

Radioterapia em linfomas não-Hodgkin

SERGIO LUIZ FARIA¹

Trabalho apresentado no Simpósio Internacional sobre Linfomas Malignos (Salvador, Bahia - março/1991)

Resumo

Os linfomas não-Hodgkin (LNH), como os linfomas em geral, são sensíveis à radioterapia (RT). Doses de 3.500-4.500 cGy nos fracionamentos habituais de 900 a 1.000 cGy por semana costumam esterilizar as áreas comprometidas sem agredir de forma irreversível a maioria dos tecidos normais. Entretanto, a maioria dos linfomas tem apresentação inicial disseminada. Os LNH na criança praticamente não têm indicação de RT, exceto nos casos de comprometimento do SNC e tratamentos paliativos. Os casos de LNH do adulto que podem se beneficiar com a RT exclusiva, com intensão curativa, são aqueles de doença localizada (estádios I ou II) e baixo grau de agressividade (low grade); ou os LNH de células grandes (large cell) estadiados como I (estadiamento completo, com biópsia de medula óssea e avaliação infradiafragmática adequada). Em geral, na maioria dos outros casos a RT tem sido usada em combinação com diversos esquemas de quimioterapia (QT). Mais recentemente alguns serviços não a têm usado como tratamento inicial.

Ainda estão para ser definidas com clareza a extensão do campo de RT e a dose ideais, particularmente nos tratamentos combinados. Tem-se usado cada vez menos os campos extensos (extended fields) "como mantle" ou "Y invertido" e dando-se preferência aos campos localizados (involved fields), que incluem apenas as áreas acometidas inicialmente com linfoma ou aquelas onde há tumor residual após quimioterapia. Em geral tem-se usado a RT após a quimioterapia: alguns centros propõem tratamento intercalado com QT e RT no sentido de evitar o início tardio da RT. Espera-se que esta introdução precoce da RT possa agredir eventuais células resistentes à QT. A dose de RT varia, mas não se tem usado menos que 3.000 cGy e não mais que 5.000 cGy nos fracionamentos habituais. Espera-se que o uso da RT após a QT possa consolidar a resposta inicial e evitar a recidiva, que ocorrem com maior freqüência nas áreas onde a doença era, inicialmente, volumosa.

Unitermos: linfomas não-Hodgkin, radioterapia

Introdução

A cirurgia e a radioterapia (RT) são as duas formas disponíveis de tratamento localizado em câncer. Como os linfomas em geral são muito sensíveis à RT, esta acaba sendo a forma mais indicada de tratamento para os LNH localizados. Na maioria dos cânceres é a cirurgia a principal forma de tratamento local, mas nos LNH seu papel é basicamente de confirmação diagnóstica e avaliação de extensão do tumor. Doses de 3.500-4.500 cGy, nos fracionamentos habituais de 900 a 1.000 cGy por semana, costumam esterilizar

áreas comprometidas por linfoma sem agredir de forma grave os tecidos normais vizinhos. Assim, a RT pode ser útil nos tratamentos de LNH quando estes forem localizados ou quando se pretender consolidar a remissão obtida com quimioterapia (QT) nas áreas de doença volumosa. Pode também ser útil na profilaxia de comprometimento meníngeo, uma vez que a maioria das drogas quimioterápicas não atravessam a barreira hematoencefálica.

Em crianças praticamente não há espaço para a RT em LNH, pois:

1. raramente são tumores localizados;

¹Médico Oncologista. Radioterapeuta responsável pelos Serviços de Radioterapia do Convênio PUCC/Hospital Mário Gatti, Radioterapia do Hospital Caridade São Vicente de Paulo. Endereço do autor para correspondência: Hospital Municipal Mauro Gatti - Av. Prefeito Faria Lima, 340 - 13036-220 - Campinas - SP.

2. a RT exclusiva em doses altas e campos alargados pode causar seqüelas graves a longo prazo;

3. a QT funciona muito bem no LNH infantil [1]. Eventualmente a RT pode ser usada também na profilaxia do SNC, mas sua indicação é limitada a certos casos especiais.

Em adultos, do ponto de vista prático, é necessário definir três pontos básicos para que se possa conduzir adequadamente um caso de LNH:

1. informações anatomopatológicas;
2. extensão de doença (estadiamento);
3. discussão sobre a melhor alternativa de tratamento para cada caso, em cada serviço de oncologia.

Estes três aspectos devem ser pensados dentro da realidade brasileira. É hora de colocarmos às claras nossas dificuldades sociais para que seja solucionado o que é indispensável e adaptado o que for dispensável quando colocamos em prática, no Brasil, as sugestões de conduta ditadas pelo primeiro mundo.

1. Informações anatomopatológicas

Toda orientação de tratamento de LNH está baseada na histologia, qualquer que seja a classificação usada. A definição do diagnóstico e do grau de agressividade do tumor é que vai dirigir a conduta terapêutica. Segundo Kaplan: "Os linfomas compreendem um largo espectro de tipos celulares e padrões histológicos e os seus diagnóstico e classificação acurados constituem um dos tópicos mais difíceis na patologia morfológica" [2]. Não é fácil diagnosticar e classificar LNH. Tanto é verdade que, no final da década de 70, o National Cancer Institute (NCI) americano financiou um grande estudo envolvendo quatro grandes centros de pesquisa (três universidades americanas e uma em Milão, Itália), com análise de 1.175 casos, para tentar decidir, dentre seis classificações utilizadas no mundo, qual seria a de melhor reprodutibilidade e de melhor informação prognóstica. O estudo concluiu que nenhuma das classificações foi superior às outras e propôs uma nova terminologia intitulada "Working Formulation" (WF) para uso clínico [3]. Os 10 subtipos mais frequentes de LNH foram colocados em três grupos prognósticos de acordo com o grau de agressividade clínica: graus baixo, intermediário e alto. Embora a WF tivesse por objetivo traduzir informações de uma classificação para outra, para que estudos de diferentes centros pudessem ser comparados, muitos a têm adotado como primeira classificação para os LNH.

Após a biópsia é possível fazer o diagnóstico e classificação do LNH do adulto com alto índice de acerto, com análise morfológica e colorações rotineiras. Qual a necessidade de marcadores T e B, anticorpos monoclonais, para definição diagnóstica?

Quanto se erra sem os mesmos, uma vez que no Brasil são poucos os serviços que dispõem desta facilidade rotineiramente? É difícil esta resposta. Apesar de em alguns casos estes exames serem decisivos, na maioria das vezes um patologista bem treinado deve acertar. O índice de discordância entre patologistas está ao redor de 25%, mesmo entre estudiosos do assunto. O trabalho patrocinado pelo NCI nos Estados Unidos da América, que culminou com a WF, revelou que, da análise das seis classificações estudadas de LNH, a probabilidade mediana de reprodutibilidade de um subtipo específico (são mais de 10 subtipos) variou de 72% a 83%. Em outras palavras, houve discordância entre patologistas especializados de 1/3 a 1/4 dos casos [4]. É provável que este número seja maior entre patologistas gerais, não familiarizados com os LNH. Fizemos, em Campinas-SP, uma revisão de 37 casos de doença de Hodgkin infantil, cuja dificuldade diagnóstica é menor que nos LNH, e o índice de discordância encontrado foi da ordem de 50% [5]. Este é um valor que pode ser esperado, considerando-se que a maioria dos laudos diagnósticos iniciais de LNH é dada por patologistas gerais.

O estudo do NCI que resultou na WF [3] revelou uma diferença geográfica surpreendente na distribuição dos três grupos prognósticos de LNH entre EUA e Itália, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Taxa de freqüência dos três grupos de LNH, segundo a Working Formulation, para os EUA e Milão.

Graus	Baixo	Intermediário	Alto
EUA	49%	38%	12%
Milão	18%	53%	30%

Pela tabela percebe-se que mais de 80% dos LNH dos EUA são de prognóstico mais favorável (de graus intermediário ou baixo), enquanto que mais de 80% dos casos de LNH de Milão são mais agressivos (graus intermediário e alto). Estes dados mostram nitidamente que os LNH dos EUA é menos agressivo que o de Milão. Tentamos conseguir este tipo de distribuição no Brasil, mas todos os patologistas com quem conversamos, de vários pontos do país, não a têm no momento.

Quando consideramos que o subtipo de LNH pode influenciar muito a indicação de tratamento, fica fácil se dar conta da responsabilidade do patologista. Se com todas as facilidades e treinamentos adequados há grande diferença na distribuição das subclassificações entre EUA e Europa e cerca de 25% de discordância entre patologistas especializados, no Brasil, que têm um sem-número de dificuldades, temos que encontrar saídas para diminuir a chance de erro.

Quanto mais refinamentos histopatológicos se definirem (para a subclassificação), menos reprodutibilidade será encontrada entre diferentes observadores. Enquanto os critérios de tratamento de LNH forem baseados em grupos de doença, geralmente bem reconhecidos, os programas de tratamento utilizados em cada paciente serão apropriados [6]. É por isso que a classificação da WF pode ser muito útil, particularmente no Brasil, uma vez que divide os LNH de adultos em dois a três grandes grupos de tratamentos que quase sempre podem ser classificados só pela morfologia.

Em resumo, com relação à patologia: 1. é fundamental que todo oncologista, hematologista e patologista tenha intimidade com pelo menos uma classificação (no mínimo a classificação da Working Formulation); 2. LNH é incomum (menos de 2,8% de todos os casos de câncer no Brasil) [7] e seu diagnóstico e classificação são difíceis. Isto faz com que o patologista geral veja pouco LNH e tenha reconhecida dificuldade no seu parecer. Talvez valha escolher um mesmo patologista que se interesse por LNH e sempre solicitar-lhe uma revisão (segunda opinião) de lâmina como forma de incentivá-lo a dar maior abrangência às suas decisões. Como a WF define três grupos prognósticos e a tendência é tratar por grupos de prognósticos semelhantes, uma classificação bem feita reduz o grande leque de doenças que compõe os LNH para apenas três grupos, facilitando assim a decisão terapêutica.

2. Estadiamento

A Tabela 2 foi tirada do artigo recente "Current recommendations for the staging and restaging of lymphoma" [8], que resume os exames necessários para um estadiamento adequado dos linfomas.

Todos sabemos que no Brasil poucos serviços têm facilidade de, de forma rápida (como qualquer estadiamento de LNH exige), oferecer estes exames a todos os pacientes. Há uma grande dose de adaptação e improvisação no que se refere a estadiamento do LNH no Brasil, e não sabemos as conseqüências desta conduta.

Avaliação de extensão da doença é fundamental quando se pensa em tratamento localizado como a RT, mesmo se a RT for usada como complementação terapêutica pós-QT. O mínimo de exames necessários para estadiamento de LNH em adultos, passíveis de serem feitos no Brasil, inclui: raio X de tórax PA e perfil, ecografia abdominopélvica, biópsia de medula óssea, dosagem de LDH e outros exames de sangue. Entretanto, com apenas estes exames a avaliação infradiafragmática será deficiente e é arriscado usar a RT exclusiva. Quem não dispuser de facilidades para solicitar estes exames básicos, não deveria tratar

Tabela 2. Procedimentos para estadiamento de LNH e Hodgkin.

Estadiamento clínico	LNH	Hodgkin
Raio X tórax	mandatório	mandatório
TC tórax	opcional	mandatório
TC abdominal	mandatório	mandatório
TC pelve	se indicado	se indicado
Linfografia	mandatório	mandatório
Mapa ósseo	opcional	opcional
Mapa Gallium	opcional	opcional
Mapa fígado	não recomendado	não recomendado
Ultra-som fígado	não recomendado	não recomendado
Raio X esqueleto	se indicado	se indicado
Líquor	se indicado	não recomendado

Estadiamento cirúrgico ou patológico	LNH	Hodgkin
Biópsia medula óssea	mandatória	mandatória > EC IIA
Laparotomia	se indicada	EC, IA, IIA, IIIA

TC = Tomografia computadorizada

EC = Estadiamento clínico

Mapa = Mapeamento ou cintilografia

pacientes com LNH, e o melhor seria encaminhá-los.

As regiões linfóides são aquelas definidas em Ann Arbor para doença de Hodgkin [9]. Vale lembrar que:

1. a região cervical é grande, envolve cervical alto até a fossa infraclavicular;
2. hilos pulmonares e mediastinos são regiões distintas;
3. mesentério, anel de Waldeyer e baço são regiões extranodais, mas linfóides;
4. estágio IV significa envolvimento extranodal ("E") extenso e/ou múltiplo.

Outros fatores prognósticos, além da histologia e do estadiamento, que têm sido considerados em LNH para adultos são:

1. idade: quanto mais velho, pior o prognóstico (redução de droga ou menor tolerância dos idosos?) [10];
2. dosagem sérica de LDH reflete extensão local de linfoma, particularmente os linfomas de alto grau e grau intermediário [11];
3. o volume tumoral (*bulk*) constitui item prognóstico importante, independente do tratamento feito [12]. Entretanto, persiste a dúvida quanto à melhor definição deste volume: se maior que 5,7 ou 10 cm;
4. o número de locais comprometidos é particularmente importante em RT. O estágio II com duas áreas contíguas comprometidas tem prognóstico melhor que o estágio II com múltiplas áreas envolvidas.

Em resumo, em relação ao estadiamento:

1. estadiamento é fundamental para se saber quais as áreas comprometidas (e posterior planejamento de RT);

2. alguns exames são básicos (raio X de tórax, biópsia de medula óssea, avaliação infradiafragmática), sendo impossível tratar qualquer paciente, com LNH, sem os mesmos;

3. alguns exames podem ser dispensáveis (linfografia, mapeamentos) e compensados com outras informações clínicas, e com o uso de alternativas de tratamentos (por exemplo, indicar mais QT que RT se o estadiamento não é ideal).

3. Tratamento

Entendemos que das três armas de tratamento oncológico - cirurgia, químico e radioterapia - a RT é a que mais dificuldades passa no Brasil. A maioria dos equipamentos foi adquirida há 10 ou 15 anos atrás e estão precisando de renovação ou revisão geral. A maioria dos serviços de RT do país ainda não tem um simulador, fundamental para o planejamento de campos complicados como muitos dos usados em linfomas. As curvas de isodose são em geral feitas a mão e deveriam ser computadorizadas; os filmes de controles muitas vezes deixam a desejar, assim como muitos dos equipamentos de megavoltagem [13]. No Brasil, a RT não tem ilhas de exceção; praticamente não existem serviços modelos que consigam fazer o que qualquer serviço de RT do exterior desenvolvido faz.

Felizmente dentro desta realidade existe o fator de que para cada estágio, de cada grupo prognóstico, há mais de uma alternativa de tratamento que deve ser escolhida individualmente para cada paciente. Se não são possíveis campos complexos de RT pode-se optar por mais QT e usar a RT em campos localizados. Basicamente, os campos de RT em LNH são divididos em IF - *involved field* e EF - *extended field*. Os IF englobam apenas a região (ou as regiões) comprometida e não incluem as regiões vizinhas não comprometidas. Os EF incluem o local comprometido e as regiões linfóides contíguas com risco de envolvimento; geralmente designam o "mantle" ou "minimantle" (quando se protege o mediastino) na parte supradiafragmática, e o abdome ou até o "Y" invertido na parte infradiafragmática [14]. As doses usadas têm sido de 3.500 a 4.000 cGy, mais ou menos 500 cGy em fracionamento habitual. Não convém diminuir o fracionamento, pois as complicações tardias aumentam significativamente [15]. A Tabela 3 mostra as doses de tolerância (menos de 5% de complicações graves) dos órgãos normais que podem estar dentro dos campos de RT utilizados em LNH, dentro de um fracionamento habitual em 180 a 200 cGy/dia [6].

Tabela 3

Órgão	Dose (cGy)
Medula nervosa	4.000-4.500
Pulmões	1.500-1.700
Coração	2.500-3.000
Fígado	2.200-2.500
Rins	1.500-1.700
Intestino delgado	4.000-4.500

Nos tratamentos combinados ninguém sabe qual dose e campo de RT ideais a serem utilizados. Acredita-se que é melhor começar com QT e depois tratar com RT, que ultimamente tem sido mais usada com campos menores (*involved fields*) e doses menores (3.000 a 4.000 cGy). A RT exclusiva tem uma grande responsabilidade: é indicada em estádios iniciais e, portanto, com alto índice de cura. Entendo que só devemos usá-la quando o estadiamento for feito de forma completa e apropriada e houver equipamentos e facilidades de RT adequados.

4. Indicações de tratamentos

Em geral os tratamentos de LNH são orientados pelo estadiamento e classificação histológica, e assim divididos: 1. o estadiamento em estádios iniciais (I e II) e avançados (III e IV); 2. histologicamente através da "Working Formulation" - pelos graus de agressividade em linfomas de baixo, intermediário e alto grau (outras vezes em linfomas de baixo grau e linfomas agressivos que englobam graus intermediário e alto). Duas boas revisões sobre este assunto estão no trabalho de Hoppe de 1987 [6] e no livro do encontro da ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology), chamado *New trends in the management of non-Hodgkin's lymphomas*, realizado em setembro/90 na Itália [16].

Baixo grau (low grade) - Estádios I e II

Os estádios iniciais I e II correspondem de 10 a 30% dos LNH baixo grau. Mais da metade dos casos são do subtipo folicular com pequena célula clivada (*follicular small cleaved cell*). Há consenso de que a maioria destes casos pode ser curada com a RT exclusiva ou por meio de combinação de RT e QT tipo CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) [17, 18, 19]. A Tabela 4 resume resultados destas opções terapêuticas, dando a sobrevida sem evidência de doença e a sobrevida global em cinco anos.

Tabela 4

Opções terapêuticas	FFR 5a	SV 5a
1. RT - IF 3.000-4.500 cGy ou	55-65%	65-75%
2. RT - IF + QT adjuvante (CVP)		

FFR: sobrevida sem evidência de doença ou "freedom from relapse"

SV: sobrevida global

Baixo grau (low grade) - Estádios III e IV

Os estádios avançados correspondem de 70% a 90% dos LNH de baixo grau. São linfomas que evoluem muito lentamente, e a maioria dos tratamentos, que variam de *watch and wait* (sem terapia inicial) até tratamento combinado de RT e QT, tem mostrado sobrevida parecida, como mostrado na Tabela 5.

Tabela 5. Linfomas de baixo grau - Estádios III e IV.

Tratamentos (6,16)	FFR		SV	
	5 anos	10 anos	5 anos	10 anos
Sem tratamento monoquimioterapia poliquimioterapia	50%		70%	
RT exclusiva RT + QT		20-30%		50-60%

FFR: sobrevida sem evidência de doença ou "freedom from relapse"

SV: sobrevida global

Pacientes assintomáticos cujo tumor cresce lentamente e podem ser seguidos de perto, poderão ficar sem terapia inicial e esta ser introduzida apenas quando houver crescimento tumoral e sintomas. Segundo Rosenberg, o tempo mediano para requerer tratamento foi de três anos; 23% dos casos tiveram regressão espontânea e a SV 10 anos foi de 73% [20].

Há quem suponha que a demora em iniciar a terapia pode comprometer a resposta, por causa do aumento do volume tumoral. Os pacientes que após uma espera tiveram que ser tratados mostraram uma pior qualidade de vida, sugerindo que se deva conduzir estes casos com tratamento logo no início [21]. É possível haver mudança do tipo histológico de baixo grau para um tipo pior. O risco actuarial pode ser de até 50% [22]. Dentro deste grande leque de alternativas de resultados semelhantes, temos indicado ou QT com CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) ou

RT localizada com doses de 3.500-4.000 cGy e eventual reforço de dose (*boost*) [23].

LNH agressivos - Estádios I e II

Diffuse large cell, tipo "histiocítico difuso" de Rappaport, é o tipo histológico mais comum dos LNH grau intermediário e todos são tratados de forma semelhante. Quanto aos resultados de pacientes agressivamente estadiados (com laparotomia) e que receberam EF ou até TLI (*total lymphoid irradiation*), os mesmos estão demonstrados na Tabela 6.

Tabela 6. LNH agressivo - Estádios I e II.

Estádio (PS)	Tratamento	FFR	
		5 anos (%)	10 anos (%)
I	RT	90	75
	RT + QT		82
II	RT	50	35
	RT + QT		57

FFR: sobrevida sem evidência de doença ou "freedom from relapse"

RT: radioterapia

QT: quimioterapia

PS: estadiamento patológico

Pacientes estadiados menos agressivamente (clínicamente) e/ou que receberam menos RT tiveram resultados piores [25] (Tabela 7).

Tabela 7. LNH agressivo - Estádios I e II.

Estádio (CS)	Tratamento	FFR
		5 anos (%)
I	RT	65
	RT + QT	82
II	RT	
	RT + QT	57

FFR: sobrevida sem evidência de doença ou "freedom from relapse"

RT: radioterapia

QT: quimioterapia

CS: estadiamento clínico

Com estes dados vê-se que a indicação de RT exclusiva em linfomas agressivos tem que ser criteriosa. Uma dos estudos mais extensos sobre o papel

da RT nestes linfomas, quando iniciais, é o de Sutcliffe e colaboradores, do Princess Margaret de Toronto, no Canadá. Estudaram 716 pacientes com LNH, que foram tratados só com RT, e numa análise multivariada acharam três fatores prognósticos independentes: doença maciça, idade e estágio. Concluíram que a RT (em geral campos restritos - IF) só teve resposta favorável (FFR 5a, 77%) nas seguintes condições:

- estágio I ou II contíguo
- pequeno volume tumoral (< 2,5 cm)
- pacientes mais jovens (menos de 60 anos)
- sem sintomas constitucionais

Assim, com exceção de um grupo selecionado de pacientes como descrito acima, o tratamento mais indicado LNH agressivo estádios I e II é o tratamento combinado de QT e RT. Em geral se tem indicado de três a seis ciclos de QT (quase sempre esquemas que incluem adriamicina, o mais usado é o CHOP) seguidos de IF ou EF doses de 3.500-4.000 cGy [27, 28]. O estadiamento não inclui laparotomia, mas a biópsia de medula óssea é sempre importante. Os resultados aproximados com este tratamento combinado estão demonstrados na Tabela 8.

Tabela 8. LNH agressivo - Estádios I e II

Estádio (CS)	Tratamento	FFR 5 anos (%)
I	QT + RT	80-90
	RT	85
II	QT + RT	70-75
	RT	50

FFR: sobrevida sem evidência de doença ou "freedom from relapse"

RT: radioterapia

QT: quimioterapia

CS: estadiamento clínico

Linfomas agressivos - Estádios III e IV

Tratamentos com vários (e agressivos) esquemas de QT têm sido publicados como CHOP, MACOP-B, m-BACOD etc., mas não há um esquema que se sobressaia em relação aos outros [29, 30]. Resultados variam: FFR 5a = 30-50% e SV 5a = 45-65% [6]. A taxa de remissão tem variado de 53% a 89%. O risco de comprometimento meníngeo tem variado de 5 a 10% [31] e para alguns autores justifica uma RT profilática em sistema nervoso central (SNC) (dose total: 3.000-3.600 cGy). O risco de comprometimento me-

níngeo é maior quando: a medula óssea é positiva, o testículo está infiltrado, os seios paranasais estão comprometidos e o sangue periférico está alterado.

Conclusões - O papel da RT em LNH

1. Tratamento exclusivo com RT em LNH pode ser usado apenas após estadiamento adequado, em estádios iniciais, com IF ou EF nas doses de 4.000-4.500 cGy e fracionamento habitual.

2. Tratamento combinado com o uso de QT seguida de RT tem sido usado na maioria das outras situações. A dose de RT usada é da ordem de 3.000-4.000 cGy e os campos variam entre IF ou EF. Os esquemas de QT variam, quase sempre contêm adriamicina e no Brasil tem-se preferido muito o CHOP ou CHOP-Bleo.

3. Alguns serviços têm usado a RT na profilaxia de SNC com doses de 3.000-3.600 cGy (em adultos) apenas no cérebro (até C2), em linfomas de alto grau e avançados. Tem-se indicado RT de todo neuroeixo, cérebro e medula espinal apenas quando há comprometimento meníngeo pelo LNH e, mesmo assim, com ressalvas, uma vez que a QT intratecal pode ser eficiente e com menos seqüelas do que a RT no tratamento da medula nervosa.

Summary

The Non Hodgkin lymphomas (NHL), as all malignant lymphomas, are very responsive to radiation therapy (XRT). Doses of 3,500 to 4,500 cGy at standard fractionation of 900 to 1,000 cGy per week, with megavoltage photons, should provide local control with almost no damage to neighbor normal tissue. However, most NHL show advanced stage at first sight and that makes exclusive radiation a limited option of treatment to NHL. XRT in children have still more limited indications because radiation may cause deformities in bone and muscles. Patients with NHL that can benefit from exclusive XRT are mostly adults with low grade and localized tumors (stages I and some II), or with large cell lymphomas, stage I. More advanced cases and those with more aggressive histologies need combined modality treatments or even just chemotherapy. Optim radiation management programs for the NHL require adequate equipment including simulator and megavoltage machines and that is many times difficult in Brazil. It remains to be defined the exact extension of the fields and the ideal doses, particularly in combined treatments. Extended fields like the "mantle" field or "inverted Y" field have been used less frequently; involved fields that implies treatment limited to the involved lymphoid region has been more often utilized in combined treatments. Generally XRT has been used after chemotherapy, but some programs alternate both modalities. XRT has been indicated in prophylaxis of CNS

in patients with high risk for CNS involvement but this issue has not been resolved yet.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, radiation therapy

Referências bibliográficas

- LINK MP, DONALDSON SS, BERARD CW, SHUSTER JJ, MURPHY SB. Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1169-1174.
- KEPLAN HS. Hodgkin's disease. 2nd ed. Cambridge, Harvard University Press, 1980: 52.
- The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: NCI sponsored study or classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-3135.
- NCI non-Hodgkin's classification project writing committee: classification of non-Hodgkin's lymphomas: Reproducibility of major classification systems. *Cancer* 1985; 55: 91-95.
- FARIA SL. Doença de Hodgkin na infância. Campinas, tese de doutoramento, FCM Unicamp. Departamento de Anatomia Patológica, 1991.
- Hoppe RT. The non-Hodgkin's lymphomas: pathology, staging, treatment. *Current problems in cancer* 1987; 11: 363-434.
- BRUMINI R. Câncer no Brasil, dados histopatológicos. Rio de Janeiro, Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Ministério da Saúde, 1982.
- ULTMAN JE, BILTRAN JD. Current recommendations for the staging and restaging of lymphoma. *Current Opinion in Oncology*, 1969; 1: 17-22.
- CARBONE PP, KAPLAN HS, MUSHOFF K et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
- DIXON DO, NEILAN B, JONES SE et al. Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1986; 4: 295-305.
- JAGANNATH S, VELASQUEZ WS, TUCKER SL et al. Tumor burden assessment and its implication for a prognostic model in advanced diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 859-865.
- KAMINSKI MS, COLEMAN CN, COLBY TV et al. Factors predicting survival in adults with stage I and II large-cell lymphoma treated with primary radiation therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104: 747-756.
- CALMON LC. Situation of radiotherapy in Latin America. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1990; 19: 1267-1270.
- FARIA SL, CHIMINAZZO JR H, SCHLUPP WR et al. Considerações sobre a radioterapia na doença de Hodgkin. *Radiol Bras* 1986; 19: 209-213.
- COSSET JM, HENRY-AMAR M, GIRINSKI T et al. Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin's disease the role of fraction size. *Acta Oncologica* 1988; 27: 123-129.
- BITI G, COSSET JM, WOLF-PETERS C et al. Teaching course on new trends in the management of non-Hodgkin's lymphomas. ESTRO - European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Firenze, 1990: 9-11.
- LAWRENCE TS, URBA WJ, STEINBERG SM et al. Retrospective analysis of stage I and II indolent lymphomas at the National Cancer Institute. *Int J Radiat Biol Phys* 1988; 14: 417-424.
- GOSPODAROWICZ MK, BUSH RS, BROWN TC et al. Prognostic factors in nodular lymphomas. A multivariate analysis based on Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 489-497.
- BAJETTA E, VALAGUSSA P, BONADONNA G et al. Combined modality treatment for stage I-II non-Hodgkin's lymphomas: CVP vs BACOP chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1988; 15: 3-12.
- Rosemberg SA: The low grade non-Hodgkin's lymphomas: challenges and opportunities. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3: 299-310.
- YOUNG RC, LONGO DL, GLATSTEIN E et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting vs aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988; 25(Suppl. 2): 11-16.
- ACKER B, HOPPE RT, COLBY TV et al. Histologic conversion in the non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1983; 1: 11-16.
- FARIA SL, ALVARENGA M, PRANDO A et al. Linfomas não-Hodgkin em adultos - Revisão crítica dos pacientes tratados no Centro de Oncologia Campinas. *Rev Ass Med Bras* 1984; 30: 85-90.
- VOKES EE, ULTMANN JE, COLOMB HM et al. Long term survival of patients with localized diffuse histiocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1309-1317.
- LAMB DS, HUDSON GV, EASTERLING MJ et al. Localized grade 2 non-Hodgkin's lymphoma: results of treatment with radiotherapy (BNLI report nº 24). *Clin Radiol* 1984; 35: 253-260.
- SUTCLIFFE SB, GOSPODAROWICZ MK, BUSH RS et al. Role of radiation therapy in localized non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1985; 4: 211-223.
- LONGO DL. Combined modality therapy for localized aggressive lymphoma: enough or too much? *J Clin Oncol* 1989; 7: 1179-1181.
- CONNORS JM, KLIMO P, FAIREY RN et al. Brief chemotherapy and involved fields radiation therapy for limited stage histologically aggressive histology lymphoma. *Ann Intern Med* 1987; 107: 25-29.
- DEVITA VT, HUBBARD SM, YOUNG RC et al. The role of chemotherapy in diffuse aggressive lymphomas. *Seminars in Hematology* 1988; 25: 107-115.
- YI PI, COLEMAN M, SALTZ L et al. Chemotherapy for large cell lymphoma: a status update. *Seminars in Oncology* 1990; 17: 119-132.
- MACKINTOSH FR, COLBY TV, PODOLSKY WJ et al. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer* 1982; 49: 586-595.