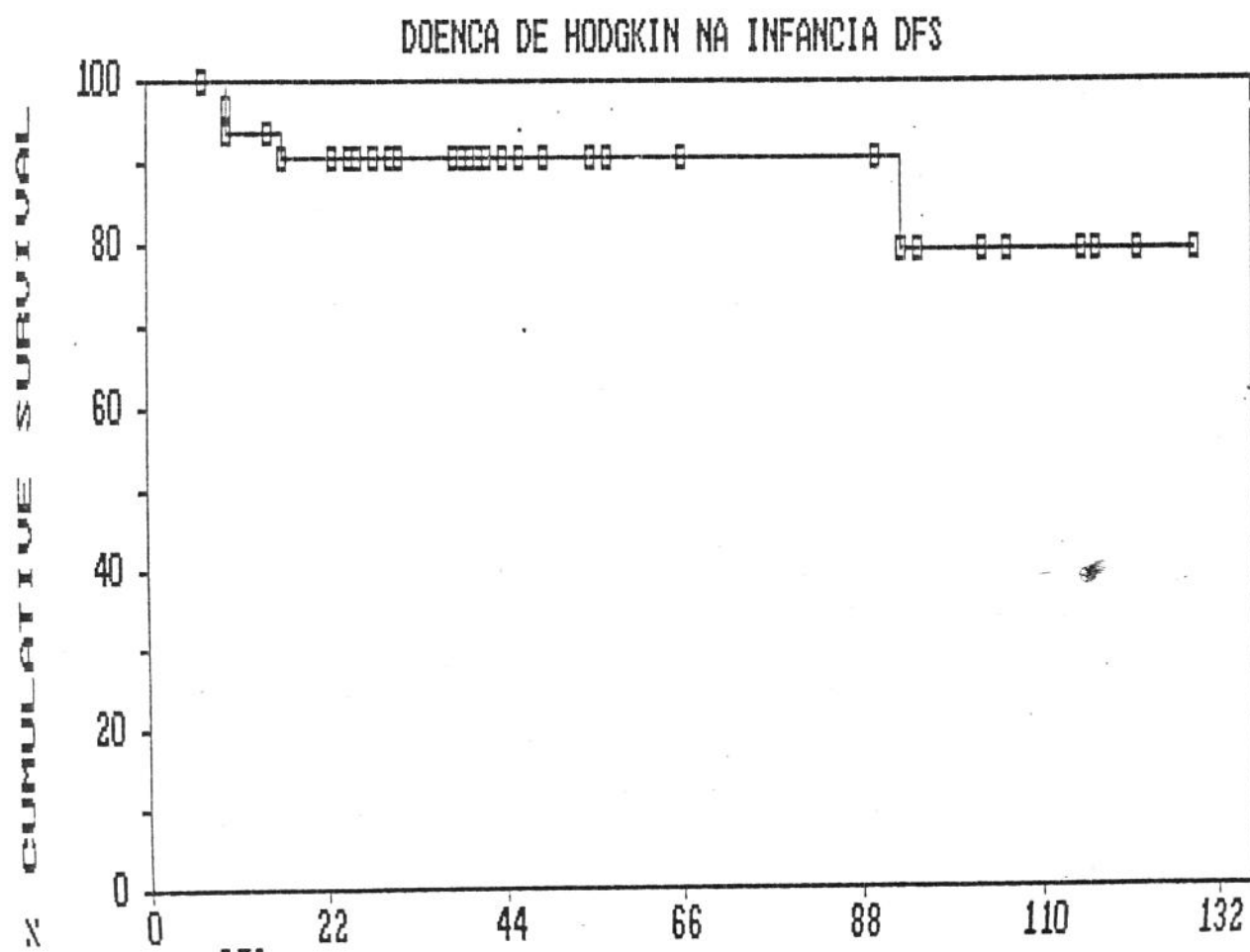
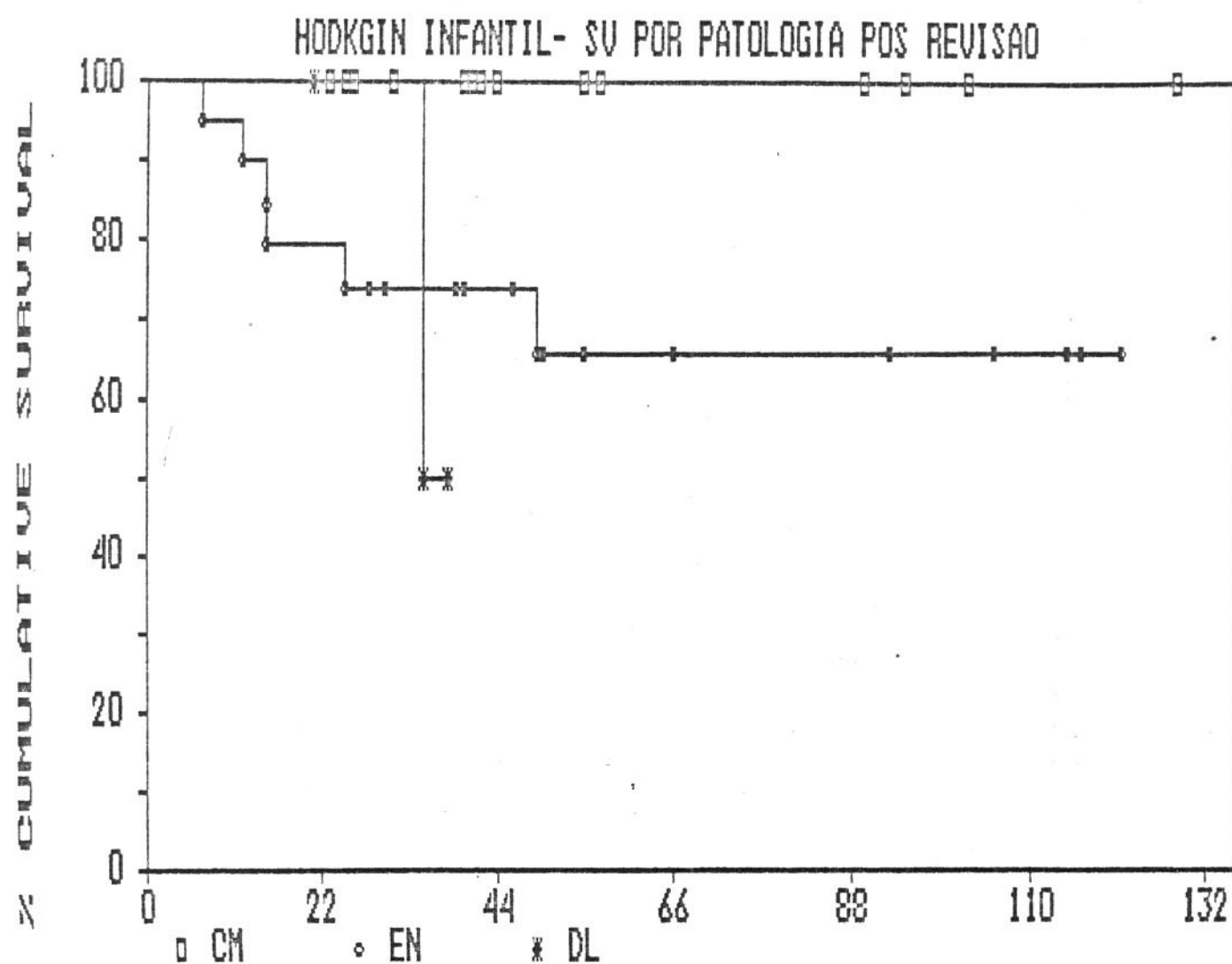


Figura 8. Curva Actuarial de SV após revisão histológica, baseada nos subtipos CM, EN e DL (não houve nenhum subtipo PL)



VII -DISCUSSAO

A longa introdução teve como objetivo dar subsídios para a leitura do texto e para a presente discussão, que será feita na mesma sequência dos *Resultados*.

1. *Número de pacientes, sexo e idade.* A Doença de Hodgkin é incomum. A taxa de incidência média anual, por 100.000 habitantes, para crianças de até 14 anos, segundo Correa e O'Connor, varia de 0,5 (para países desenvolvidos como Suécia, Dinamarca) a 2 ou 3 (para países pobres como Nigéria ou Colômbia)(87). Esta variação pode ser causada pelo fato de países mais pobres terem uma população infantil maior (88), e/ou pode ser o resultado da interação de fatores ambientais e dos hospedeiros influenciando a história natural da doença (subnutrição, deficiência imunológica)(7, 87). No meio da década de 70 a população de menos de 10 anos de idade representava 30% da população geral do Peru, 34% da Tunísia(88) e 26% do Brasil(5), contra 22% nos Estados Unidos. Em 1987 a população de menores de 17 anos no Brasil era de 42% do total de 138 milhões de brasileiros (90). No levantamento feito por Brumini sobre a frequência de câncer no Brasil, apenas 3,4% dos diagnósticos de câncer foram em crianças (menores de 14 anos) e a idade média foi de 7 anos (5); o diagnóstico global de DH para todas as idades, em relação a todos os diagnósticos de câncer primário, foi de 2,3%, e portanto a DH na infância representou apenas 0,08% de todos os cânceres no Brasil naquele período (1976-80).

Assim, a DH é uma neoplasia pouco frequente e o número total de 46 casos vistos no Centro Infantil Boldrini nos 10 anos avaliados é um número significativo para uma instituição isolada. Donaldson publicou resultados sobre 55 casos vistos num período de 13 anos em Stanford, USA, numa época onde esta instituição era um dos grandes centros de referência mundial em Doença de Hodgkin (11).

No Brasil encontramos poucas publicações sobre DH infantil e apenas da parte histopatológica: Chaves (6), sobre linfomas malignos no Brasil, reporta dados histopatológicos de 14 crianças com DH e Machado (10) fez uma revisão de 36 casos (de um total inicial de 46 casos do Hospital A.C. Camargo de São Paulo) mas ambas são publicações de 20 anos atrás; Bittencourt (90), mais recentemente, reporta sobre 43 casos cuja média de idade foi de 8,4 anos. Nenhum destes 3 trabalhos brasileiros traz informações sobre como os pacientes foram estadiados, tratados, ou sobre dados de sobrevida e complicações o que permite uma comparação apenas dos subtipos histológicos com o presente estudo. A maioria dos grandes centros de pesquisa trabalha em grupos cooperativos para agrupar um número significativo de pacientes em pouco tempo (53, 54, 56, 82).

A idade mediana dos 37 casos deste estudo foi de 7 anos (faixa de 18 meses a 17 anos) e semelhante a reportada por Brumini para câncer infantil em todo o Brasil (5) e por Machado (10); a idade mediana dos 55 casos do estudo de Donaldson (11), de Stanford, foi de 10 anos (faixa de 18 meses a 15 anos). Esta é

uma constatação antiga: a DH infantil incide em crianças de menor idade em países subdesenvolvidos (10, 88, 90).

A relação masculino/feminino de 25/12 = 2,1 do presente estudo é similar às encontradas em outros da literatura no Brasil e no primeiro mundo, com predominância do sexo masculino em duas vezes ou mais (4, 5, 11, 90).

2. *Estadiamento.* Os 37 casos da presente análise tiveram a avaliação de extensão de doença (estadiamento) de forma muito uniforme e completa, o que é incomum no nosso meio pelas dificuldades técnicas e sociais. Apenas 4 casos não se submeteram à laparotomia exploradora, dos quais um (caso 37) por ter um tumor avançado, com extensão infradiaphragmática clinicamente e que acabou morrendo por progressão de doença. Os outros 3 por orientação do protocolo do grupo alemão BFM (que indica cirurgia apenas nos casos que têm CT e/ou ecografia suspeitos e/ou quando hilos pulmonares estão acometidos) (55).

A Tabela abaixo compara os 37 casos do presente estudo (Boldrini) com 55 casos de DH na infância publicados por Donaldson (Stanford, USA) (11), em relação ao estadiamento e sintomas B:

ESTADIO	Stanford(total)		Boldrini (total)	
	A	B	A	B
I	7	1 (8)	5	3 (8)
II	18	1 (19)	7	4 (11)
III	17	5 (22)	8	8 (16)
IV	3	3 (6)	0	2 (2)
TOTAL	45	10 (55)	20	17 (37)

Dois aspectos chamam atenção nesta comparação : 1) nos dois casos a proporção de estádios iniciais (I e II) e avançados (III e IV), em relação ao total de casos, é parecida e de cerca de 50%; 2) os casos do Boldrini têm, proporcionalmente, mais sintomas do tipo B (17/37 ou 46% vs 10/55 ou 18%). Sabendo-se que os sintomas tipo B refletem um prognóstico pior, os casos do Boldrini podem ter sido mais graves que os de Stanford. Kaplan refere presença de febre em 27% dos seus casos (adultos e crianças) (4), valor semelhante ao encontrado por Dionet e colaboradores (58) em 155 crianças com DH estudadas na França. No Brasil, na única publicação que encontramos que refere

estadiamento, Bittencourt relata que teve 27/39 (64%) casos de estádios III e IV, mas não menciona a presença de sintomas tipo "B" (90). É difícil dizer se esta taxa alta de casos avançados, no estudo de Bittencourt, representa uma maior agressividade da DH ou apenas reflete uma dificuldade social e baixo padrão de saúde onde os pacientes procuram auxílio médico apenas quando a doença já está bem adiantada, o que parece ser comum em países subdesenvolvidos (91).

3. *O tratamento no decorrer dos anos.* O tratamento oferecido para as 37 crianças aqui analisadas seguiu, nestes 10 anos, exatamente a evolução mundial da conduta na DH infantil no período. Dois casos receberam RT exclusiva; depois introduziu-se QT mais RT com esquemas usados em adultos como MOPP e posteriormente ABVD; e finalmente em 1986 seguiu-se o protocolo do grupo cooperativo alemão BFM, cuja QT e RT são dadas em doses menores e variam com o estágio. Enquanto, por exemplo, o caso 29, uma criança de 5 anos, estágio IIA, de 1981, recebeu 6 ciclos de MOPP e mais RT em campos extensos acima e abaixo do diafragma com doses altas de 36 Gy (o que seria considerado hoje um supertratamento), casos semelhantes mais recentes como o de número 11, de 4 anos, estágio IIA, de 1986, recebeu 2 ciclos de OPPA e RT em campos envolvidos apenas da região supradiaphragmática com dose de 35 Gy. Os trabalhos prospectivos de grandes grupos de pesquisa têm mostrado que os dois tratamentos oferecem o mesmo índice de cura, mas as complicações tardias e graves são muito mais frequentes com os tratamentos mais antigos.

4. *Progressão de doença e recidiva.* DH costuma ser muito sensível aos tratamentos químico e radioterápicos. O termo remissão completa tem sido usado para designar desaparecimento total de manifestação da doença após tratamento. O esquema MOPP de QT, introduzido por De Vita no começo dos anos 70 em pacientes com DH avançada, foi o primeiro esquema de poliquimioterapia a proporcionar alto índice de remissão completa: 10 anos de seguimento em 194 pacientes com DH estádios III e IV revelaram 80% de remissão completa (92). Vários esquemas têm sido estudados a partir de então, tão eficientes (ou mais) quanto o MOPP e aparentemente com menos efeitos colaterais como o ABVD (93), VBM (vimblastina, bleomicina e methotrexate) (94), OPPA (56) e outros. O índice de remissão completa após tratamento inicial hoje tem sido tão alto quanto mais de 90% nos estádios I e II (95), e varia de 52% a 86% nos estádios mais avançados III e IV (96).

Dos 37 casos deste estudo, 4 (11%) tiveram progressão de doença, nunca entraram em remissão completa e morreram pela DH 12, 15, 25 e 35 meses após o diagnóstico. Um resumo destes 4 casos segue abaixo:

CASO	IDADE/SEXO	ESTADIO	TIPO HISTOLOGICO	TEMPO MORTE
7	4a F	IIIB	EN	12 me
9	6a M	IIB	EN	15 me
37	9a M	IIIB	EN	25 me
36	12a M	IV B	DL	35 me

Três eram casos avançados e todos tinham sintomas sistêmicos "B". O índice de 11% de progressão de doença em DH é alto pois usualmente os pacientes respondem muito bem ao tratamento inicial. Pensou-se que poderiam ser casos de linfoma não Hodgkin, mas todos revelaram ser tipicamente DH pelo quadro histológico e presença da célula diagnóstica de Reed-Sternberg.

Outros 4 dos 37 casos (11%) da presente análise entraram em remissão completa mas depois recidivaram conforme resume o quadro abaixo:

CASO	IDADE/SEXO	ESTADIO	TIPO HISTOL	TEMPO RECIDIVA
5	17a F	IIB	DL	10 me
21	5a M	I A	CM	10 me
14	8a M	IIA	EN	17 me
27	14a M	IIIB	EN	93 me

Todos estes casos de recidiva foram tratados novamente e estavam vivos na época do último seguimento.

Donaldson (11) reporta 2/55 (4%) crianças com progressão da DH, ambas estádios IV (infiltração de medula óssea), e outros 3 casos que falharam após entrarem em remissão completa (total de 5/55 (9%) falhas de tratamento, com um seguimento mediano de 7,5anos); Dionet reporta 4/157 (3%) casos com DH infantil que tiveram progressão da doença e outros 8 casos que falharam após entrarem em remissão completa (total de 12/157 (8%) falhas de tratamento, com seguimento mediano de 30 meses) (58). O número total de 8/37 (22%) falhas de tratamento na presente análise é mais alto que os destas publicações do primeiro mundo (não achamos publicação brasileira sobre resultados de tratamento em DH infantil) e de difícil justificação uma vez que os casos foram considerados como DH, regularmente estadiados e conduzidos de forma apropriada para a época. Seria a DH no nosso meio mais agressiva? Não há dados histopatológicos neste estudo que dêem suporte a tal questionamento. É possível especular que estas crianças tenham tido menor defesa imunológica (desnutrição?), mas esta avaliação é complexa e não foi feita.

5. *Segunda neoplasia.* A detecção de complicações exige longos períodos de seguimento. Segundo o Late Effects Study Group que avaliou o risco de segunda neoplasia em 979 crianças com DH, a probabilidade cumulativa estimada do desenvolvimento de um segundo câncer naquelas crianças foi de 2% aos 5 anos do diagnóstico, 5% aos 10 anos e 9% aos 15 anos (82). Constataram-se dois casos de LMA (casos 26 e 37), ou $2/37 = 5\%$, aos 24 e 49 meses após o diagnóstico. Um número alto quando comparado ao achado do Late Effects Study Group. Ambos os casos eram avançados (estádio IIIB), subtipo esclerose nodular e receberam múltiplos ciclos de QT com MOPP e ABVD (Tabela - 4). Sabe-se que o esquema de QT com MOPP está associado com aumento da chance de leucemias secundárias (79, 80).

6. *Revisão Anátomo Patológica.* A experiência de rever mais de uma centena de lâminas dos 37 casos de DH infantil aqui analisados confirma a afirmação de Lukes mencionada anteriormente na página 16, sobre a necessidade de se conhecer as diversas expressões morfológicas num grande número de casos para se poder ver a abrangência dos detalhes nos diferentes subtipos. Como mencionado, "only in this way it is possible to achieve effectiveness and reproducibility in classifying large series of cases for valid comparison with other published series" (36). Em 1977, atento às dificuldades na padronização da subtipagem da DH, Machado publicou no Brasil o trabalho "alguns problemas morfológicos para padronização de diagnóstico e subtipagem da DH" numa revisão de 115 casos de adultos e crianças (97). Os critérios para diagnóstico e subclassificação eram basicamente os mesmos de 1966; o trabalho de Machado apontou dificuldades na detecção do subtipo EN, exatamente o tipo mais subdiagnosticado neste presente estudo.

Como em vários aspectos da medicina e particularmente da patologia, há muitos critérios subjetivos envolvidos numa classificação, nem sempre de fácil ensino e reproducibilidade. O diagnóstico de DH exige a presença da célula de Reed-Sternberg que muitas vezes é esparsa e/ou não está tão nítida. A classificação da DH em subtipos aumenta a dificuldade, uma vez que um mesmo caso (e até um mesmo linfonodo) não raramente pode mostrar aspectos típicos de mais de um subtipo histológico. O caso número 32 teve como diagnóstico o subtipo EN numa das lâminas e noutra o subtipo CM (foi classificado pela lâmina inicial que foi a de EN). O caso número 8, por exemplo, numa lâmina lembra PL, com raras células de Reed-Sternberg e um padrão monótono do estroma de muitos linfócitos; noutra é típico de CM com rico pleomorfismo celular e frequentes células de Reed-Sternberg.

Um subtipo que apresenta certa dificuldade é o PL. Suas características básicas são a raridade da célula diagnóstica de Reed-Sternberg e o quadro monótono de predomínio de linfócitos (ou histiócitos). Nem sempre é imediata a diferenciação entre

histiócitos e células epitelióides benignas das células de Hodgkin mononucleadas, o que faria o diagnóstico de PL passar para CM ou mesmo DL (97). Não encontramos nenhum caso que entrasse na categoria de PL na presente revisão.

O caso 6 tem fibrose não birrefringente, não tem células lacunares, tem muitos linfócitos no estroma, sem necroses, células de Hodgkin mononucleadas com alguma frequência, centros germinativos ainda presentes e intactos. Poderia lembrar PL mas acabamos por classificar como CM por ter "com frequência" (maior do que o descrito) células de Reed-Sternberg e outros tipos celulares como plasmócitos ou eosinófilos, que devem ser raros na PL (figura 1).

O caso número 33 é tipicamente EN com fibroses birrefringentes acentuadas e várias e nítidas células de Reed-Sternberg, mas poucas células lacunares. Já o caso 17, também EN, tem características diferentes: fibroses pouco birrefringentes mas muitas células lacunares presentes (figura 2). O caso 26, também EN após a revisão, se apresenta bem nítido com nódulos e faixas de fibroses espessas e birrefringentes (figura 3) e também muitas células lacunares. Interessante é que todos estes 3 casos, cada um com uma característica típica de EN, foram classificados como CM no diagnóstico inicial. Tem sido descrito um subgrupo da EN chamado sincicial (syncytial) (98), que se caracteriza histologicamente pela ocorrência de numerosas variantes da células de Reed-Sternberg arranjadas em blocos ("cluster") de células. O caso número 1 mostra blocos de células lacunares que poderiam ser enquadrado nesta categoria (figura 4). O aspecto mais duvidoso do subtipo EN está nos casos chamados de fase inicial ("early fase"), sem fibrose birrefringente e apenas com a presença de células lacunares onde a tendência é classificar como CM (97).

O caso número 18 nos parece típico CM: frequentes células de Reed-Sternberg de fácil identificação, pleomorfismo celular acentuado, sem células lacunares e sem fibroses. Já o caso número 29 foi classificado na revisão como CM, como no diagnóstico inicial, mas tem características que poderiam confundir como EN: septos de fibroses (mas não birrefringentes) com marcante pleomorfismo celular do estroma.

O subtipo DL parece o de mais fácil identificação. Sua aparência praticamente sem linfócitos, muito agressiva, com células bizarras é muito distinta dos outros subtipos (figura 5). Contudo o caso número 9, cujo laudo inicial classificou como DL, trouxe algumas dúvidas: tem escassa fibrose, muitas células de Reed-Sternberg multinucleadas (comuns na DL), com muito poucos linfócitos e aparência de tumor agressivo. Entretanto foi classificado como EN, DL (subtipo DL da EN) por ter alta frequência de células lacunares.

Em relação à distribuição de subtipos histológicos a presente revisão revelou: nenhum subtipo PL, 19/37 (51%) de EN, 14/37 (38%) de CM, 3/37 (8%) de DL e 1/37 (3%) inclassificável. Esta distribuição com maior frequência de EN do que CM no presente estudo é mais parecida com a dos países desenvolvidos do

que a distribuição mencionada em países do terceiro mundo (91) e daquela descrita por Brumini no Brasil (5) onde o tipo CM foi duas vezes mais frequente que o EN (página 10). Keller distribuiu por idade 179 casos de DH estudados em Stanford, USA, em relação aos 4 subtipos (99). Verificou que até a idade de 35 anos o subtipo EN foi bem mais frequente que os outros. A partir dessa faixa etária os subtipos EN e CM mantiveram-se na mesma proporção, mas bem mais frequentes que os outros dois extremos PL e DL. São achados semelhantes aos encontrados no presente estudo, assim como no estudo de Bittencourt na Bahia (PL= 2%, EN= 68%, CM= 23% e DL= 7%) (90) e discordantes dos dados de Brumini no Brasil todo (5) sugerindo: a) que a distribuição de subtipos histológicos da DH no Brasil talvez seja semelhante à dos países desenvolvidos; b) que os dados de Brumini, retirados de laboratórios de anatomia patológica no Brasil, podem revelar um equívoco de classificação, a exemplo do que ocorreu no presente estudo - uma alta taxa de casos classificados como CM que depois de revistos passaram para EN. O subtipo EN é o de mais difícil detecção e sua frequência tem variado de 12% (100) a 83% (101) em diferentes publicações.

Em relação à mudança de subtipos histológicos, metade (15/30) dos 30 casos diagnosticados inicialmente como CM passaram para EN após a revisão. Uma revisão semelhante, retrospectiva, detalhada, de 272 casos de DH vindos de vários centros da Europa, EUA e Austrália, feita por um painel internacional de "experts" em hemopatologia, registrou variação até um pouco maior. Eles verificaram que o tipo EN foi significativamente subdiagnosticado pelos patologistas originais. Dos 125 casos inicialmente dados como CM, 74 (60%) tiveram o diagnóstico mudado pelo painel para EN (102). O subtipo EN tem às vezes sido subdividido em EN, CM (celularidade mista da esclerose nodular) e EN, DL (depleção linfocitária da EN). A Tabela 4 mostra esta subdivisão na revisão histopatológica dos casos. Ela mostra que todos os casos rotulados na revisão como EN, CM foram antes rotulados como CM. Isto demonstra a dificuldade em separar a CM de certos grupos de EN.

7. *Curvas de Sobrevida.* A análise de sobrevida e falhas de tratamento desta série mostra um índice de controle pouco menor que os publicados na literatura por países desenvolvidos: a sobrevida em 46 meses (por Kaplan-Meier), foi de 78% e a sobrevida livre de doença, dos casos que entraram em remissão completa, foi de 79%. Houve 7 óbitos por progressão de doença ou complicações, como já mencionado (Tabela 5).

Expressar resultados de tratamentos de câncer pode ser confuso (84). Há normas que tentam disciplinar critérios e métodos de calcular curvas de sobrevida. Infelizmente nem todos os editores de jornais médicos as seguem com rigidez. Os critérios adotados devem ser definidos na parte de Material e Métodos dos trabalhos. Como explicar, na tabela da seção *Resultados* (item 7. *Curvas de Sobrevida*), da página 32, que a sobrevida do estágio I (100%) foi maior que a DFS (87%), mas no

estádio III a sobrevida (87%) foi menor que a DFS (100%) ? A resposta é que no grupo de estágio I houve recidiva de um paciente que chegou a entrar em remissão completa (daí a sobrevida livre de doença ou DFS de 87%) que depois de retratado está vivo até hoje (sobrevida global de 100%, pois não houve nenhum óbito quer por doença, quer por complicações). Já no grupo de estágio III dois pacientes morreram (sobrevida global de 87%) e por progressão da doença, sem nunca entrarem em remissão completa (portanto não foram considerados na curva de DFS, que foi de 100% como definido previamente) durante o período de tempo avaliado (46 meses).

A sobrevida global baseada nos subtipos histológicos após a revisão, revelou que o tipo CM teve menos casos de óbitos que o tipo EN, como mostrado na tabela da página 32 e pela figura 8. O número de casos é pequeno e não pareceu possível nenhuma associação entre subtipo histológico e progressão de doença ou falha de tratamento ou óbito nestes 37 casos analisados. Dos 4 casos com progressão de doença, 3 foram EN e um DL; dos outros 4 casos que recidivaram após remissão completa 2 foram EN, 1 DL e 1 CM. Tem-se sugerido que há diferença prognóstica relacionada com o subtipo histológico, independentemente da extensão anatômica da DH; que PL teria prognóstico pouco melhor que EN, que por sua vez teria prognóstico pouco melhor que CM e o mesmo para DL (99). Muitos artigos têm mostrado que, talvez pela evolução terapêutica, o subtipo histológico não tem tido mais o valor prognóstico referido anteriormente e que talvez o papel do patologista na DH esteja limitado à definição diagnóstica e documentação da extensão da doença (103-105). Em 1979 o BNLI (British National Lymphoma Investigation) reviu 1.189 pacientes com DH que foram subdivididos de acordo com a classificação de Rye. Para 96% dos pacientes (exceção de 4% que representou o subtipo DL) a subdivisão histológica não foi útil como informação prognóstica (106). Por este motivo patologistas ingleses se propuseram a fazer uma revisão crítica da classificação de Rye, que vem sendo usada quase sem alteração por mais de 20 anos (como foi a classificação de Jackson e Parker). Baseados na experiência do diagnóstico de mais de 3 mil casos incluídos nos estudos do BNLI, reviram a classificação de Rye e o tipo EN foi subdividido em dois graus prognósticos: baixo (grau 1) e alto grau (grau 2). Segundo MacLennan e colaboradores (106) esta nova interpretação da classificação de Rye tem "claramente demonstrado o valor da histopatologia em predizer prognóstico na DH". Apesar desta afirmação o subtipo histológico praticamente não tem interferido na decisão do tratamento. No presente estudo, os 37 casos foram classificados histologicamente segundo a orientação tradicional de Lukes e Butler, pela classificação de Rye (31, 36) e a subtipagem histológica não teve relação com prognóstico, como demonstrado em outros estudos já mencionados (103-105).

A Tabela seguinte resume a SV e DFS deste e outros estudos para comparação:

ESTUDO (REF)	NUMERO PTES	SV 5a	DFS 5a	SEGUIMEN.MEDIANO
Stanford(11)	55	89%	90%	7,5 anos
França (58)	157	95%	88%	30 meses
Alemanha(56)	506	-	96%	36 meses
<i>Boldrini</i>	37	78%	79%	40 meses

Os estudos da França e Alemanha são de grupos cooperativos e por isto têm um grande número de casos. Pela tabela os resultados do Centro Boldrini foram pouco piores que os outros de países desenvolvidos. Considerando que os 37 casos foram conduzidos de forma apropriada, seriam os casos do Boldrini de prognóstico pior? Na presente revisão histopatológica, como já comentado, a distribuição de subtipos não foi diferente daquela descrita nos países desenvolvidos e não parece ter refletido a causa da pior evolução. Entretanto, uma diferença que explica em parte estes resultados, está no fato dos casos do Centro Infantil Boldrini terem tido 46% de crianças com sintomas "B" (o que conota pior prognóstico) vs 18% dos casos reportados por Donaldson (11) e 30% dos casos reportados por Dionet (58). Em relação ao estadiamento, apenas 31% dos casos reportados por Dionet(58) foram estadiados como III e IV vs 50% dos casos do presente estudo conforme resume o quadro abaixo:

ESTUDO (REF)	NUMERO	SINT"B"	EC III/ IV	FALHAS	PROG.DOEN.
Stanford(11)	55	18%	50%	9%	4%
França (58)	157	30%	31%	8%	3%
<i>Boldrini</i>	37	46%	50%	22%	11%

Um outro possível reflexo dos resultados obtidos é que 11% dos casos tratados no Boldrini tiveram progressão de doença em vigência do tratamento vs 3% a 4% nos outros dois estudos. Como já comentado a DH é francamente responsiva aos tratamentos; esta taxa de 11% de progressão de doença em vigência de terapia é estranhamente alta. Tanto o alto índice de sintomas B quanto o alto índice de Progressão de Doença em vigência do tratamento podem justificar o resultado pouco pior desta série, mas não sabemos porque isto ocorreu.

VIII - CONCLUSÕES

O presente estudo nos permite afirmar que:

1. *número de pacientes, sexo e idade.*

- a idade mediana de 7 anos deste estudo é pouco mais baixa que a da literatura de países desenvolvidos (10 anos)
- houve maior predominância do sexo masculino (relação 2,1), como ocorre em todo o mundo em proporções variáveis

2. *estadiamento*

- metade dos 37 casos foram estágio III e IV
- 17/37 (46%) dos casos tiveram sintomas "B" que está relacionado a um pior prognóstico. Este valor está acima dos reportados na literatura de países desenvolvidos (18% a 27%)

3. *o tratamento no decorrer dos anos*

- os 37 casos foram tratados de forma apropriada, como preconizado internacionalmente, embora tenha havido mudanças no decorrer dos anos

4. *progressão de doença*

- 4/37 (11%) dos casos tiveram progressão de doença em vigência de tratamento, enquanto a literatura reporta 3% a 4% apenas e não sabemos explicar o motivo (menor defesa ?)
- outros 4/37 (11%) tiveram remissão completa mas depois recidivaram ficando a taxa de falhas de tratamento de 8/37 (22%), maior do que a reportada na literatura de 8% a 9%
- não parece ter havido relação de prognóstico (sobrevida ou progressão de doença) com a distribuição dos subtipos histológicos encontrados

5. *segunda neoplasia*

- 2/37 (5%) dos casos tiveram LMA 24 e 49 meses após o diagnóstico. Este valor é alto, uma vez que a literatura reporta ser por volta de 2% a chance de leucemia em 5 anos após tratamento de DH

6. *revisão anátomo patológica*

- a revisão histológica mudou 19/37 ou 51% da subclassificação inicialmente dada nos casos de DH infantil.
- a principal mudança foi de 15/30 (50%) dos casos inicialmente dados como CM que passaram para EN e a maioria bem típicos. Mudança semelhante tem sido reportada na literatura
- a distribuição da subclassificação após a revisão foi: PL = 0%; EN = 51%; CM = 38% e DL = 8%.
- a distribuição histológica não pareceu justificar a evolução pior dos casos que não responderam ao tratamento ou recidivaram. A distribuição dos subtipos desta análise foi parecida com a reportada na literatura por países desenvolvidos e recentemente por Bittencourt na Bahia, mas diferente daquela reportada por Brumini em todo Brasil

7. *sobrevidas global (SV) e livre de doença (DFS).*

- a SV projetada (Kaplan-Meier) em 5 anos foi de 78% e a sobrevida livre de doença (DFS) foi de 79% para os casos que entraram em remissão completa (pouco menor que a da literatura que reporta taxas cerca de 10% mais altas)

- esta pequena pior sobrevida pode estar relacionada a: 1) maior frequência de sintomas tipo "B" (46%) na presente série e 2) 11% de crianças que tiveram progressão de doença durante o tratamento (onde a literatura mostra taxas ao redor de 4%) e que não parece estar relacionada à distribuição histológica dos subtipos. Não sabemos porquê estas crianças evoluíram pior.

Certamente são necessários outros estudos brasileiros, que contenham informações que vão do diagnóstico histológico ao seguimento, para se chegar a conclusões mais definitivas. O presente trabalho pode servir de ponto de partida para dados comparativos e até estudos terapêuticos.

F I M

IX -REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorvent glands and spleen. *Med Chir Trans* 17:68-114, 1832
2. Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatics glands and spleen (or Hodgkin's Disease) with remarks. *Guy's Hosp Rep* 11:56-67, 1865
3. Bright R. Observations on abdominal tumours and intumescence. *Guy's Hosp Rep* 3:401-460, 1838
4. Kaplan HS. *Hodgkin's Disease*. 2nd Ed. Cambridge, Harvard University Press, 1980, p 3,52,54,82,85,86,116,117,401,515
5. Brumini R. Cancer no Brasil, dados histopatológicos. Rio de Janeiro, Campanha Nacional de Combate ao Cancer, Ministério da Saúde, 1982.
6. Chaves E. Linfomas Malignos na Criança (Estudo Clínico Patológico). São Paulo, Fundo Editorial Byk-Prociencx, 1978, p 32
7. Chaves E. Hodgkin's disease in the first decade. *Cancer* 31: 925, 1973
8. Correa P. Hodgkin's disease in Latin America. International Symposium on Hodgkin's disease - Stanford University, Stanford. National Cancer Institute Monograph 36, 1973
9. Machado JC, Carvalho A, Pinheiro L, Sampaio Jr LA, Fagundes LA, Alvarenga RJ. Patologia geográfica da moléstia de Hodgkin em crianças no Brasil. *Rev Bras Cirurgia* 58:346-348, 1969
10. Machado JC, Siveira Fo JF, Russo AD. Epidemiology of Hodgkin's disease in children. A study of 36 cases. *Mem Inst Butantan* 35:55-61, 1971
11. Donaldson SS, Link MP. Combined Modality Treatment with low dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 5:742-749, 1987
12. Magrath I, Cossman J, Benjamin D, Sieverts H, Triche T. Biologic Features of Pediatric Non-Hodgkin's Lymphoma. in Eds Ford RJ, Fuller LM, Hagemester FB. *UT M.D. Anderson Clinical Conference on Cancer*. Vol 27. New York, Raven Press, 1984, p 201-221
13. Mauch P, Tarbell N, Weinstein H, Silver B, Goffman T, Osteen R, Zajac A, Coleman CN, Canellos G, Rosenthal D. Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin's disease: prognostic factors in surgically staged patients treated with mantle and paraaortic irradiation. *J Clin Oncol* 6:1576-1583, 1988
14. Cornbleet MA, Vitolo U, Ultmann JE. Pathologic stages IA and IIA Hodgkin's disease: results of treatment with radiotherapy alone. *J Clin Oncol* 3:758-768, 1985

15. Donaldson SS, Kaplan HS. Complications of treatment of Hodgkin's disease in children. *Cancer Treat Rep* 66:977-989, 1982
16. Mauch PM, Weinstein H, Botnick L et al. An evaluation of long-term survival and treatment complications in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 51:925-932, 1983
17. Probert JC, Parker BR. The effects of radiation therapy on bone growth. *Radiology* 114:155-162, 1975
18. Donaldson SS, Glatstein E, Vosti Kl. Bacterial infections in pediatric Hodgkin's disease: Relationship to radiotherapy, chemotherapy and splenectomy. *Cancer* 41: 1949-1958, 1978
19. Chilcote RR, Baehner RL, Hammond D. Septicemia and meningites in children splenectomized for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 295:798-800, 1976
20. Rosenstock JG, D'Angio GJ, Kieseewetter C. The incidence of complications following staging laparotomy for Hodgkin's disease in children. *Am J Roentgenol* 120:531-535, 1974
21. Green DM, Stutzmann L, Blumenson LE, Brecker ML, Thomas PK, Allan JE, Jewett TC, Freeman AI. The incidence of post-splenectomy sepsis and herpes zoster in children and adolescents with Hodgkin's disease. *Med Pediat Oncol* 7: 184, 1980
22. Baccarani M, Fiacchini M, Galieni P, Gherlinzoni F, Fanin R, Fasola G, Mazza P, Tura S. Meningitis and Septicaemia en adults splenectomized for Hodgkin's disease. *Scand J Haematol* 36:492-498, 1986
23. Rather LJ. Who discovered the pathognomonic giant cell of Hodgkin's disease ? *Bull N Y Acad Med* 48:943, 1972
24. Schwarz O, Dormont D, Lesser J, Andrieu JM. The origin of the Sternberg cell. *Nouv Rev Fr Hematolol* 30:183-189, 1988
25. Kalle C, Diehl V, Jucker M, Tesch H, Fonatsch C, Pfreundschuh M, Schaadt M. New developments in the pathogenesis of Hodgkin's disease. in Eds Somers R, Henry-Amar M, Meerwaldt JK, Carde P. *Treatment strategy in Hodgkin's disease*. London, John Libbey Eurotext, 1990, p 3-15
26. Pinkus GS, Said JW. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular- further evidence of a B cell derivation: L & H variants of Reed-Sternberg cells express L26, a pan B cell marker. *Am J Pathol* 133:211-217, 1988
27. Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA, Sklar J. Detection of Epstein-Barr viral genome in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 320:502-506, 1989

28. Wolf BC, Neiman RS. Pathology of malignant lymphomas and Hodgkin's disease. *Current Opinion in Oncology* 1:10-16, 1989
29. Jones JF, Shurin S, Abramowsky C, Tubbs RR, Sciotto CG, Wahl R, Sands J, Gottman D, Katz BZ, Sklar J. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 318:733-741, 1988
30. NCI Non Hodgkin's Classification Project Writing Committee: classification of non-Hodgkin's lymphomas: Reproducibility of major classification systems. *Cancer* 55: 91-95, 1985
31. Lukes RJ and Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26:1063-1081, 1966
32. Lukes RJ, Tindle BH, Parker JW. Reed-Sternberg like cells in infectious mononucleosis. *Lancet* 2:1003-1004, 1969
33. Strum SB, Park JK, Rappaport H. Observation of cells resembling Sternberg-Reed cells in conditions other than Hodgkin's disease. *Cancer* 27:1-6, 1970
34. Strum SB. The natural history, histopathology, staging and mode of spread of Hodgkin's disease. *Sem Haemat* 6:20-115, 1973
35. Jackson H Jr, Parker F Jr. Hodgkin's Disease. II-Pathology. *New Engl J Med* 231:35-44, 1944
36. Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, Rappaport H, Rubin P. Report on the nomenclature committee. *Cancer Res* 26:1311, 1966
37. Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer* 19:317-344, 1966
38. Smetana HF, Cohen BM. Mortality in relation to histologic type in Hodgkin's disease. *Blood* 11:211-224, 1956
39. Cross RM. Hodgkin's disease: histological classification and diagnosis. *J Clin Path* 22:165-182, 1969
40. Butler JJ. Hodgkin's disease in children. *in* Neoplasia in Childhood. Year Book Med Publ Inc, 1969
41. Chaves E. Padrões histológicos da doença de Hodgkin. *Br Cir* 66:329-338, 1976
42. Lukes RJ. Criteria for involvement of lymph node, bone marrow, spleen and liver in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 31:1755-1767, 1971
43. Lennert K and Mestdagh J. Lymphogranulomatosen mit konstant hohem epithelioidzellgehalt. *Virchow's Arch f.path Anat* 344:1-20, 1968

44. Coppleson LW, Factor RM, Strum SB, Graff PW, Rappaport H. Observer disagreement in the classification and histology in Hodgkin's disease. *J Nat Cancer Inst* 51:379-390, 1973
45. Kaplan HS, Gartner S. Sternberg-Reed giant cells of Hodgkin's disease: cultivation *in vitro* heterotransplantation and characterization as neoplastic macrophages. *Internat J Cancer* 19:511-525, 1977
46. Ultmann JE, Moran EM. Clinical course and complications in Hodgkin's disease. *Arch Int Med* 131:332-353, 1973
47. Oberlin O, Habrand JL, Couanet D, Valteau D, Brugières L. La maladie de Hodgkin. *in La Medecine Infantile- 95^e année, N° 8.* Paris, Maloine, Decembre 1988, p 835-848
48. Carbone PP, Kaplan HSS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging. *Cancer Res* 31:1860-1861, 1971
49. Ultmann JE, Bitran JD. Current recommendations for the staging and restaging of lymphoma. *Current Opinion in Oncology* 1:17-22, 1989
50. Glatstein E, Guernsey JM, Rosenberg SA, Kaplan HS. The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. *Cancer* 224:709-718, 1969
51. Rosenberg SA. Exploratory laparotomy and splenectomy for Hodgkin's disease: a commentary. *J Clin Oncol* 6:574-575, 1988
52. van Leuwen FE, Somers R, Hart AAM. Splenectomy in Hodgkin's disease and second leukaemias. *Lancet* 2:210-211, 1987
53. Société Française D'oncologie Pédiatrique- Maladie de Hodgkin de l'enfant. Protocole MDH. Paris, 1988
54. Oberlin O, Habrand JL, Schaison G, Leverger G, Zucker JM, Olive D, Lemerle J. Maladie de Hodgkin de l'enfant. *Strategies Therapeutiques Actuelles.* Bull Cancer (Paris) 75:53-60, 1988
55. Associação alemã de pesquisa e tratamento da leucemia da infância. Estudo Cooperativo para o tratamento da doença de Hodgkin na infância. Protocolo de Estudo. Versão janeiro/1985. Traduzido por Karen Reinhardt do Centro Infantil D. Boldrini, Campinas SP, 1985
56. Schellong G, Bramswig JH, Schwarze EW, Wannenmacher M. An approach to reduce treatment and invasive staging in childhood Hodgkin's disease: the sequence of the German DAL multicenter studies. *Bull Cancer (Paris)* 75: 41-60, 1988
57. Donaldson S, Kleeberg P, Cox R. Growth abnormalities associated with radiation in children with Hodgkin's disease. *Proceedings ASCO, March, 1988, p 224*

58. Dionet C, Oberlin O, Habrand JL, Vilcoq J, Madelain M, Dutou L, Bey P, Lefur R, Thierry P, Le Floch O, Sarrazin D. Initial chemotherapy and low-dose radiation in limited fields in childhood Hodgkin's disease: results of a joint cooperative study by the French Society of Pediatric Oncology and Hopital Saint-Louis, Paris. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 15:341-346, 1988
59. Faria SL, Lederman, MV, Nadalin W. Emotional reactions toward radiation therapy. *Proceedings- XII International Congress of Cancer, Buenos Aires, Argentina, 5-11 Oct. V. II, 1988, p 130*
60. Faria SL, Camargo SS. Apoio emocional a pacientes com doença de Hodgkin. Notas sobre uma experiência. *Rev Bras Cancerol* 31:157-160, 1985
61. Bonadonna G. Systemic treatment of Hodgkin's disease. *Advances in Oncology* 3:7-15, 1988
62. Coleman N, McDougall R, Dailey M, Ager P, Bush S, Kaplan H. Functional hyposplenism after splenic irradiation for Hodgkin's disease. *Ann Int Med* 96:44-47, 1982
63. Stevens M, Brown E, Zipursky A. The effect of abdominal radiation on spleen function: A study in children with Wilm's tumor. *Ped Hematol Oncol.* 3:69-72, 1986.
64. Donaldson SS, Vosti KL, Berberich FR, Kaplan HS. Response to pneumococcal vaccine among children with Hodgkin's disease. *Rev Infect Dis* 3:S133-S143, 1981 (suppl)
65. Addiego JE, Ammann AJ, Schiffman G et al. Response to pneumococcal vaccine in patients with untreated Hodgkin's disease. *Lancet* 2:450-452, 1980
66. Faria SL, Murtinho RM, Baraldi HE. Herpes Zoster em pacientes com doença de Hodgkin. *Radiol Bras* 21: 123-126, 1988
67. Reboul F, Donaldson SS, Kaplan HS. Herpes Zoster and varicella infections in children with Hodgkin's disease : an analysis of contributing factors. *Cancer* 41:95-99, 1978
68. da Cunha MF, Meistrich ML, Saad MF. Impact of treatment of Hodgkin's disease on the reproductive function of adult patients. *The Cancer Bulletin (M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston).* 35:233-237, 1983
69. Sherins RT, Olweny CL, Ziegler JL. Gynecomastia and gonadal dysfunction in adolescent boys treated with combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *New Engl J Med* 299:12-16, 1978
70. Aubier F, Flamant F, Lemerle J. Etude de la fertilité masculine après chimiothérapie pour tumeurs solide dans l'enfance. Paris, Flammarion Médecine Sciences- Journées Parisiennes de Pédiatrie, 1988, pg 17-23

71. Morgenfeld MC, Goldberg V, Parisier H, Bugnard SC, Bur GE. Ovarian lesions due to cytostatic agents during treatment of Hodgkin's disease. *Surg Gynec Obst* 134:826-828, 1972
72. Viviani S, Santoro A, Ragni G et al .Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol* 21:601-605, 1985
73. Faria SL, Murtinho RM. Doença de Hodgkin: resultados de tratamentos de 61 pacientes. *Rev Bras Cancerol* 32:95-100, 1986
74. Cosset JM, Henry-Amar M, Burgers JMV, Noordijk EM, Werf-Messing BV, Meerwaldt JH, van der Schueren E. Late radiation injuries of the gastrointestinal tract in the H2 and H5 EORTC Hodgkin's disease trials: Emphasis on the role of exploratory laparotomy and fractionation. *Radiotherapy and Oncology* 13:61-68, 1988
75. Cosset JM, Henry-Amar M, Girinski T, Malaise E, Dupouy N, Dutreix J. Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin's disease- the role of fraction size. *Acta Oncologica* 27:123-129, 1988
76. Fowler JF. Non-standard fractionation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10:755-759, 1984
77. Arseneau JC, Sponzo RW, Levin DL, Schnipper LE, Bonner H, Young RC, Canellos GP, Johnson RE, De Vita VT. Nonlymphomatous malignant tumors complicating Hodgkin's disease; possible association with intensive therapy. *New Engl J Med*. 287:1119-1122, 1972
78. Hoppe RT. Comunicação pessoal escrita, 1991
79. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Varghese A, Rosenberg SA. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *New Engl J Med* 318:76-81, 1988
80. Valagussa P, Santoro A, Fossati-Bellani F, Banfi A, Bonadonna G. Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 4:830-837, 1986
81. Kushner BH, Zauber A, Tan CT. Second malignancies after childhood Hodgkin's disease. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 62:1364-1370, 1988
82. Meadows AT, Obringer AC, Marrero O, Oberlin O, Robison L, Fossati-Bellani F, Green D, Voute PA, Morris-Jones P, Greenberg M, Baum E, Ruymann F. Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease: treatment and splenectomy as risk factors. *Med Ped Oncol* 17:477-484, 1989
83. Faria SL, Chiminazzo Jr H, Schlupp WR, da Cunha LSM. Considerações sobre a radioterapia na doença de Hodgkin. *Radiol Bras* 19:209-213, 1986

84. Faria SL. Resultados em tratamentos de câncer: algumas definições. *Radiol Bras* 24:55-60, 1991
85. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 53: 457-481, 1958
86. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 108:258-265, 1988
87. Correa P, O'Connor GT. Epidemiologic Patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 8:192-201, 1971
88. Cosset JM. Etude anatomo pathologique et clinique de 112 cas de maladies de Hodgkin vus a L'institut Salah Azaia de Tunis. These pour le doctorat en medicine. Universite Paris Sud- Faculte de Medecine Paris Sud, 1974
89. Knoplich J. Alguns dados sobre a realidade brasileira. *Consultório Médico* 1: 1, 1990
90. Bittencourt AC, Mendonça N, Carvalho EG, Bittencourt ARL, Nunes CAS. Doença de Hodgkin infantil na Bahia: avaliação de 43 casos. *J Pediatr (Rio de Janeiro)* 62:187-191, 1987
91. Belgadi B, Eghbali H, Hoerni B. La maladie de Hodgkin dans les pays en voie de développement. *Bull Cancer (Paris)* 77:967-972, 1990
92. De Vita V, Canellos G, Hubbard S, Chabner B, Young R. Chemotherapy of Hodgkin's disease with MOPP: a 10 year progress report. *Proceedings ASCO* 17:269, 1976 (abst.)
93. Santoro A, Bonadona G, Valagussa P, Zucali R, Viviani S, Villani F, Tesoro Tess JD, Banfi A. Long term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD vs MOPP. *J Clin Oncol* 5:27-37, 1987
94. Horning SJ, Hoppe RT, Hancock SL, Rosenberg SA. Vinblastine, bleomycin and methotrexate. An effective adjuvant in favorable Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 6:1822-1831, 1988
95. Meerwaldt JH, Van Glabbeke M, Hudson BV. Prognostic factors for Stage I and II Hodgkin's disease. *in* Eds Somers R, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Carde P. Treatment strategy in Hodgkin's disease. London, John Libbey Eurotext, 1990, p 37-50
96. Loffler M, Dixon DO, Swindell R. Prognostic factors of stage III and IV Hodgkin's disease. *in* Eds Somers R, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Carde P. Treatment strategy in Hodgkin's disease. London, John Libbey Eurotext, 1990, p 89-103
97. Machado JC. Alguns problemas morfológicos para padronização de diagnóstico e subtipagem da DH encontrados na revisão de 115 casos. *Rev Bras Cancerol* 4:39-46, 1977

98. Salz DBY, Ben-Yehuda A, Polliack A, Ron N, Okon E. Syncytial Variant of Nodular Sclerosing Hodgkin's Disease - A new clinicopathologic entity. *Cancer* 65:1167-1172, 1990
99. Keller AR, Kaplan HS, Lukes RJ, Rappaport H. Correlation of histopathology with other prognostic indicators in Hodgkin's disease. *Cancer* 22:487-499, 1968
100. Cross RM. A clinicopathologic study of nodular sclerosing Hodgkin's disease. *J Clin Path* 21:303-310, 1968
101. Kischner RH, Abt AB, O'Connell MJ, Sklansky BD, Greene WH, Wiernik PH. Vascular invasion and hematogenous dissemination of Hodgkin's disease. *Cancer* 34:1159-1162, 1974
102. Chelloul N, Burke J, Motteram R, LeCapon J, Rappaport H. HL-A antigens and Hodgkin's disease. Report on the histological analysis. in Dausset J, Colombani J Eds. *Histocompatibility Testing*. Copenhagen, Munksgaard, 1972, p 769-771
103. Torti FM. The changing significance of histology in Hodgkin's disease. *Proceedings ASCO* 20:401 (C-454), 1979
104. Fuller LM, Gamble JF, Velazquez WS, Rodgers RW, Butler JJ, North LB, Martin RG, Gehan EA, Shullenberger CC. Evaluation of the significance of prognostic factors in stage III Hodgkin's disease treated with MOPP and radiotherapy. *Cancer* 45:1352-1364, 1980
105. Culine S, Henry-Amar M, Diebold J, Andebert AA, Chomette G, de Saint-Maur PP, Hoerni B, Rojouan J, Bernadon A, Ziltoun R. Relationship of histological subtypes to prognosis in early stage Hodgkin's disease: A review of 312 cases enrolled in a controlled clinical trial. *J Cancer Clin Oncol* 25:551-556, 1989
106. MacLennan KA, Bennett MH, Bosq J, Diebold J, Mandard AM, Hudson BV, Hudson GV. The histology and immunohistology of Hodgkin's disease: its relationship to prognosis and clinical behaviour. in Eds Somers R, Henry-Amar MM, Meerwaldt JH, Carde P. *Treatment strategy in Hodgkin's disease*. London, John Libbey Eurotext, 1990, p 17-25

T A B E L A - 1

Classificação de Estadiamento de Ann Arbor para DH (48)

ESTÁDIO	D E F I N I Ç ã O
I	envolvimento de um único território ganglionar linfático
II	envolvimento de dois ou mais territórios ganglionares linfáticos do mesmo lado do diafragma
III	envolvimento de territórios ganglionares linfáticos dos dois lados do diafragma
IV	doença disseminada em um ou mais órgão extra-linfático (fígado, medula óssea, pulmão, etc.), com ou sem envolvimento nodal

Notas: a) Acrescenta-se a letra "E" quando há um sítio extra-nodal (que não estágio IV) envolvido;

b) a letra "A" quando não houver sintomas constitucionais e a letra "B" quando houver pelo menos um dos seguintes 3 sintomas sistêmicos: febre, emagrecimento de 10% e/ou sudorese noturna;

c) a letra "S" (de spleen) quando o baço estiver comprometido

T A B E L A - 2

Esquemas de QT usados para tratamento na DH

	ESQUEMA	DOSE	VIA	DIAS	INTERVALO(dias)
MOPP	M	6mg/m ²	EV	1,8	28
	O	1,4mg/m ²	EV	1,8	
	P'	100mg/m ²	VO	1-14	
	P	40mg/m ²	VO	1-14 (ciclos 1 e 4)	
ABVD	A	25mg/m ²	EV	1,15	28
	B	10mg/m ²	EV	1,15	
	V	10mg/m ²	EV	1,15	
	D	375mg/m ²	EV	1,15	
OPPA	O	1,5mg/m ²	EV	1,8,15	28
	P'	100mg/m ²	VO	1-15	
	P	60mg/m ²	VO	1-15	
	A	40mg/m ²	EV	1,15	
COMP	C	500mg/m ²	EV	1,8	28
	O	1,5mg/m ²	EV	1,8	
	M'	40mg/m ²	EV	1,8	
	P	40mg/m ²	VO	1-14	

ABREVIATURAS: M - mostarda nitrogenada; O - Oncovin (Vincristina); P' - procarbazona; P - prednisona; A - adriamicina; B - bleomicina; V - vimblastina; D - Dacarbazina; C - ciclofosfamida; M' - methotrexate

T A B E L A - 3

Identificação, idade, data do diagnóstico dos 46 casos de DH infantil vistos no Centro Boldrini de 09/78 a 10/88 (os 9 últimos casos foram descartados desta análise)

Record	Idade	NUMERO	PASTBOLD	NOME	IDA	DIAGNOST	OBSRVACAO
1	01	3090		ODAIR.LIMA	06	11.86	
2	02	506/88		CARLSIUDE	12	10.88	
3	03	185/88		JAMALARIEL	10	06.88	
4	04	180/88		VALERIAGON	09	05.88	
5	05	256/88		SUZANASAMA	17	06.88	
6	06	126/88		FABIANOROD	05	03.88	
7	07	3024		DANUBIACAR	04	10.86	
8	08	2821		JOSEMARIAC	10	04.86	
9	09	42/88		ADALBERTO	06	02.88	
10	10	38/88		HUGOSIMoes	07	01.88	
11	11	02/87		LUCIANO	04	12.86	
12	12	15/88		PEDRO ROSA	07	01.88	
13	13	813		JRODRIGUES	13	10.80	
14	14	2872		DANIELCARV	08	04.86	
15	15	345/87		RICARDOVER	10	08.87	
16	16	161/87		M.SOCORRO	15	03.87	
17	17	303/87		ROSELILUPI	06	07.87	
18	18	125/87		SEBASTIAO	10	03.87	
19	19	3011		ALESSANDRA	15	09.86	
20	20	2979		DANIELECAS	09	08.86	
21	21	2741		FABIOARAUJ	05	02.86	
22	22	2708		EDUARDOCAM	08	12.85	
23	23	2315		KELLYSILVA	07	05.85	
24	24	2303		LUCIANAGON	06	05.85	
25	25	2220		GENICESOUZ	10	02.85	
26	26	1536		RODRIGOSIL	05	02.82	
27	27	1753		WALDENIRMA	14	02.83	
28	28	1544		DOUGLASLIM	01	02.82	
29	29	1439		GILBERTONE	05	09.81	
30	30	1202		TANIASILVA	05	11.80	
31	31	1086		WENDELMILE	05	01.81	
32	32	503		REGINALDOS	12	09.79	
33	33	728		WAGNERALBU	07	04.80	
34	34	413		MARGARETHP	07	07.79	
35	35	198		MARCOSPITE	04	09.78	
36	36	2434		LUCIOMAURO	12	01.86	
37	37	2102		WAGNERSILV	09	04.84	
38	38	81/87		sergioheli	10	02.87	NAO TRATOU
39	39	388/88		reginaldoa	13	08.88	NAO TRATOU
40	40	196		miltonferr	16	01.84	TTO FORA
41	41	510		marcelosil	15	09.85	TTO FORA
42	42	1306		lucianocir	09	07.81	NAO TRATOU
43	43	2413		katiатеixe	11	06.85	NAO TRATOU
44	44	120/88		valeriapro	13	03.88	TTO FORA
45	45	125/88		alexandrem	04	03.88	TTO FORA
46	46	1249		leandroalv	09	06.81	ABANDONO TTO

T A B E L A - 4

Resumo de varias informações dos 37 casos de DH analisados neste estudo

cordm	IDA	SEX	TIPHIST	RECDIVA	STAD	SINT	PCS	QT	RTSUPRA	RTINFRA	COMP	DIAGNOST	ULTIMUP	VM	REVISAO	SBVD	DFS
1	06	M	CM	NAO	2	B	PS	40PA/COPP	IF30	NAO	N	00.01.86	05.87	M	EN	7	7
2	12	M	CM	NAO	3	A	PS	20PA/2COP	IF30	IF30	N	00.10.88	09.90	V	CM	23	23
3	10	M	CM	NAO	2	A	PS	20PA	NAO	IF30	N	00.06.88	07.90	V	CM	25	25
4	09	F	DL	NAO	3	A	PS	20PA/2COP	IF30	IF30	N	00.05.88	09.90	V	EN	28	28
5	17	F	CM	04.89	2	B	PS	20PA/2COP	IF30	NAO	N	00.06.88	03.90	V	DL	21	10
6	05	M	CM	NAO	2	A	CS	20PA/2COP	IF40	NAO	N	00.03.88	05.90	V	CM	26	26
7	04	F	CM	PD	3	B	PS	60PA/COMPI	IF25	IF25	N	00.10.86	10.87	M	EN	12	0
8	10	M	CM	NAO	3	A	PS	4MOP/ABVD	IF30	EF30	N	00.04.86	12.89	V	CM	44	44
9	06	M	DL	PD	2	B	CS	20PA/4COP	NAO	IF30	N	00.02.88	05.89	M	EN, DL	15	0
10	07	M	CM	NAO	1	A	PS	20PA	NAO	IF35	N	00.01.88	08.90	V	CM	31	31
11	04	M	CM	NAO	2	A	PS	20PA	IF35	NAO	H	00.02.86	10.90	V	EN, CM	46	46
12	07	M	CM	NAO	3	B	PS	20PA/4COP	IF30	IF30	H	00.01.88	07.90	V	EN, CM	30	30
13	13	M	CM	NAO	4	B	PS	9MOPP	NAO	NAO	H	00.10.80	01.82	M	EN, CM	15	15
14	08	M	CM	09.87	2	A	PS	3MOP	IF35	NAO	N	00.04.86	06.90	V	EN	50	17
15	10	M	DL	NAO	3	B	PS	60PA/COPP	IF25	IF25	N	00.08.87	10.90	V	DL	38	38
16	15	F	CM	NAO	1	A	CS	20PA	IF35	NAO	H	00.03.87	08.90	V	CM	41	41
17	06	F	CM	NAO	3	A	PS	20PA/2COP	IF30	IF30	N	00.07.87	10.90	V	EN, CM	39	39
18	10	M	CM	NAO	2	A	PS	20PA	IF35	NAO	N	00.03.87	07.90	V	CM	40	40
19	15	F	CM	NAO	2	A	PS	20PA	IF30	NAO	N	00.09.86	01.90	V	EN, CM	40	40
20	09	F	CM	NAO	3	A	PS	40PA/COPP	IF30	NAO	N	00.08.86	02.90	V	CM	42	42
21	05	M	CM	12.86	1	A	PS	4MOPP	IF20	NAO	S	00.02.86	09.90	V	CM	55	10
22	08	M	CM	NAO	3	A	PS	8MOP/ABVD	EF20	EF20	N	00.12.85	09.90	V	CM	57	57
23	07	F	CM	NAO	1	A	PS	6MOP/ABVD	IF20	NAO	S	00.05.85	12.89	V	EN, CM	55	55
24	06	F	N	NAO	3	A	PS	11MOP/ABVD	EF20	EF20	N	00.05.85	12.89	V	BACO +	55	55
25	10	F	CM	NAO	3	B	PS	10MOP/ABVD	EF20	NAO	N	00.02.85	08.90	V	EN, CM	66	66
26	05	M	CM	NAO	2	B	PS	3MOP+2ABVD	NAO	EF16	S	00.02.82	03.86	M	EN	49	49
27	14	M	CM	11.90	3	B	PS	6MOP/ABVD	EF21	EF22	H	00.02.83	11.90	V	EN	93	93
28	01	M	CM	NAO	3	A	PS	6MOP/ABVD	EF16	EF20	N	00.02.82	01.90	V	CM	95	95
29	05	M	CM	NAO	2	A	PS	6MOPP	EF36	EF36	N	00.09.81	03.89	V	CM	90	90
30	05	F	CM	NAO	1	B	PS	4MOPP	IF15	NAO	N	00.11.80	06.89	V	CM	103	103
31	05	M	CM	NAO	1	B	PS	4MOPP	IF18	NAO	N	00.01.81	11.90	V	EN, CM	106	106
32	12	M	PL	NAO	3	B	PS	6MOP	EF25	EF27	H	Y0.09.79	09.90	V	EN	122	122
33	07	M	CM	NAO	3	B	PS	6MOP	EF20	EF20	N	00.04.80	01.90	V	EN	117	117
34	07	F	CM	NAO	1	B	PS	NAO	EF38	NAO	N	00.07.79	02.89	V	EN	115	115
35	04	M	CM	NAO	1	A	PS	NAO	EF40	EF36	S	00.09.78	06.89	V	CM	129	129
36	12	M	DL	PD	4	B	PS	3MOPPBCV16	EF25	EF20	N	00.01.86	12.88	M	DL	35	0
37	09	M	EN	FDLMA	3	B	CS	9MOPABVD	EF20	EF20	S	00.04.84	09.86	M	EN	25	0

NOTA: Ver Lista de Abreviaturas no fim da Tabela 6

T A B E L A 5

Resumo dos 11 casos que apresentaram alguma falha de tratamento (progressão de doença ou recidiva).

Record#	NUMERO	IDA	SEX	TIPHIST	REVISAO	STAD	SINT	PCS	QT	RTSUPRA	RTINFRA	COMP	REC DIVA	VM	SBVD	DFS	OBSRVACAO
1	01	06	M	CM	EN	2	B	PS	40PA/COPP	IF30	NAO	N	NAO	M	7	7	SEPSIS EM RC
2	05	17	F	CM	DL	2	B	PS	20PA/2COP	IF30	NAO	N	04.89	V	21	10	TIO ESPIRITU
3	07	04	F	CM	EN	3	B	PS	60PA/COMPI	IF25	IF25	N	PD	M	12	0	FD PULMAO
4	09	06	M	DL	EN, DL	2	B	CS	20PA/4COP	NAO	IF30	N	PD	M	15	0	PD SOB RT
5	13	13	M	CM	EN, CM	4	B	PS	9MOPP	NAO	NAO	H	NAO	M	15	15	SEPSIS EM RC
6	14	08	M	CM	EN	2	A	PS	3MOP	IF35	NAO	N	09.87	V	50	17	
7	21	05	M	CM	CM	1	A	PS	4MOPP	IF20	NAO	S	12.86	V	55	10	RUBEOLA
8	26	05	M	CM	EN	2	B	PS	3MOP+2ABVD	NAO	EF16	S	NAO	M	49	49	LMA
9	27	14	M	CM	EN	3	B	PS	6MOP/ABVD	EF21	EF22	S	11.90	V	93	93	
10	36	12	M	DL	DL	4	B	PS	3MOPP8CV16	EF25	EF20	N	PD	M	35	0	
11	37	09	M	EN	EN	3	B	CS	9MOPABVD	EF20	EF20	S	PD	M	25	0	PD + LMA

T A B E L A 6

Resumo dos 11 casos que tiveram algum tipo de complicações (herpes zoster, LMA, meningite, etc...)

Record#	NUMERO	IDA	SEX	STAD	SINT	TIPHIST	REVISAO	PCS	QT	RTSUPRA	RTINFRA	COMP	REC DIVA	VM	SBVD	DFS	OBSRVACAO
1	11	04	M	2	A	CM	EN, CM	PS	20PA	IF35	NAO	H	NAO	V	46	46	VALV MITRAL
2	12	07	M	3	B	CM	EN, CM	PS	20PA4COP	IF30	IF30	H	NAO	V	30	30	SO HERPES
3	13	13	M	4	B	CM	EN, CM	PS	9MOPP	NAO	NAO	H	NAO	M	15	15	RC SEPSIS
4	16	15	F	1	A	CM	CM	CS	20PA	IF35	NAO	H	NAO	V	41	41	SO HERPES
5	21	05	M	1	A	CM	CM	PS	4MOPP	IF20	NAO	S	12.86	V	55	10	RUBEOLA
6	23	07	F	1	A	CM	EN, CM	PS	6MOP/ABVD	IF20	NAO	S	NAO	V	55	55	MENINGITE
7	26	05	M	2	B	CM	EN	PS	3MOP+2ABVD	NAO	EF16	S	NAO	M	49	49	LMA
8	27	14	M	3	B	CM	EN	PS	6MOP/ABVD	EF21	EF22	H	11.90	V	93	93	SO HERPES
9	32	12	M	3	B	PL	EN	PS	6MOP	EF25	EF27	H	NAO	V	122	122	SDME NEFROTI
10	35	04	M	1	A	CM	CM	PS	NAO	EF40	EF36	S	NAO	V	129	129	DEF MUSC ESQ
11	37	09	M	3	B	EN	EN	CS	9MOPABVD	EF20	EF20	S	PD	M	25	0	LMA 06.86

ABREVIATURAS: número= número do caso; ida= idade; sex= sexo; tiphist= histologia inicial; stad= estágio; sint= sintomas A ou B; PCS= estágio clínico ou patológico; qt= quimioterapia; rtsupra e rtinfra= radioterapia supra ou infradiafragmática; comp= complicação (sim ou não e H= Herpes); recdiva (pd=progressão de doença, lma= leucemia mielóide aguda); vm= vivo ou morto; revisão (EN=esclerose nodular; CM= celularidade mista; DL= depleção linfocitária; sbvd= tempo (meses) de sobrevida global; dfs= tempo (meses) de sobrevida livre de doença. Ver Lista de Abreviaturas na última página.

XI - ABREVIATURAS

<i>ABREVIATURA</i>	<i>SIGNIFICADO</i>
ABVD	Esquema de QT (Tabela 2)
CM	Celularidade Mista
COMP	Esquema de QT (Tabela 2)
CT	Tomografia computadorizada
DFS	Sobrevida Livre de Doença
DH	Doença de Hodgkin
DL	Depleção Linfocitária
EF	"Extended field" (campo extenso de RT)
EN	Esclerose Nodular
Gy	Gray (1 Gy = 100 rads = 100 cGy)
IF	"Involved field" (campo envolvido de RT)
LMA	Leucemia mieloide aguda
MOPP	Esquema de QT (Tabela 2)
OPPA	Esquema de QT ((Tabela 2)
PL	Predominância Linfocitária
QT	Quimioterapia
RC	Remissão completa
RT	Radioterapia
SV	Sobrevida global

XII - B R E V E C U R R I C U L U M V I T A E

Nome: Sergio Luiz Campos de Oliveira Faria

Nascimento: 11. Março. 1952, em São Paulo-SP

Cursos primário, secundário, científico e superior em São Paulo - SP

Curso de Medicina: Faculdade Medicina USP (Tradicional) após aprovação em concurso vestibular em 1969.

Duração do Curso de Medicina: 1970 a 1975

Residência em Oncologia/ Radioterapia no Hospital das Clínicas da USP de 1977 a jun/1979

Fellowship Universidade de STANFORD, na California, USA, como bolsista do CNPq, anos 1979 e 1980, no Dept Radiation Oncology and Radiobiology, após aprovação do ECFMG -Educational Commission for Foreign Medical Graduates

Outras bolsas internacionais obtidas pela UICC - União Internacional Contra o Câncer:

- a) Hospital M.D. Anderson, Texas ,USA em 1984(duração 1 mês) ;
- b) Institut Gustave Roussy, Villejuif, FRANÇA em 1982(duração 1 mês) ;
- c) Stanford University Hospital, Palo Alto, USA em 1988 (duração 1 mês).

Publicações ligadas ao tema Linfomas Malignos:

- Faria SL, Camargo SS. Apoio emocional a pacientes com doença de Hodgkin. Rev Bras Cancerol 31:157-160, 1985
- Faria SL, Murtinho RM, Baraldi HE. Herpes Zoster em pacientes com doença de Hodgkin. Radiol Bras 21:123-126, 1988
- Faria SL, Murtinho RM. Doença de Hodgkin: resultados de tratamento de 61 pacientes. Rev Bras Cancerol 32:95-100, 1986
- Faria SL, Alexandre AC, Chiminazzo Jr H. Irradiação de grandes campos abdominais com fótons de alta energia. Radiol Bras 17:140-145, 1984
- Faria SL, Chiminazo Jr H, Schlupp WR, da Cunha LSM. Considerações sobre a radioterapia na doença de Hodgkin. Radiol Bras 19:209-213, 1986
- Faria SL, Alvarenga M, Prando A, Telis CT, Oliveira Fo J, Chiminazzo Jr H. Linfomas não Hodgkin em adultos- revisão crítica dos pacientes tratados no Centro de Oncologia Campinas. Rev Ass Med Bras 30:85-90, 1984
- Faria SL. Resultados em tratamentos de câncer: algumas definições. Radiol Bras 24:55-60, 1991