

LINFOMAS NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Lymphomas in Childhood and Adolescence

I. LINFOMAS NÃO-HODGKIN (LNH)

1. INTRODUÇÃO

Os LNH da criança e do adolescente são um grupo heterogêneo de doenças que refletem os diferentes estágios de maturação das células linfóides B e T das quais se originam.

O Protocolo LNH-88, elaborado e utilizado no INCA até 1998, conseguiu reproduzir alguns resultados da literatura.

Nos estádios avançados, a quimioterapia (QT) intensiva associada à profilaxia da invasão do Sistema Nervoso Central (SNC) tem melhorado o prognóstico e elevado a sobrevida a até 90%.

A sobrevida livre de evento (SLE) de 86,7% nos estágios I e II e de 64,3% nos estágios III e IV por nós observada é comparável aos resultados publicados por Toogood e col. Resultados de protocolos de curta duração com altas doses de metotrexato (MTX) e citarabina (ARA C) mostram SLE igual ou maior, porém com elevada toxicidade. Em nosso estudo, observou-se toxicidade moderada, só tendo sido observados dois óbitos (3,5%) em 56 casos tratados relacionados a complicações da terapia. Entretanto, a falha em induzir remissão em 20% dos pacientes justificou a necessidade de intensificação do tratamento.

Murphy, analisando os resultados separadamente, relatou sobrevida livre de eventos (SLE) de 81% em pacientes com estágio III e de 20% para estágio IV com tratamento que incluía altas doses fracionadas de ciclofosfamida (CTX), doxorubicina (Doxo ou ADM), vincristina (VCR) em alternância com MTX, na dose de 1g/m² e dose escalonada de ARA C.

No INCA, o tratamento atual (Protocolo LNH CR 98) está baseado no esquema de

tratamento do grupo europeu BFM-90 com algumas modificações: no Grupo Risco 3, a dose de Methotrexate foi reduzida de 5 g/m² para 2 g/m² e, ainda nesse grupo, foram incluídos os pacientes em estágio IV e com Desidrogenase Láctica (DHL) elevada em mais do que duas vezes o seu valor normal.

2. EXAMES DE AVALIAÇÃO

2.1. CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

- Biópsia “a céu aberto” do tumor mais acessível, para Hematoxilina-eosina (HE) e Imunohistoquímica.
- Aspiração percutânea com agulha fina do linfonodo para citologia e imunofenotipagem.
- Citopatologia com Imunofenotipagem de líquido pleural ou peritoneal - Em casos de apresentação inicial com derrame pleural ou ascite.
- Aspirado de medula óssea: mielograma e, caso este mostre infiltração, exame de imunofenotipagem.

2.2. CONDIÇÕES CLÍNICAS DO DOENTE

- História e exame físico.
- Hemograma com plaquetometria, dosagem de eletrólitos (sódio, cloretos, potássio, cálcio, fósforo e magnésio), glicose, uréia, creatinina, ácido úrico, bilirrubinas, fosfatase alcalina, transferases (transaminases) e Gama-GT.
- Exames sorológicos para Sífilis, HIV e Hepatite.
- Parasitológico de Fezes.

2.3. EXTENSÃO DA DOENÇA

Avanços técnicos na área de imagem por radioisótopos têm potencialmente aumentado a utilização da Cintilografia de corpo inteiro com Gálio⁶⁷ (CGa⁶⁷). No entanto, o impacto desse exame como método de estadiamento

nos casos de LNH permanece controverso.

A CGa^{67} pode detectar sítios incomuns de acometimento tumoral, durante o processo de estadiamento. Entretanto, a maior contribuição da CGa^{67} em Doença de Hodgkin (DH) e LNH é a avaliação de persistência de doença após o tratamento, uma vez que a captação do Ga^{67} reflete a atividade biológica do tumor. Um recente estudo comparando a CGa^{67} com outros métodos de imagem para estadiamento, mostrou a superioridade de exames convencionais de imagem em relação a CGa^{67} , para regiões acometidas abaixo do diafragma. Exceto nos casos de acometimento de mediastino, especialmente por DH, a CGa^{67} não é um método de rotina para o estadiamento dos linfomas.

Tem sido relatado um grande número de resultados falsos positivos da CGa^{67} de abdômen, e a CGa^{67} não é utilizada em todos os centros no estadiamento das crianças e adolescentes com LNH. A captação entre os diferentes subtipos varia e também não é específica para linfoma.

Uma vez que existe um risco pequeno em sub-estadiar e subtratar crianças e adolescentes com LNH cujo estágio inicial foi baseado em exames de imagem convencionais, o Serviço de Hematologia do INCA indica, no protocolo LNH 98, a CGa^{67} somente para pacientes classificados inicialmente como em estágio I ou II.

Já a Cintilografia Óssea é de indicação universal, por ser comum haver lesões ósseas assintomáticas. Sabe-se que a presença de lesão(ões) óssea(s) piora o prognóstico e, embora não altere a classificação do estágio III, a detecção de lesão(ões) óssea(s) assintomática(s) altera o estágio de II para III.

Isso posto, utiliza-se para a avaliação da extensão de LNH de crianças e adolescentes:

- História clínica e exame físico, incluindo exame de testículo, já que dor ou aumento do testículo é indicativo de acometimento tumoral.
- Desidrogenase láctica (DHL), beta2-Microglobulina e transferases (aspartato-amino-transferase – AST, antiga TGO; e alanina-amino-transferase – ALT, antiga TGP).
- Radiografia simples (RX) de tórax.
- Ultra-sonografia (US) abdômino-pélvica.

- Tomografia computadorizada (TC) da região inicialmente afetada e abdômino-pélvica, para o caso de acometimento acima do diafragma.
- Cintilografia óssea.
- Cintilografia de corpo inteiro com Ga^{67} (somente nos casos classificados inicialmente como em estágio I ou II).
- Exame citológico do líquido pleural e peritoneal, quando presentes.
- Exame citológico do líquido.
- Aspirado de medula óssea: Mielograma e, caso este mostre infiltração, exame de Imunofenotipagem e Citogenética convencional.
- Biopsia de medula óssea – HE e se infiltração, Imunohistoquímica.

O sistema de estadiamento utilizado é o do *St. Jude Children's Research Hospital*, modificado:

Estádio I

- Acometimento de uma única região extra-nodal ou única área nodal com exclusão do mediastino e do abdome.

Estádio II

- Uma única região extra-nodal com acometimento de linfonodo regional.
- Duas ou mais áreas nodais no mesmo lado do diafragma.
- Dois sítios extra-nodais com ou sem acometimento de linfonodo regional do mesmo lado do diafragma.
- Tumor primário gastro-intestinal, geralmente íleo-cecal, com acometimento de linfonodos mesentéricos.

Estádio III

- Duas regiões extra-nodais em lados opostos do diafragma.
- Duas ou mais regiões nodais acima e abaixo do diafragma.
- Todos os tumores primários intratorácicos (mediastino, pleura e timo).
- Acometimento intra-abdominal extenso (irressecável - NR).
- Acometimento epidural.

Estádio IV

- Qualquer dos acima, com acometimento do SNC ou da medula óssea.

Grupos de risco

Grupo de risco 1

Lesão linfomatosa única completamente ressecada (macroscópica).

Grupo de risco 2

Lesões linfomatosas sem ressecção prévia (estádio II NR ou III) ou com ressecção incompleta, incluindo os seguintes critérios:

- acometimento exclusivamente extra-abdominal;
- acometimento abdominal e DHL < 2 vezes o normal antes do início da QT.

Grupo de risco 3

Lesões linfomatosas sem ressecção prévia ou com ressecção incompleta, incluindo os

seguintes critérios:

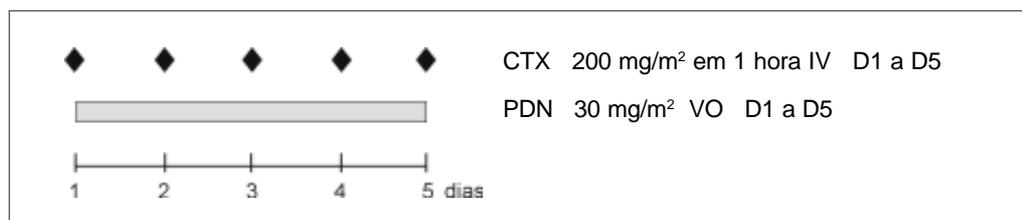
- acometimento abdominal e DHL \geq 2 vezes o normal antes da QT;
- acometimento do SNC.
- acometimento da medula óssea;
- Considerar e tratar como LLA B, se houver > 25% de blastos ao mielograma;
- acometimento multifocal do esqueleto.

3. TRATAMENTO

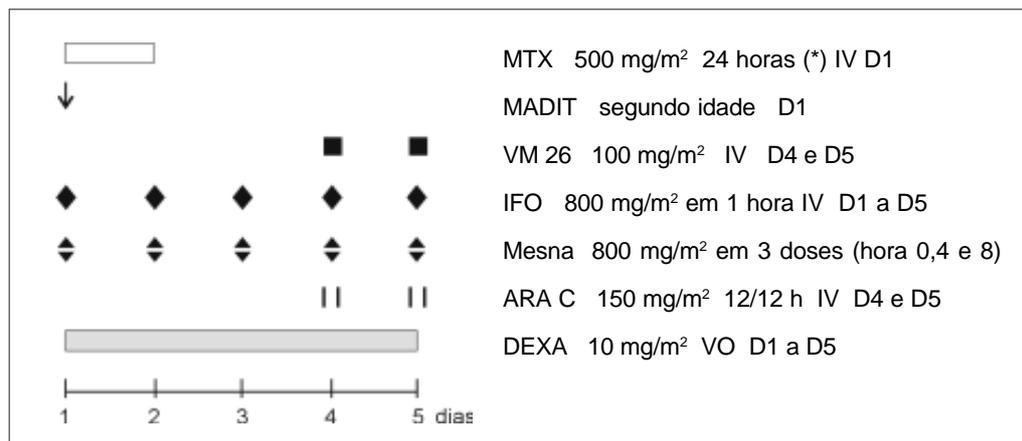
O Protocolo LNH-CR-98 (BFM-90 modificado) consiste, basicamente, de poliquimioterapia intensiva de curta duração.

GRUPOS DE RISCO	BLOCOS					
Grupo 1	Pré-fase	A	B	A	B	
Grupo 2	Pré-fase	A	B	A	B	A B
Grupo 3	Pré-fase	AA	BB	CC	AA	BB CC

PRÉ - FASE



BLOCO A



MTX: 1/10 da dose em 1 hora e 9/10 em infusão de 23 horas

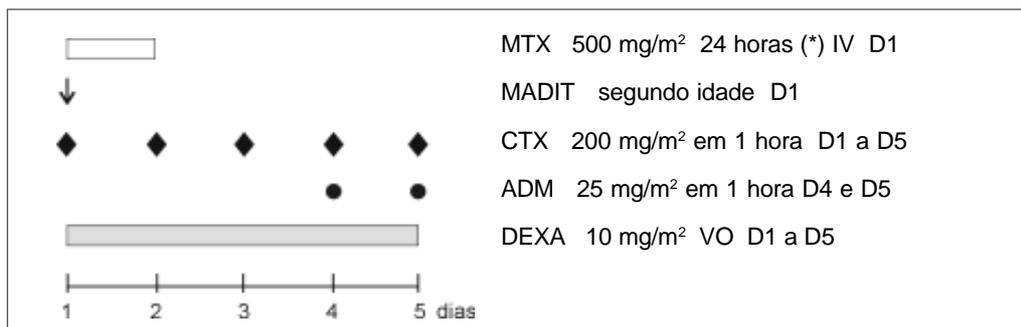
(*) LEUCOVORIN: 15mg/m² nas horas 48, 54, 60 e 66 após o MTX.

MADIT - Ver adiante

INTERVALO: 9 DIAS

Abreviações: ADM - Adriamicina (doxorubicina); ARA C - Citarabina; CTX - Ciclofosfamida; DEXA - Dexametazona; IFO - Ifosfamida; MADIT - Metotrexato, Ara C e Dexa intra-tecal; MTX - Metotrexato; PCZ - Procarbazida; PDN - Prednisona; VCR - Vincristina; VM26 - Teniposido; VP16 - Etoposido.

BLOCO B



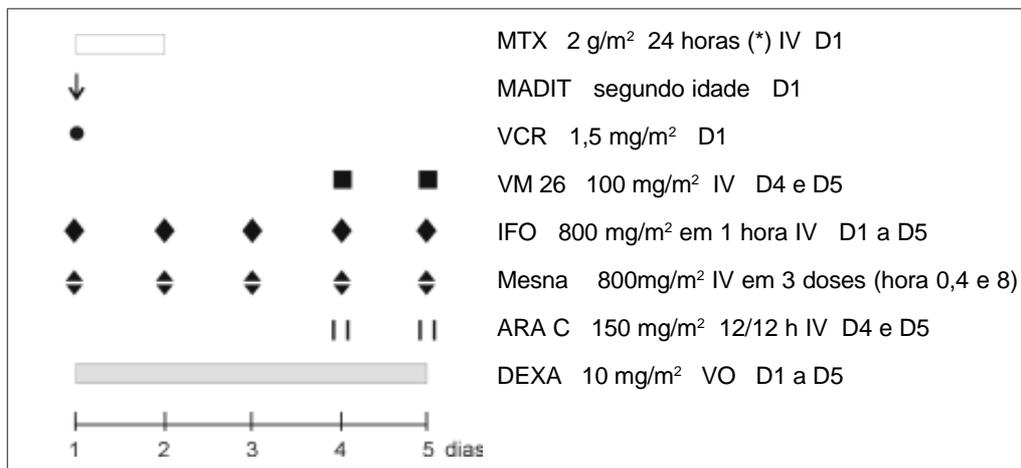
MTX: 1/10 da dose em 1 hora e 9/10 em infusão de 23 horas.

(*) LEUCOVORIN: 15 mg/m² nas horas 48, 54, 60 e 66 após o MTX.

MADIT - Ver adiante

INTERVALO: 9 DIAS

BLOCO AA



MTX: 1/10 da dose em 1 hora e 9/10 em infusão de 23 horas.

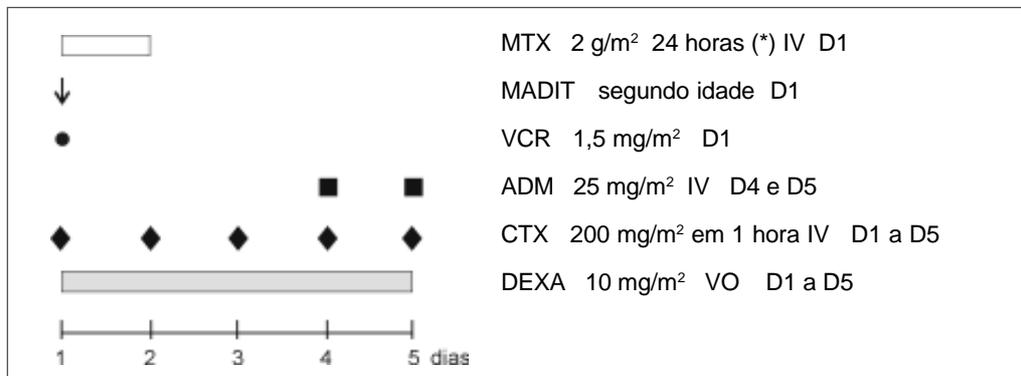
DOSAR O METOTREXATO NAS HORAS 42 e 48.

(*) LEUCOVORIN: 30 mg/m² na hora 36 e 15 mg/m² nas horas 42, 48, 54, após o MTX.

MADIT - Ver adiante

INTERVALO: 9 DIAS

BLOCO BB



MTX: 1/10 da dose em 1 hora e 9/10 em infusão de 23 horas.

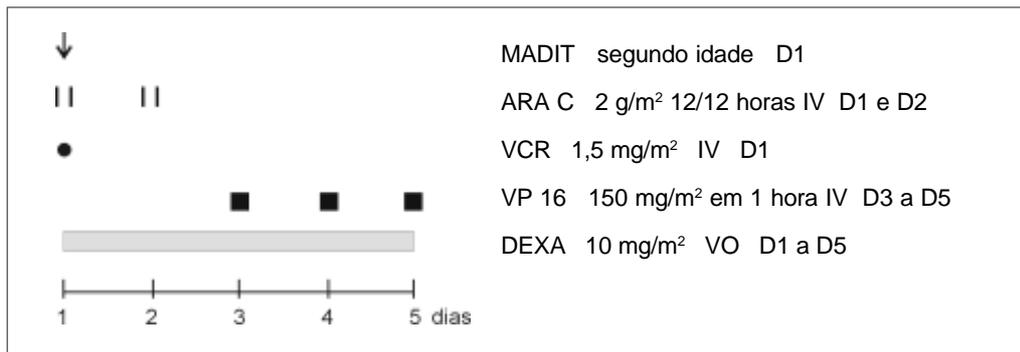
DOSAR O METOTREXATO NAS HORAS 42 e 48.

(*) LEUCOVORIN: 30 mg/m² na hora 36 e 15 mg/m² nas horas 42, 48 e 54, após o MTX.

MADIT: ver adiante

INTERVALO: 9 DIAS

BLOCO CC



ARA C: Diluir em SG a 5%. Infusão de 3 horas

VP 16: Diluir em SF 0,9%. Infusão de 1 hora.

MADIT: Ver abaixo

MADIT			
IDADE	MTX	ARA C	DEXA*
< 1 ano	6 mg	16 mg	2 mg/m ²
> 1 ano < 2	8 mg	20 mg	2 mg/m ²
> 2 anos < 3	10 mg	20 mg	2 mg/m ²
> 3 anos	12 mg	30 mg	2 mg/m ²

* Dose máxima: 2 mg

PARÂMETROS PARA INÍCIO DOS BLOCOS

Para os Blocos A, B, AA:

- Leucócitos \geq 1.000/ μ L
- Neutrófilos \geq 200/ μ L
- Plaquetas \geq 50.000/ μ L

Para os Blocos BB e CC:

- Leucócitos \geq 2.000/ μ L
- Neutrófilos \geq 500/ μ L
- Plaquetas \geq 100.000/ μ L

4. EXAMES DURANTE O TRATAMENTO (AVALIAÇÃO DA REMISSÃO)

Repetir os exames previamente alterados (tomografias, aspirado de medula óssea, líquido etc.), após o 1º Bloco B ou BB e no final do tratamento.

CRITÉRIOS DE RESPOSTA

Resposta Completa: Desaparecimento completo da massa tumoral na avaliação por método de imagem e ausência de blastos em medula óssea ou líquido.

Falha: Persistência de blastos na medula óssea e ou líquido ou incompleta regressão do tumor seguida de progressão durante a quimioterapia.

Recidiva: Reaparecimento da doença em qualquer sítio depois do completo desaparecimento do tumor.

5. EXAMES DE ACOMPANHAMENTO

- O intervalo subsequente de avaliação com exame físico e exames de sangue* será de 2/2 meses no 1º ano; de 4/4 meses no 2º ano; semestralmente no 3º ano; e, posteriormente, uma vez ao ano.
- Os exames de imagem serão repetidos a critério médico.

*Hemograma com plaquetometria, Velocidade de Hemossedimentação (VHS), Transferases, Uréia, Creatinina, Ácido Úrico, DHL e Beta2-Microglobulina.

6. AGRADECIMENTO

O Instituto Nacional de Câncer agradece, penhoradamente, à Dra. Norma Wollner por sua valiosa contribuição com a revisão do texto desta *Conduta do INCA*.

7. BIBLIOGRAFIA

van Amsterdam JÁ, Kluin-Nelemans JC, van Eck-Smit BL, Pauwels E. Role of ⁶⁷Ga scintigraphy in localization of lymphoma. *Ann Hematol* 4: 202-207, 1996.

Delcambre, C, Reman O, Henry-Amar M, Peny AM et al. Clinical relevance of gallium-67 scintigraphy in lymphoma before and after treatment. *Eur J Nucl Med* 27: 176-184, 2000.

Draisma A, Maffioli L, Gasparini M, Savelli G,

Pauwels E, Bombard E. Gallium-67 as a tumor-seeking agent in lymphomas - a review. *Tumori* 4: 434-441, 1998.

Gasparini M, Rottoli L, Massimino M et al. Curability of advanced Burkitt's Lymphoma in children by intensive short-term chemotherapy. *Eur J Cancer* 29: 692-698, 1993.

Murphy SB. classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: Dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin. Oncol.* 7: 332-339, 1980.

Murphy SB, Bowman WP, Abomowitch M et al. Results or treatment of advanced -stage Burkitt's Lymphoma and B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J. Clin Oncol* 4: 1732-1739, 1986.

Neumann RD, Carrasquillo JÁ, Weiner RE et al. Radionuclide imaging. In: Magrath IT (Ed.) *The non-Hodgkin's lymphomas.* London. Arnold, 1997. pp: 555-569. (2nd ed.)

Parkhurst JB, Foster P, Johnson SF, Leonard JC. Upstaging of non-Hodgkin's lymphoma in a child based on 67Gallium scintigraphy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2: 174-176, 1998.

Reiter A and Riehm. Large-cell lymphomas in children. In: Magrath IT (Ed.) *The non-Hodgkin's lymphomas.* London. Arnold;

1997. pp 829-847. (2nd ed.)

Reiter A, Scharppe M, Ludwing WD et al. Favorable outcome of B Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood : A report of three consecutive studies of BFM Group. *Blood* 80, 10: 2471-278, 1992.

Reiter A, Scharppe M, Parwaresch R et al. Results of treatment stratified for biologic subtypes and stage - A report of the Berlin - Frankfurt - Munster Group. *J. Clin Oncol* 13: 359-372, 1995.

Schwenn MR, Blattner SR, Lynch E, et al. HiCOM : A 2-month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's Lymphomas and B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J. Clin Oncol* 9: 133-138, 1991.

Specht L. Staging systems and staging investigations. In: Magrath IT (Ed.) *The non-Hodgkin's lymphomas.* London. Arnold; 1997: 533-547. (2nd ed.)

Toogood JRG, Tiedemann K, Stevens M, et al. Effective multi-agent chemotherapy for advanced abdominal lymphoma na FAB-L3 Leukemia of childhood. *Medical Pediatr Oncol* 21: 103-110, 1993.

White L, Siegel SE, Quah TC. Non-Hodgkin's lymphomas in children. Patterns of disease and classification. *Crit. Reviews in Oncology/Hematology* 13: 55-71, 1991.

II. DOENÇA DE HODGKIN (DH)

1. INTRODUÇÃO

Os esquemas atuais de tratamento para crianças e adolescentes com DH podem levar a uma sobrevida longa livre de doença em 70% a 90% dos casos. O desafio atual é tanto identificar grupos com maior risco de recaída da doença, que poderiam se beneficiar com tratamento mais agressivo, como minimizar a toxicidade e complicações tardias decorrentes do tratamento.

O esquema de tratamento do INCA (DH-CR-98) está baseado no protocolo do Grupo Europeu BFM HD-90, que estabelece a diferenciação de tratamento segundo o sexo e a presença de fatores de risco. As

modificações feitas no esquema original incluíram como fatores de risco a doença volumosa caracterizando *massa* e acometimento de mais que quatro sítios linfonodais.

2. EXAMES DE AVALIAÇÃO

2.1. CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

- Biópsia de linfonodo para exame histológico com coloração de Hematoxilina-eosina (HE) e Imunohistoquímica.

2.2. AVALIAÇÃO DAS CONDIÇÕES CLÍNICAS DO DOENTE

- História e exame físico.
- Hemograma com Plaquetometria, Glicose, Uréia e Creatinina, Ácido Úrico, Hepato-

grama, T3, T4 e TSH e Parasitológico de fezes.

- Exames sorológicos para Sífilis, HIV e Hepatite.

2.3. EXTENSÃO DA DOENÇA

A maior contribuição da Cintilografia de corpo inteiro com Ga⁶⁷ (CGa⁶⁷) em DH e Linfomas não Hodgkin (LNH) é a avaliação de persistência de doença após o tratamento, uma vez que a captação do Ga⁶⁷ reflete a atividade biológica do tumor. Um recente estudo comparando a CGa⁶⁷ com outros métodos de imagem para estadiamento, mostrou a superioridade de exames convencionais de imagem em relação a CGa⁶⁷, para regiões acometidas abaixo do diafragma. Exceto nos casos de acometimento de mediastino, especialmente por DH, a CGa⁶⁷ não é um método de rotina para o estadiamento dos LNH e DH.

Mesmo que a CGa⁶⁷ tenha uma alta sensibilidade para lesões de DH, ela é de pouca utilidade em áreas infradiafragmáticas, já que é sempre positiva em fase reacional ou inflamatória. Também sabe-se que a CGa⁶⁷ é raramente positiva ao final do tratamento, a menos nos estádios III e IV ou no estágio II com massa residual volumosa.

Em resumo, a CGa⁶⁷ é um exame que não se presta a estadiamento, mas serve para o acompanhamento de casos tratados, sendo recomendada para o diagnóstico de recidiva tumoral ou a diferenciação entre fibrose e tumor viável.

Por isso, a CGa⁶⁷ é indicada, no Protocolo DH-CR-98 do INCA, somente nos casos de lesão de DH volumosa, como um marcador para o acompanhamento pós-terapêutico.

Isso posto, utiliza-se para a avaliação da extensão de DH de crianças e adolescentes:

- Hemograma, plaquetometria e velocidade de hemossedimentação (VHS), dosagem de Fibrinogênio, Uréia, Creatinina, Ácido Úrico, Desidrogenase Láctica (DHL), Bilirrubinas, Fosfatase Alcalina e Transferases (aspartato-amino-transferase – AST, antiga TGO; e alanina-amino-transferase – ALT, antiga TGP).
- RX de tórax com medida do diâmetro da massa ou linfonodo.
- TC de tórax, abdome e pelve.

- Cintilografia com gálio, quando houver doença volumosa.
- Biópsia de medula óssea bilateral - exceto nos estádios IA e IIIA sem fatores de risco associados.
- Quando houver suspeita de acometimento ósseo, cintilografia óssea, exame radiológico ou ressonância magnética devem ser realizados. Nesse caso, também proceder à biópsia óssea para confirmação patológica da invasão.

O estadiamento obedecerá os critérios estabelecidos na Conferência de Ann Arbor:

Estádio I

- Acometimento de uma única região de linfonodos ou estrutura linfóide (timo, baço, anel de Waldeyer).

Estádio II

- Acometimento de duas ou mais regiões de linfonodos do mesmo lado do diafragma.

Estádio III

- Acometimento de linfonodos dos dois lados do diafragma.

Estádio IV

- Acometimento de sítios extra-nodais.

Sub-Estádios

- A - Sem sintomas constitucionais.
- B - Presença de febre (temperatura acima de 38°C), sudorese noturna ou perda de peso (superior a 10% do peso corporal nos 6 meses que precedem o diagnóstico).
- E - Acometimento extra-nodal com doença limitada.

Fatores de risco

Risco 1

Pacientes em estádios I e II *sem* nenhum dos seguintes fatores:

- doença que caracterize *massa*;
- sintomas B;
- mais que quatro sítios nodais de acometimento.

Risco 2

Pacientes em estádios I e III com pelo menos um dos fatores acima.

Risco 3

Pacientes em estágio III B ou IV.

3. TRATAMENTO

3.1. QUIMIOTERAPIA (QT)

O Protocolo DH-CR-98 é estratificado segundo o sexo e o grupo de risco. (Ver adiante.)

3.2. RADIOTERAPIA (RT)

Complementar na região previamente acometida, de acordo com o grupo de risco:

- **Risco 1** - Dose de 25 Gy, em frações de 1, 5-2, 0 Gy/dia.
- **Risco 2** - Dose de 25 Gy, em frações de 1, 5-2, 0 Gy/dia.
- **Risco 3** - Dose de 20 Gy, em frações de 1, 5-2, 0 Gy/dia, com acelerador linear, na região acometida.

Casos que apresentarem linfoma residual (25% do volume tumoral inicial) após quimioterapia serão discutidos em conjunto com o Serviço de Radioterapia quanto a irradiação complementar de até 35 Gy.

3.3. TRANSPLANTE AUTÓLOGO

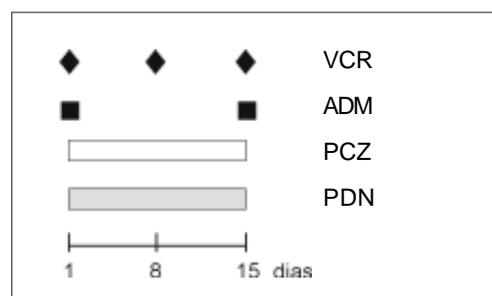
Transplante de medula óssea ou de células progenitoras de sangue periférico, em caso de pacientes com recidiva precoce, progressão de doença ou em segunda recaída.

3.4. PLANO DE TRATAMENTO

MENINAS							
Risco 1: I, II A	OPPA	OPPA	RT				
Risco 2: II, III A	OPPA	OPPA	COPP	COPP	RT		
Risco 3: III B, IV	OPPA	OPPA	COPP	COPP	COPP	COPP	RT
semana	1	5	9	13	17	21	25

MENINOS							
Risco 1: I, II A	OEPA	OEPA	RT				
Risco 2: II, III A	OEPA	OEPA	COPP	COPP	RT		
Risco 3: III B, IV	OEPA	OEPA	COPP	COPP	COPP	COPP	RT
semana	1	5	9	13	17	21	25

OPPA



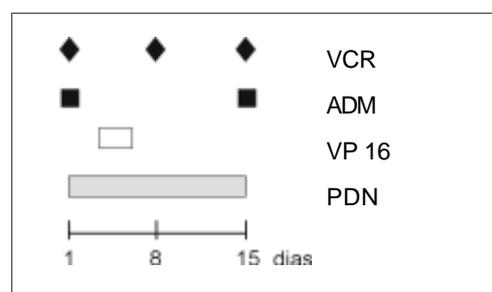
VCR 1,5 mg/m² (Máx. 2mg) IV - D1, 8 e 15

ADM 40 mg/m² IV - D1 e D15

PCZ 100 mg/m²/dia (Máx. 150 mg/dia) VO em 2 doses - D1 a D15

PDN 60 mg/m²/dia VO em 3 doses - D1 a D15

OEPA



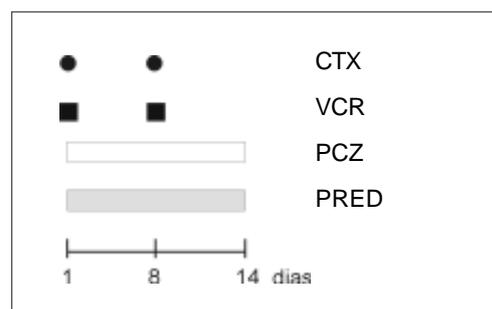
VCR 1,5 mg/m² (Máx. 2mg) IV - D1, 8 e 15

ADM 40 mg/m² IV - D1 e D15

VP 16 125 mg/m²/dia IV em 1 hora - D3 a D6

PDN 60 mg/m²/dia VO em 3 doses - D1 a D15

COPP



CTX 500 mg/m² IV - D1 e D8

VCR 1,5 mg/m² (Máx. 2mg) IV - D1 e D8

PCZ 100mg/m²/dia (Máx. 150mg/dia) VO D1 a D14

PRED 40 mg/m² VO em 3 doses D1 a D14 (Somente nos ciclos 2 e 3)

Abreviações: ADM - Adriamicina (doxorubicina); ARA C - Citarabina; CTX - Ciclofosfamida; IFO - Ifosfamida; MTX - Metotrexato; PCZ - Procarbazina; PDN - Prednisona; VCR - Vincristina; VP16 - Etoposido

4. EXAMES

4.1. DURANTE O TRATAMENTO

- Hemograma, glicose, uréia, creatinina previamente a cada dose de QT venosa.
- Reavaliação - Todos os exames de avaliação da extensão de doença que foram anormais devem ser repetidos, nos seguintes casos: 1) Quando for obtida resposta clínica completa; 2) ao término do tratamento quimioterápico programado ao diagnóstico; 3) seis semanas após o término da radioterapia e 4) quando houver sinais de progressão da doença.

4.2. DE ACOMPANHAMENTO

- Exame clínico, hemograma, VHS, fibrinogênio, perfil imunológico com contagem de CD4 e CD8 e hepatograma a cada 4 meses no primeiro ano, semestralmente no segundo ano e anualmente nos anos seguintes.
- Acompanhamento endocrinológico a partir do término do tratamento.

5. AGRADECIMENTO

O Instituto Nacional de Câncer agradece, penhoradamente, à Dra. Norma Wollner por sua valiosa contribuição com a revisão do texto desta *Conduta do INCA*.

6. NOTA FINAL

Para o INCA, qualquer conduta aplicada em suas unidades hospitalares que se encontre fora das aqui especificadas é considerada experimental ou irregular.

7. BIBLIOGRAFIA

van Amsterdam JÁ, Kluin-Nelemans JC, van

Eck-Smit BL, Pauwels E. Role of ⁶⁷Ga scintigraphy in localization of lymphoma.. *Ann Hematol* 4:202-207, 1996.

Carbone PP, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification - *Cancer Research* 31(11): 1860-1861, 1971.

Delcambre, C, Reman O, Henry-Amar M, Peny AM et al. Clinical relevance of gallium-67 scintigraphy in lymphoma before and after treatment. *Eur J Nucl Med* 27: 176-184, 2000.

Draisma A, Maffioli L, Gasparini M, Savelli G, Pauwels E, Bombard E. Gallium-67 as a tumor-seeking agent in lymphomas - a review. *Tumori* 4: 434-441, 1998.

Eghbali H, Soubeyran P, Tchen N, de Mascarel I, Soubeyran I, Richaud P. Current treatment of Hodgkin's disease. *Clinical Reviews in Oncology/Hematology* 35: 49-73, 2000.

Melissa M. Hudson and Sarah S. Donaldson. Treatment of Pediatric Hodgkin's Lymphoma - *Sem. Hematol* 36:313-323,1999.

Oberlin O . Present and future strategies of treatment in childhood Hodgkin's lymphomas - *Ann Oncol* 7(Suppl) S73-S78,1996.

Beverly Raney. Hodgkin's Disease in Childhood: A Review - *J Ped Hematol/Oncol* 19(6):502-509,1997.

Schellong, G., et al. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: The experience of the German-Austrian Study - Group since 1978: *Ann Oncol* 7(Suppl) S67-S72,1996.

Schellong, G., et al: High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's Disease: The German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90 - *Journal of Clinical Oncology*, vol 17, No 12 (December), 1999:pp 3736-3744.