



ARTIGO ORIGINAL

Linfoma de Hodgkin na infância: experiência de 16 anos em uma única instituição

Hodgkin's Disease in childhood: a sixteen year experience in a single institution

Benigna M. Oliveira¹, Marcos B. Viana², Keyla C.C.M.S. Cunha³

Resumo

Objetivo: Relatar a experiência do Hospital das Clínicas da UFMG no tratamento do linfoma de Hodgkin na infância.

Métodos: Foram estudadas retrospectivamente 31 crianças portadoras de linfoma de Hodgkin acompanhadas no período de 1983 a 1999. Quinze crianças foram tratadas pelo protocolo HD-85, baseado em estudos do grupo alemão-austriaco. As demais receberam tratamentos diversos.

Resultados: A idade ao diagnóstico variou de 3 a 15 anos (mediana de 9 anos). Vinte e oito pacientes eram do sexo masculino. O tempo de seguimento variou de 2 meses a 16 anos (mediana de 3 anos e 7 meses). O tipo histológico predominante foi celularidade mista (61%). A maioria das crianças apresentava estadiamento avançado ao diagnóstico (estádios III e IV: 58%). Foram submetidos à laparotomia para estadiamento 61% dos pacientes. Não foi observada redução no número de laparotomias após a padronização do tratamento com o protocolo HD-85 em 1994. Infecções pelos vírus herpes simples e herpes zoster foram as complicações mais frequentes. A probabilidade estimada de sobrevida livre de eventos (SLE) aos 5 anos foi de 55,6%±11,7%. A sobrevida global foi de 96,5%±3,5%. Não foi observada diferença na SLE dos pacientes tratados pelo protocolo HD-85 e dos demais pacientes.

Conclusões: Os resultados mostraram uma SLE inferior aos dados da literatura. A distribuição dos subtipos histológicos, a idade e o estadiamento avançado ao diagnóstico são semelhantes aos relatos de outros países em desenvolvimento e não explicam completamente os resultados. É necessário maior tempo de seguimento para verificar como a padronização do tratamento influenciará a evolução dos pacientes.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(4): 281-286: Linfoma de Hodgkin, estadiamento, sobrevida, tumores, neoplasias, quimioterapia.

Introdução

Nos últimos trinta anos, houve uma melhora significativa no prognóstico dos pacientes portadores de linfoma de Hodgkin¹. Esse avanço deve-se ao uso de esquemas com-

Abstract

Objectives: To report the experience in the treatment of Hodgkin's lymphoma in children at Hospital das Clínicas, UFMG, Brazil.

Methods: 31 children with Hodgkin's lymphoma were retrospectively followed up from 1983 to 1999. Fifteen children were treated according to HD-85, a protocol based on German-Austrian studies; the 16 remaining children were treated otherwise.

Results: The age at diagnosis varied from 3 to 15 years (median 9 years). There were 28 male patients. The follow-up period ranged from 2 months to 16 years (median 3 years and 7 months). Mixed cellularity was the predominant (61%) histological subtype; 58% had advanced disease (stages III or IV) at diagnosis. Staging abdominal surgery was necessary in 61%. No reduction in the frequency of staging surgeries was observed after starting standardized HD-85 protocol in 1994. Herpes simplex and zoster infections were the most common complications. The estimated probability of disease-free survival (DFS) was 55.6%±11.7% at 5 years. Overall survival probability was 96.5%±3.5%. No difference in DFS was apparent between children treated with HD-85 and those treated otherwise.

Conclusions: The overall results in DFS are worse than those reported in the literature. The predominance of mixed cellularity subtype, and early age and advanced disease at diagnosis are commonly reported in developing countries and do not fully explain the observed results. A longer follow-up is necessary to evaluate the influence of treatment standardization on the outcome of these children.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(4): 281-286: Hodgkin's lymphoma, staging, survival, tumor, neoplasia, chemotherapy.

binados de quimioterapia associada ou não à radioterapia^{2,3}. A probabilidade de sobrevida livre de doença aos cinco anos de observação é de aproximadamente 90% para crianças e adolescentes com doença localizada e de 75% para aqueles com doença disseminada⁴.

No entanto, a maioria desses dados são provenientes de países desenvolvidos. Estudos epidemiológicos têm demonstrado diferenças nas características da doença em

1. Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG, Mestre em Pediatria.

2. Professor Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG, Doutor em Pediatria.

3. Hematologista do Hospital das Clínicas da UFMG.

países em desenvolvimento. Nestes países, a frequência do subtipo histológico celularidade mista suplanta os demais tipos, vindo a seguir o padrão de esclerose nodular, histologia mais comum nos países desenvolvidos^{5,6}. A frequência de estádios mais avançados da doença é também elevada, influenciando desfavoravelmente o seu prognóstico⁶.

A comunicação de resultados de estudos feitos no Brasil é escassa^{7,8}. Por isso, esse estudo teve como objetivo relatar 31 casos de linfoma de Hodgkin diagnosticados e tratados no período de 1983 a 1999 em um hospital universitário de Belo Horizonte, Brasil.

População e Métodos

Foram incluídas no estudo as crianças portadoras de linfoma de Hodgkin que receberam tratamento no Hospital das Clínicas da UFMG no período de 1983 a 1999. O estudo foi retrospectivo e foram analisados os seguintes dados obtidos através dos prontuários médicos e laudos anatômopatológicos: idade, sexo, tempo de seguimento, estadiamento, subtipos histológicos, esquema terapêutico, resposta ao tratamento (recidiva, óbito ou remissão) e complicações.

O estadiamento foi realizado de acordo com o sistema Ann Arbor⁹. Os procedimentos utilizados para o estadiamento foram história clínica, exame físico, radiografia de tórax, ultrassom abdominal, tomografia de tórax e abdome, biópsia de crista ilíaca e biópsia hepática nos pacientes submetidos a estadiamento cirúrgico. A linfangiografia não foi utilizada. No período de 1983 a 1994, não havia padronização do tratamento, e o estadiamento cirúrgico, incluindo laparotomia e esplenectomia, era indicado para a maioria dos pacientes. A partir de 1994, foi adotado protocolo de tratamento baseado em estudo alemão-austríaco (HD-85) que previa realização de laparotomia apenas nos pacientes com alterações na tomografia ou ultrassom abdominal e/ou com sinais sugestivos de doença mediastinal¹⁰.

Os esquemas terapêuticos utilizados no período anterior a 1994 foram os seguintes: 1) doxorubicina, bleomicina, vimblastina, DTIC (esquema ABVD); 2) mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazona e prednisona (MOPP); 3) MOPP e radioterapia; 4) radioterapia; 5) vimblastina, etoposídeo, clorambucil prednisona (VELP) alternando com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, DTIC, prednisona (CHODP); 6) VELP/CHODP e radioterapia; 7) vincristina, prednisona, procarbazona e doxorubicina (OPPA). Os pacientes tratados pelo protocolo HD-85 receberam esquemas combinados de quimioterapia e radioterapia de acordo com o estadiamento: a) estádios I e II A – dois ciclos de OPPA (vincristina, procarbazona, prednisona, doxorubicina), seguidos de radioterapia em campos envolvidos, dose total de 35 Gy; b) estádios II B e III A – dois ciclos de OPPA e dois ciclos de COMP (ciclofosfamida, vincristina, metotrexato, prednisona), seguidos de radioterapia em campos envolvidos, dose total de 30 Gy; c) estádios III B e IV – 2 ciclos de OPPA e 4 ciclos de COMP, seguidos de radioterapia em campos envolvidos, dose total de 25 Gy.

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a sobrevida global e a sobrevida livre de eventos¹¹. Foram considerados como eventos óbito ou recidiva da doença. Foram censurados na data da análise dos resultados os pacientes que não sofreram qualquer evento e os que interromperam o seguimento, mas dos quais foram obtidas informações seguras através de contatos com familiares. Quando isso não foi possível (três casos), a censura ocorreu na data da última consulta, antes da interrupção do seguimento. O teste de logrank foi utilizado para comparação entre as curvas de sobrevida. A possível associação entre variáveis foi avaliada pelo teste do qui-quadrado. Realizou-se o teste exato de Fisher, quando uma das células contingenciais apresentava um valor esperado menor que cinco. Adotou-se como estatisticamente significativo o valor de $p < 0,05$.

Como o estudo foi retrospectivo, o consentimento informado foi solicitado apenas aos pais das crianças que abandonaram o tratamento, no momento do contato para atualização dos dados.

Resultados

No período de 1983 a 1999, foram tratadas no Hospital das Clínicas da UFMG 31 crianças portadoras de linfoma de Hodgkin. Vinte e oito crianças eram do sexo masculino e três do sexo feminino, numa proporção de 9:1. A idade ao diagnóstico variou de três anos e três meses a 15 anos e sete meses (mediana de nove anos). O tempo de seguimento variou de dois meses a 16 anos (mediana de três anos e sete meses).

A apresentação inicial da doença observada com maior frequência foram a linfadenomegalia cervical isolada (11 casos / 35,5%) e o acometimento ganglionar em múltiplas regiões (11 casos / 35,5%).

De acordo com a histologia, 19 pacientes foram classificados como celularidade mista. Seis como predomínio linfocitário, cinco como esclerose nodular, um como depleção linfocitária e em um caso não foi obtido esse dado.

Os dados referentes ao estadiamento no momento do diagnóstico estão resumidos na Tabela 1. Quinze pacientes foram classificados como estágio III. Destes, doze apresentavam pelo menos um dos três sinais de acometimento sistêmico: febre, sudorese noturna ou perda de peso.

Quinze crianças foram tratadas pelo protocolo HD-85. Cinco receberam o esquema VELP/CHODP seguido de radioterapia, seis, apenas o esquema VELP/CHODP, uma foi tratada com ABVD, uma com MOPP, uma com MOPP e radioterapia, uma com radioterapia e uma recebeu o esquema OPPA.

No grupo de 31 pacientes, 19 foram submetidos à laparotomia para estadiamento; destes, sete foram esplenectomizados. No grupo tratado a partir de 1994, dez pacientes foram submetidos à laparotomia e destes quatro

Tabela 1 - Distribuição dos 31 pacientes com linfoma de Hodgkin de acordo com o estadiamento ao diagnóstico pelo sistema Ann Arbor⁹

	Sinais de acometimento sistêmico			Total
	A	B	Desconhecido	
Estádio				
I	4	0	0	4
II	7	1	0	8
III	3	12	0	15
IV	1	2	0	3
Desconhecido	1	1		
Total	15	15	1	31

foram esplenectomizados. Mesmo com indicação para laparotomia, um paciente desse grupo não foi submetido ao estadiamento cirúrgico, devido à presença de grande massa mediastinal, o que dificultava o procedimento. Comparando-se os pacientes tratados pelo protocolo HD-85 com os demais pacientes, não foi observada diferença estatisticamente significativa na frequência de laparotomias ($p=0,7$), assim como na frequência de esplenectomias realizadas ($p=1$). Os dados referentes ao estadiamento cirúrgico estão representados na Tabela 2.

Foram observados nove casos de perda de seguimento contínuo, três durante o tratamento (um do protocolo HD-85) e seis após o seu término (um do protocolo HD-85). Destes seis, dois já haviam apresentado uma recidiva e interromperam o seguimento após o segundo tratamento. Conforme informações obtidas através dos familiares, uma das crianças permanecia viva e assintomática após a segunda remissão. O segundo apresentou uma segunda recaída cinco anos após a primeira, estando, atualmente, vivo e em remissão. Outros dois também permaneciam vivos em primeira remissão. Não foram obtidas informações de duas das seis crianças que interromperam o seguimento após o término do primeiro tratamento. Dos três pacientes que

Tabela 2 - Distribuição dos 31 pacientes portadores de linfoma de Hodgkin conforme a realização de procedimentos para estadiamento cirúrgico

Estadiamento cirúrgico	Protocolo HD 85 (n = 15)	Outros tratamentos (n = 16)	p
Laparotomia			
Sim	10	9	0,7
Não	5	6	
Sem informação	1		
Esplenectomia			
Sim	4	3	1,0
Não	6	5	
Sem informação	1		

interromperam o seguimento durante o tratamento, um apresentou recaída da doença e permanece vivo e assintomático, conforme informação de familiares. A segunda criança, embora em remissão quando retornou para consulta, foi o único paciente da casuística que faleceu. Não foram obtidas informações sobre o terceiro paciente.

As principais complicações apresentadas pelos pacientes foram infecções pelos vírus herpes simples e herpes zoster. Os dados referentes às complicações estão resumidos na Tabela 3. Conforme acima citado, apenas um paciente evoluiu para o óbito, causado por meningite criptocócica.

A probabilidade estimada de sobrevida livre de eventos para todo o grupo aos 5 anos foi de $56,5\% \pm 11,7\%$. A curva atuarial da sobrevida livre de eventos encontra-se representada na Figura 1. Não foi observada diferença estatisticamente significativa na sobrevida livre de eventos para os pacientes tratados pelo protocolo HD-85 e para os demais pacientes ($p=0,4$). Também não houve diferença na sobrevida quando os pacientes foram agrupados de acordo com o estadiamento ao diagnóstico ($p=0,4$).

A sobrevida global foi de $96,5\% \pm 3,3\%$ aos 5 e aos 10 anos. A curva da sobrevida global encontra-se também representada na Figura 1.

Tabela 3 - Complicações apresentadas durante o tratamento por 16 pacientes* portadores de linfoma de Hodgkin

Complicações	Número de episódios (n = 17)
Herpes simples	8
Herpes zoster	3
Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>	2*
Parotidite	1
Varicela	1
Candidíase sistêmica	1
Meningite criptocócica	1

* Um mesmo paciente apresentou dois episódios de pneumonia com diagnóstico clínico e radiológico sugestivo de pneumocistose

Discussão

O linfoma de Hodgkin é raro em crianças com idade abaixo de cinco anos, sendo mais freqüente nos adolescentes e pré adolescentes. A literatura demonstra que nos países desenvolvidos o pico de incidência da doença ocorre mais tardiamente do que nos países em desenvolvimento, onde o pico parece situar-se entre 5 e 9 anos de idade^{2,5,6,12}. Neste estudo a mediana da idade ao diagnóstico foi de nove anos, dado semelhante aos de outros autores brasileiros^{7,8}.

O linfoma de Hodgkin é mais comum em crianças do sexo masculino^{13,14}. A relação da incidência no sexo masculino e feminino é mais elevada nas crianças menores de 10 anos⁸. Esse predomínio foi observado nesta casuística,

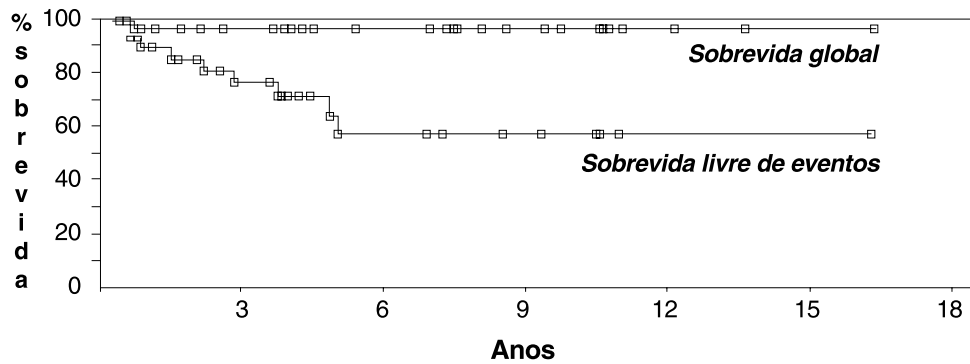


Figura 1 - Curvas atuariais de sobrevida livre de eventos e de sobrevida global em 31 pacientes portadores de linfoma de Hodgkin

em que a relação foi de nove casos em pacientes do sexo masculino para um caso no sexo feminino.

Nesse estudo, de forma semelhante ao que ocorre em países subdesenvolvidos, a freqüência do tipo histológico celularidade mista suplanta a dos demais tipos^{5,6}. Em países desenvolvidos, o padrão histológico predominante é o de esclerose nodular.¹

O predomínio de pacientes no estágio III (15/31) e com sinais de acometimento sistêmico (15/31) foi semelhante ao observado em outros países pobres. Isso tem sido atribuído às precárias condições do sistema de saúde aliadas a um baixo nível socioeconômico-cultural da população dessas áreas, o que contribuiu para um diagnóstico tardio^{6,14}.

Mais de 60% dos pacientes foram submetidos a estadiamento cirúrgico. O uso da laparotomia para estadiamento em crianças com linfoma de Hodgkin continua sendo um procedimento controverso. Embora haja ainda defensores da esplenectomia durante o estadiamento da doença, percebe-se uma tendência clara para evitá-la nos dados de literatura mais recente⁴. Existem vantagens e desvantagens na realização do estadiamento cirúrgico. A ausência de laparotomia poupa as crianças dos riscos de uma cirurgia, e a manutenção do baço reduz de forma significativa a freqüência de infecções por germes encapsulados e parece reduzir a freqüência de leucemia secundária. Essa aparente vantagem é contestada por trabalho recente que incluiu 694 pacientes com menos de 21 anos tratados em uma única instituição e acompanhados por um a 32 anos¹⁵. Estadiamentos com laparotomia e esplenectomia dão maior segurança para a utilização mais intensiva de radioterapia ou quimioterapia exclusivas; estadiamentos com base clínico-radiológica exigem ambas as modalidades de tratamento que, entretanto, podem ter sua intensidade diminuída. A inclusão da quimioterapia garante que focos insuspeitos da doença sejam eliminados por drogas sistêmicas⁴.

O grupo cooperativo alemão-austriaco, a partir de dados obtidos com o estudo DAL-HD-78, idealizou e aplicou

com sucesso um algoritmo para ajudar na decisão de realizar ou não esplenectomia. Em cerca de dois terços dos casos ela poderia ser evitada, não havendo qualquer perda na eficácia do protocolo de tratamento empregado¹⁶. No protocolo de 1985 foi estabelecido um novo algoritmo, que, pelas previsões do estudo, reduziria em 50% a necessidade de laparotomia exploradora sem prejuízo do resultado final. Nos estudos HD-85, HD-87 e HD-90, o estadiamento foi realizado de acordo com esse programa seletivo de laparotomia^{3,17}. O protocolo adotado no Hospital das Clínicas, a partir de 1994, teve como modelo o protocolo alemão HD-85, utilizava tratamento combinado (quimioterapia e radioterapia) e previa, também, uma redução de 50% na necessidade de laparotomia exploradora. No entanto, não foi observada redução no número de laparotomias após sua implantação. O grande número de pacientes diagnosticados em estádios avançados da doença provavelmente contribuiu para que o procedimento ainda fosse realizado com grande freqüência.

A probabilidade de sobrevida livre de eventos de $56,5\% \pm 11,7\%$ aos 5 e 10 anos de observação é inferior aos resultados de protocolos modernos de países desenvolvidos, onde a sobrevida livre de eventos para todos os estádios é superior a 90% em vários deles^{1,4,18}. Os resultados com dez anos de evolução, parâmetro mais adequado para uma doença de evolução arrastada e na qual podem ser observadas recidivas tardias ou neoplasias secundárias, situam-se em patamares superiores a 80% de sobrevida para todos os estádios em conjunto nesses países. O grupo alemão-austriaco, por exemplo, relatou uma probabilidade de 95% após treze anos de observação³. Os resultados em países em desenvolvimento têm igualmente melhorado nos últimos anos. Usando apenas quimioterapia e estadiamento clínico-imagiológico, sem laparotomia ou esplenectomia, autores de Costa Rica relataram sobrevida de 100% aos 10 anos (90% de sobrevida livre de recaídas) para as crianças com estádios I a IIIA (n=62) e sobrevida de 81% (60% de

sobrevida livre de recaídas) nos estádios IIIB e IV (n=24)¹². Autores argentinos, usando quimioterapia exclusiva no grupo de prognóstico favorável e terapia combinada no grupo de prognóstico intermediário e desfavorável, obtiveram sobrevida global de 87% e sobrevida livre de doença de 81% para toda a casuística composta de 114 crianças². No entanto, alguns países em desenvolvimento ainda apresentam resultados inferiores aos obtidos em países desenvolvidos, mesmo com uso de protocolos de tratamento semelhantes. O Centro Infantil Boldrini, de Campinas, apresentou os resultados do tratamento de 37 crianças com linfoma de Hodgkin acompanhadas no período de 1978 a 1988. Dezoito crianças encontravam-se nos estádios III e IV e 46% (17/37) apresentavam um ou mais sinais de acometimento sistêmico. Dezessete crianças foram tratadas com esquema de tratamento semelhante ao protocolo alemão-austriaco HD-85. Trinta e três crianças foram submetidas a estadiamento cirúrgico, três não apresentaram indicação de acordo com o protocolo alemão-austriaco e uma apresentava risco cirúrgico elevado devido à presença de grande massa abdominal. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 81 meses. A sobrevida global aos 5 anos para todo o grupo foi de 78%, e a sobrevida livre de eventos foi de 79% para as 33 crianças que atingiram a remissão completa. Os autores concluíram que os baixos índices de sobrevida, a presença de grande número de pacientes com acometimento sistêmico e doença progressiva poderiam ser explicados por um caráter mais agressivo da doença em nosso meio⁷. Estudo sul-africano também apresentou resultados desfavoráveis atribuídos às dificuldades socioeconômicas daquele país. Foram acompanhadas 39 crianças, brancas e negras. Cerca de 50% dos pacientes apresentavam sinais de acometimento sistêmico, a maioria das crianças negras apresentava a doença em estágio avançado ao diagnóstico. Entretanto, a maior parte das crianças brancas apresentava a doença em estádios iniciais (I e II). A probabilidade de sobrevida aos 10 anos foi de 85% para os estádios I e II, e, para os estádios III e IV da doença, 82% e 48% aos 5 e 10 anos respectivamente⁶.

As complicações mais freqüentes foram as infecções causadas pelos vírus herpes simples e varicela-zoster. Esse dado é semelhante ao de outros estudos^{6,7}. Aproximadamente 35% das crianças portadoras de linfoma de Hodgkin apresentam infecções causadas pelo vírus varicela-zoster, e sua freqüência está diretamente relacionada com a intensidade do tratamento. O uso adequado de medicamentos antivirais tem reduzido a gravidade e a morbidade dessas infecções. Não foram observados óbitos decorrentes de infecções por germes encapsulados nos pacientes esplenectomizados. O emprego rotineiro de antibioticoterapia profilática contribuiu para esse resultado favorável.

O aparecimento de neoplasias secundárias é a complicação tardia mais grave nos pacientes com linfoma de Hodgkin que sobrevivem ao tratamento. A leucemia mieloide aguda e a síndrome mielodisplásica são as neoplasias secundárias mais freqüentes nesses pacientes e geralmente

ocorrem nos primeiros dez anos após o diagnóstico de linfoma de Hodgkin. Os tumores sólidos também aparecem como neoplasias secundárias importantes, porém a sua manifestação é mais tardia, podendo haver um tempo de latência de 20 anos ou mais⁴. As crianças do sexo feminino e as mulheres jovens, principalmente as que foram submetidas à irradiação antes dos 30 anos de idade, apresentam maior risco de desenvolverem carcinoma de mama secundário^{4,14}. Nessa casuística não houve diagnóstico de neoplasias secundárias durante o período de observação. Porém, para avaliação mais adequada de complicações tardias seria necessário um tempo de seguimento mais prolongado.

Após 16 anos de acompanhamento, a sobrevida dos pacientes portadores de linfoma de Hodgkin tratados no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG está aquém dos resultados encontrados na literatura.¹⁸ O diagnóstico tardio com estadiamento avançado, a presença de sinais de acometimento sistêmico e o tipo histológico celularidade mista são achados classicamente associados a pior prognóstico da doença. O predomínio dessas características nos pacientes deste estudo pode ter contribuído para sua evolução desfavorável e está de acordo com outros trabalhos citados. A não padronização do tratamento no período anterior a 1994 também pode ser implicada. No entanto, quando comparamos os pacientes tratados naquele período com aqueles tratados pelo protocolo HD-85, essa hipótese não foi confirmada. É necessário maior tempo de seguimento deste último grupo para verificar se a padronização do tratamento influenciará a evolução dos pacientes.

Agradecimentos

Aos colegas dos Serviços de Hematologia e Cirurgia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG que prestaram assistência aos pacientes deste estudo.

Referências bibliográficas

1. Kennedy BJ, Fremgen AM, Menck RR. The national cancer data base report on Hodgkin's disease for 1985-1989 and 1990-1994. *Cancer* 1998; 83:1041-7.
2. Sackmann-Muriel F, Zubizarreta P, Gallo G, Scopinaro M, Alderete D, Alfaro E, Casak S, Chantada G, Felice MS, Quinteros R. Hodgkin Disease in Children: Results of a prospective randomized trial in a single institution in Argentina. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 544-52.
3. Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: The experience of the German-Austrian study group since 1978. *Ann Oncol* 1996; 7:S67-S72.
4. Raney RB. Hodgkin's disease in childhood: a review. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19:502-9.
5. Buyukpamuku M, Athan L, Caglar M, Kutluk T, Akyuz C, Hazar V. Hodgkin's disease in Turkish children: clinical characteristics and treatment results of 210 patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16:119-29.

6. Hesselting PB, Wessels G, Van Jaarsveld D, Van Riet FA. Hodgkin's disease in children in South Africa: epidemiological characteristics, morbidity and long term outcome. *Ann Trop Paediatr* 1997; 17: 367-73.
7. Faria SL, Vassalo J, Cosset JM, Brandalise SR. Childhood Hodgkin's Disease in Campinas, Brazil. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26: 11-3.
8. Bittencourt AL, Mendonça N, Carvalho EG, Bittencourt ARL, Nunes CAS. Doença de Hodgkin infantil na Bahia, Brasil. Avaliação de 43 casos. *J pediatr. (Rio J.)* 1987; 62:187-91.
9. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging. *Cancer Res* 1971; 31:1860-1.
10. Schellong G, Bramswig JH, Schwarze EW, Wannemacher M. An approach to reduce treatment and invasive staging in childhood Hodgkin's disease: the sequence of German DAL multicenter studies. *Bull Cancer (Paris)* 1988; 75:41-60.
11. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J AM Stat Assoc* 1958; 53:457-81.
12. Lobo-Sanahuja F, García I, Barrantes JC, Barrantes M, Gonzáles M, Jiménez R. Pediatric Hodgkin's Disease in Costa Rica: Twelve years' experience of primary treatment by chemotherapy alone, without staging laparotomy. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22:398-40.
13. Stiller CA. What causes Hodgkin's disease in children? *Eur J Cancer* 1998; 34:523-28.
14. Ribeiro KCB, Camargo B, Torloni H. ed. Registro Hospitalar de Cancer Pediátrico 1988 & 1994. [Monografias do Registro Hospitalar do Câncer, 2] São Paulo: Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A.C. Camargo; 1999.
15. Wolden SL, Lamborn KR, Cleary SF, Tate DJ, Donaldson SS. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998; 16: 536:44.
16. Schellong G, Waukbe-Landwehr A, Langermann H, Riehm H, Bramswig J, Ritter J. Prediction of splenic involvement in children with Hodgkin's disease. Significance of clinical and intraoperative findings. A retrospective statistical analysis of 154 patients in the german therapy study DAL-HD-78. *Cancer* 1986; 57:2049-56.
17. Nitschke R. Hodgkin'S disease in childhood: a review by R. Beverly Raney, M.D. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 362-3 [letter]
18. Hudson MM, Donaldson SS. Treatment of Pediatric Hodgkin's Lymphoma. *Semin Hematol* 1999; 36:313-23.

Endereço para correspondência:

Dra. Benigna Maria de Oliveira

Faculdade de Medicina – Departamento de Pediatria

Av. Alfredo Balena, 190 – Bairro Santa Efigênia

30130-100 – Belo Horizonte – MG

Tel/Fax: 31-248 9770 – E-mail: benigna@uol.com.br