

SELMA LESSA DE CASTRO

LINFOMAS NÃO HODGKIN NA INFÂNCIA: ESTUDO
HISTOPATOLÓGICO UTILIZANDO A FORMULAÇÃO
OPERACIONAL (WORKING FORMULATION)

Trabalho apresentado como
requisito final do V Curso de
Especialização em Hematologia
e Hemoterapia.

UFC/HEMOCE
FORTALEZA - CEARÁ

- 1991 -

AGRADECIMENTOS

- Ao professor Dalgimar Bezerra de Menezes, pela valiosa orientação na elaboração deste trabalho.
- Aos professores José Murilo de Carvalho Martins, Maria da Silva Pitombeira, Clara Maria Bastos Eloy da Costa, Francisca Vânia Barreto Aguiar Ferreira Gomes.
- A todos que fazem o Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará - HEMOCE.
- A todos que fazem o Serviço de Onco-Hematologia do Hospital Infantil Albert Sabin(HIAS).
- Ao Dr. Marcelo Gurgel Carlos da Silva, pela orientação na análise dos dados.
- Ao Laboratório BIOPSE, pela obtenção das lâminas.
- A bibliotecária Norma de Carvalho Linhares, pelo auxílio na revisão bibliográfica.
- A Eliana Guerra, pela revisão do texto e datilografia.

Ao meu avô Sobel (in memoriam)
pelo exemplo de amizade.

Aos meus pais, Ilca e Custódio,
pelo exemplo de vida.

S U M Á R I O

	PÁGINA
RESUMO	03
1 - INTRODUÇÃO	05
2 - MATERIAL E MÉTODOS	11
3 - RESULTADOS	14
4 - DISCUSSÃO	35
5 - CONCLUSÃO	40
6 - SUMMARY	41
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXOS	49

Linfomas não Hodgkin na Infância: Estudo Histopatológico**
Utilizando a Formulação Operacional(Working Formulation)

Selma Lessa de Castro**

R E S U M O

Foi realizado o estudo histopatológico de revisão de 46 casos de linfoma não Hodgkin(LNH) na infância, utilizando a formulação operacional(Working Formulation). O grau intermediário de malignidade foi encontrado em 16 pacientes(34,8%), com 5 casos do linfoma difuso de pequenas células clivadas(10,9%), 5 do linfoma difuso misto de pequenas e grandes células(10,9%) e 6 casos do linfoma difuso de grandes células(13%). O alto grau de malignidade foi encontrado em 29 pacientes(63%), com 5 casos do linfoma linfoblástico(10,9%), 21 do linfoma tipo Burkitt(45,6%) e 3 casos do linfoma de pequenas células não clivadas(6,5%). Um caso foi inclassificável(2,2%).

Todos os casos apresentaram padrão difuso. A localização abdominal predominou(76,6%).

Foi feita a correlação entre os tipos histopatológicos, idade, localização do tumor, terapêutica e evolução dos pacientes. Dos 46 casos, 14(30,4%) continuam em acompanhamento. Neste grupo houve predomínio do grau intermediário de malignidade(57,1%) e da localização abdominal.

Comparamos os resultados com os da literatura.

* Trabalho apresentado como requisito final do V Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.

** Médica pediatra, residente do Serviço de Onco-Hematologia do Hospital Infantil Albert Sabin da Fundação de Saúde do Estado do Ceará.

1 - INTRODUÇÃO

Os linfomas não Hodgkin(LNH) na infância representam um heterogêneo grupo de desordens neoplásicas originadas do sistema imune, linfócitos B ou timócitos, em vários estágios de maturação^{6,23}.

Em 1832, Thomas Hodgkin já publicava seu primeiro tratado sobre neoplasia linfática primária, cujo trabalho derivou de achados clínicos e de autópsias^{2,6}. Subsequentemente, Virchow distinguiu o linfoma da leucemia em 1846 e criou o termo "linfoma" e "linfossarcoma"^{2,6}. Billroth, em 1871, foi o primeiro a usar o termo "linfoma maligno". A categoria de linfomas foliculares foi inicialmente reconhecida em 1916 por Ghon e Roman, que por essa época, relacionaram tal neoplasia aos folículos linfóides normais². Brill e colaboradores, em 1925, e Symmers, em 1927, reconheceram o linfoma de folículos gigantes⁶ ou "hiperplasia folicular gigante"². Roulet, em 1930, usou o termo "reticulossarcoma". Cooke, em 1932, relacionou tumores de crianças maiores do sexo feminino, frequentemente com envolvimento mediastinal anterior, ao desenvolvimento da leucemia linfoblástica aguda^{2,15,39}. Esta síndrome permaneceu inexplicada até as modernas investigações dos tumores linfoblásticos².

Para os linfomas dois conceitos fundamentais, a associação de certos tipos celulares e o padrão de crescimento, foram correlacionados com diferença na sobrevivência. Neoplasias compostas por pequenos linfócitos(linfocítico, linfocítico bem diferenciado) foram reconhecidas como um grupo fa

vorável. Aquelas com aspecto atípico, linfócitos ativos mitoticamente (linfoblástico, linfocítico pobremente diferenciado) eram menos favoráveis. Já aquelas compostas por grandes células eram consideradas não linfáticas (stem cells, indiferenciado ou histiocítico) na derivação. A presença de padrão de crescimento folicular ou nodular era um aspecto importante, de prognóstico favorável².

Baseado nesses simples princípios, sistemas de classificação sequenciais foram desenvolvidos: aqueles de Gall e Mallory (1942), Gall e Rappaport (1958) e Rappaport (1966 - modificado em 1976)^{2,6}.

A classificação histológica dos linfomas tem sofrido uma série de profundas modificações, sem que até o momento haja uma unanimidade de opiniões quanto à padronização morfológica e à correlação anatomo-clínica nesta forma de neoplasia maligna⁶. Novos e melhores sistemas de classificação têm substituído o sistema de Rappaport (ANEXO 5).

O sistema da Organização Mundial da Saúde, do Grupo Britânico de Linfomas e da Universidade de Stanford foram baseados em aspectos morfológicos sem consideração de tipos celulares imunológicos². Dois sistemas enfatizam o aspecto celular imunológico, o de Lukes e Collins (1974 - modificado em 1979) e o de Kiel (1978). O sistema de Lukes e Collins distingue os tipos celulares apenas citomorfológicos enquanto o de Kiel leva em conta os três aspectos dos linfomas: morfologia, imunologia e prognóstico².

Em um esforço para resolver as diferenças entre as classificações, o Instituto Nacional do Câncer patrocinou um grande estudo comparado à nível internacional com várias

instituições, em mais de mil casos com informação do "follow-up", sendo nesta ocasião proposto um sistema simples baseado na morfologia chamado "Working Formulation" (1981)^{2,22,36,37,43}.

A etiologia dos linfomas permanece desconhecida. A heterogeneidade desses cânceres sugere que a variedade de fatores incluem anormalidades genéticas, distúrbios imunes e outros eventos que interagem na sua patogênese²³. O vírus Epstein-Barr está envolvido na etiologia dos LNH, sendo primeiramente detectado em 1964 em células tumorais de pacientes africanos com linfoma de Burkitt. Esta entidade foi descoberta pelo cirurgião inglês Dennis Burkitt^{7,30}. Evidências de infecção pelo vírus Epstein-Barr são encontradas em 96% de casos endêmicos africanos².

As alterações citogenéticas como as anormalidades cromossômicas e os fatores imunológicos também estão envolvidos na etiopatogênese. O estudo cromossômico das células malignas tem mostrado algumas consistentes aberrações cromossômicas não casuais em certos subtipos de LNH².

Na infância, os LNH se comportam como uma entidade clínica distinta dos LNH na idade adulta no que se refere à evolução, localização, histopatologia e manuseio clínico-terapêutico¹⁷. Os sítios de apresentação ao diagnóstico são tipicamente extranodal, aspecto pouco diferenciado e histiologia com padrão difuso, respondendo bem melhor à quimioterapia^{6,9,31,44,51}.

Os LNH respondem por aproximadamente 10% de todos os cânceres em pediatria. Representam o terceiro mais comum câncer em crianças abaixo de 15 anos nos Estados Unidos e na Venezuela ocupa o 2º lugar^{1,9,17,44,51}. Compreendem aproximadamente 60% dos linfomas na infância com uma marcada preponde

rância dos meninos, numa relação de 2 a 3:1^{44,51}

Frequentemente têm uma história natural agressiva, apresentando a maioria dos pacientes (75%) doença extensa^{9,23,31}.

A apresentação clínica na criança se correlaciona muito bem com os subtipos patológicos e imunofenótipos¹⁵. O linfoma linfoblástico³⁹ comumente se apresenta com massa mediastinal, os sintomas usualmente dependem do grau de envolvimento, chegando até à síndrome de compressão da veia cava superior.

Não são comuns em crianças com LNH a hepatoesplenomegalia, nódulos cutâneos e adenopatia generalizada, quando presentes, esses aspectos estão frequentemente associados com algum grau de envolvimento da medula óssea⁴⁴.

Já nos linfomas de pequenas células não clivadas (incluindo os linfomas de Burkitt) as crianças dos E.U.A. comumente apresentam-se com doença limitada ao abdome^{15,19,24}. Os sintomas usualmente incluem aqueles inespecíficos como dor, distensão abdominal, náuseas, vômitos e constipação, podendo os linfonodos inguinais e ilíacos estar aumentados. As crianças podem ter envolvimento metastático na mandíbula, órbita e espaço epidural⁴⁴.

Os linfomas de grandes células são mais heterogêneos na sua apresentação. Os pacientes podem apresentar-se com doença no anel de Waldeyer, abdome, nódulos periféricos e sítios extranodais como pele, pulmão, osso e cérebro³⁵. Há sintomas inespecíficos relativos aos sítios de envolvimento, como febre, perda de peso e linfadenopatia dolorosa⁴⁴.

O sistema de estadiamento clínico usado para os

LNH compreende: linfomas localizados e linfomas abdominais volumosos que são ressecáveis são classificados como estágio I ou II e aqueles com apresentação intratorácica extensa, metástases para o sistema nervoso central (SNC) ou medula óssea ou tumores abdominais irressecáveis são estadiados como III ou IV.

O diagnóstico dos linfomas não Hodgkin compreende avaliação clínica e laboratorial. A avaliação clínica consta de anamnese e exame físico completo e a avaliação laboratorial de hemograma completo com plaquetas e VHS, provas de função hepática (TGO, TGP, fosfatase alcalina, tempo de protrombina), provas de função renal (uréia, creatinina), desidrogenase lática (LDH), ácido úrico, aspiração e biópsia da medula óssea e punção lombar^{11,29,47,49,50}.

Deverão ser feitos os exames radiológicos como Rx de tórax e/ou abdome, ultrassonografia abdominal e pélvica e tomografia computadorizada ou ressonância magnética, esta última nos grandes centros⁴⁴.

Recentemente tem sido reportado que os níveis dos receptores de interleucina 2 refletem o volume do tumor e identificam os grupos de risco⁵⁰.

Quanto ao tratamento, vários protocolos poliquimioterápicos já foram utilizados, principalmente o LNH/81 (ANEXO 3) e outras alternativas como o COMLA e MACOP-B, estando as complicações envolvidas com os tipos de drogas utilizados^{26,48,52}.

O prognóstico depende do tipo histopatológico, porém, na maioria dos casos é de expectante a sombrio, já que os LNH permanecem com etiopatogênese desconhecida.

O presente trabalho tem o objetivo de observar a frequência dos LNH na infância em nosso meio, de acordo com a formulação operacional "Working Formulation" no sentido de uniformização de estudo. Analisamos a distribuição dos casos de acordo com o sexo, idade, localização, tipos histopatológicos, terapêutica utilizada e evolução dos pacientes.

Os dados serão correlacionados com os da literatura.

2 - MATERIAL E MÉTODOS

Foi revisado o material histopatológico de diagnóstico de 54 lâminas de linfoma não-Hodgkin em crianças acompanhadas no Serviço de Onco-Hematologia do Hospital Infantil Albert Sabin, da Fundação de Saúde do Estado do Ceará (FUSEC), com idade igual ou inferior a 14 anos, no período de janeiro de 1979 a dezembro de 1989.

O material foi obtido por biópsia cirúrgica e enviado ao laboratório BIOPSE - Fortaleza/CE. Nos fragmentos de biópsia foram realizados cortes histológicos com 6 micra de espessura, corados pela hematoxilina-eosina, prata-reticulina, PAS e/ou masson, conforme a indicação. Foram excluídas as lâminas que não apresentavam boas condições técnicas que permitissem uma adequada classificação histopatológica.

Foi utilizada uma ficha clínica (ANEXO 1) a fim de se conseguir o maior número possível de dados sobre o paciente e na qual foram anotados os números das biópsias e respectivos laudos à época do diagnóstico. Também foi utilizada uma ficha de anatomia patológica (ANEXO 2), onde foram feitas as descrições de cada lâmina.

Existe uma rotina no serviço à qual os pacientes eram submetidos: anamnese e exame físico completo, estudo radiológico com Rx de tórax em PA e perfil, Rx simples de abdome nas suspeitas de obstrução intestinal, urografia excretora e, se necessário, estudo radiológico do trato gastrintestinal, quando havia tumoração abdominal, acompanhado de ultrassono

grafia.

Quanto aos exames laboratoriais iniciais, foram realizados os seguintes: hemograma completo com contagem de plaquetas e VHS, mielograma (nos casos suspeitos de infiltração da medula óssea e em todos os casos a partir de 1989). A pesquisa de células neoplásicas no líquido só era feita nas suspeitas de infiltração do SNC. Previamente ao início do tratamento os pacientes realizaram: sumário de urina, parasitológico de fezes, provas de função renal e hepática, dosagem dos eletrólitos (Na, K, Ca) e desidrogenase lática (LDH) a partir de 1989.

Nos casos de tumor abdominal o diagnóstico foi feito com biópsia cirúrgica através de minilaparotomia ou laparotomia exploradora, sendo que naqueles casos em que havia invaginação intestinal ou obstrução, procedia-se à ressecção do tumor e do segmento de intestino comprometido, dando margens de segurança à peça retirada. A "localização abdominal" foi denominada para aqueles casos com tumores abdominais volumosos sem outro sítio de comprometimento prévio.

Os protocolos utilizados no tratamento foram o LNH/81 (ANEXO 3), COPP (ANEXO 4), COMLA⁴⁶, MACOP-B^{8,21} e LSA₂L₂^{27,45}.

Ao término da radioterapia os pacientes são submetidos à reavaliação clínica e laboratorial. Como critérios clínicos, se observa a ausência de massas tumorais, fígado ou baço palpáveis e como critérios laboratoriais o hemograma completo com VHS dentro dos limites da normalidade e uma ultrasonografia abdominal e Rx de tórax normais, sem evidências de tumor. A partir de então, se todos esses exames são normais já consideramos o paciente livre da doença, passando à manu

tenção imediata e tardia, fases em que se continua reavaliando o paciente periodicamente com os exames citados acima.

Após a conclusão do protocolo o paciente permanece sendo avaliado clínica e laboratorialmente no início mensalmente, bimensalmente, trimensalmente, semestralmente e anualmente.

3 - RESULTADOS

Dos 54 casos revisados, oito foram excluídos, sendo dois considerados linfomas de Hodgkin, dois rabinomiossarcoma, uma histiocitose X e três casos com lâminas sem condições técnicas de leitura.

Dos 46 casos estudados, 32 eram do sexo masculino e 14 do sexo feminino, guardando uma relação M:F de 2,3:1. A idade dos pacientes variou de 1 a 13 anos, com uma média de 6,1 anos. Observa-se um predomínio de casos entre três e seis anos no sexo masculino(59,3%) e entre quatro e seis anos no sexo feminino(50%)(Tabela 1, Gráfico 1).

As principais localizações dos linfomas não Hodgkin (LNH) no sexo masculino foram: abdome(78,8%), pescoço(3%), testículos(6,1%), face(6,1%), boca(3%) e mandíbula(3%); no sexo feminino: abdome(71,4%), pescoço(21,4%) e mediastino(7,1%). Pode-se notar acentuado predomínio da localização abdominal em ambos os sexos(76,6%)(Tabela 2, Gráfico 2).

Com relação aos tipos histopatológicos houve predominância do grau intermediário sobre o alto grau de malignidade. No grau intermediário, houve cinco casos(10,9%) do linfoma difuso de pequenas células clivadas(DPCC), cinco casos(10,9%) do linfoma difuso misto de pequenas e grandes células(DMPGC) e seis casos(13%) do linfoma difuso de grandes células(DGC). No alto grau, houve cinco casos(10,9%) do linfoma linfoblástico(LL), vinte e um casos(45,6%) do linfoma de Burkitt(LB) e três casos(6,5%) do linfoma de pequenas células não clivadas(PCNC), sendo

do um caso(7,1%) não classificado. Observa-se a predominância dos linfomas do tipo Burkitt(45,6%) sobre o restante, sendo todos do tipo difuso. Quanto ao sexo, no grau intermediário(I) foi mantida uma relação M:F de 4,3:1 e no alto grau(A) de 1,9:1. A relação A:I foi de 1,5:1 no sexo masculino e 3,3:1 no sexo feminino, mostrando a maior proporção de formas graves no sexo feminino(Tabela 3, Gráfico 4 e 5).

A idade predominante em todos os tipos histopatológicos foi abaixo de 10 anos, permanecendo a prevalência do linfoma de Burkitt, de alto grau de malignidade, sobre os demais (Tabela 4).

Houve acentuada predominância da localização abdominal com trinta e seis casos(76,6%) em todos os tipos histopatológicos dos LNH, vindo em seguida o pescoço com quatro casos (8,5%), testículo e face com dois casos cada (4,3% respectivamente), mediastino, mandíbula e boca com um caso cada (2,1% respectivamente). Permaneceu o predomínio do linfoma de alto grau de malignidade sobre o de grau intermediário na localização abdominal, com dezessete casos do linfoma de Burkitt, representando 47,2% do total. Um paciente do sexo masculino apresenta localização abdominal e testicular(Tabela 5).

Na terapêutica poliquimioterápica do LNH na infância foram usados os seguintes protocolos: LNH/81(trinta e quatro casos)(ANEXO 3), COPP(ANEXO 4) (quatro casos) e LSA₂L₂²⁷ (um caso), representando 73,3%, 8,9% e 2,2% respectivamente. Do total, sete pacientes(15,6%) não foram tratados e sete foram considerados fora de protocolo, isto é, já haviam utilizado o esquema tradicional LNH/81 e outro alternativo(COMLA⁴⁶ ou MACOP - B²¹), sem resposta. Destes, apenas um encontra-se em acompanh

mento(Tabela 6, Gráfico 6).

Na distribuição da terapêutica segundo os tipos histopatológicos, o esquema mais utilizado foi o LNH/81 em todos os tipos, com trinta e quatro casos(73,9%), com maior frequência no de alto grau de malignidade, vinte e um casos(61,8%). Apenas um paciente com o tipo difuso de grandes células e três com o linfoma de Burkitt usaram o COPP e um com linfoma linfoblástico usou o LSA₂L₂ (Tabela 7). Dos pacientes que usaram o COPP, dois foram a óbito e dois abandonaram o tratamento; o que utilizou o LSA₂L₂ foi a óbito.

Daqueles 34 pacientes que utilizaram o LNH/81, quatorze continuam em acompanhamento(41,2%), nove foram a óbito (26,5%) e onze abandonaram o tratamento(32,3%) (Tabela 7).

Quanto à evolução dos pacientes, quatorze(30,4%) continuam em acompanhamento, dezessete(37%) foram a óbito e quinze(32,6%) abandonaram o tratamento. Dos pacientes que continuam em acompanhamento, oito(57,1%) pertencem ao grau intermediário de malignidade, cinco(35,7%) ao alto grau e um paciente foi inclassificável. Daqueles que foram a óbito, quatro (23,5%) pertencem ao grau intermediário e treze(76,5%) ao alto grau de malignidade. Daqueles que abandonaram, quatro pacientes(26,7%) pertencem ao grau intermediário e onze(73,3%) ao alto grau de malignidade. Pode-se notar, portanto, que daqueles que continuam em acompanhamento, oito pacientes(57,1%), que representam a maioria, se encontram no grau intermediário(DPCC, DMPGC e DGC) e dos que foram a óbito ou abandonaram, trinta e dois pacientes(69,6%), que também representa a maioria, se encontram entre os linfomas de alto grau de malignidade(LL, LB, PCNC) (Tabela 8).

Com relação à evolução dos pacientes e localização do tumor, nos pacientes em acompanhamento(14 casos), doze(85,7%) apresentam localização abdominal e dois(14,3%) extra-abdominal. Naqueles que foram a óbito(17 casos), onze(64,7%) apresentam localização abdominal e seis(35,3%) extra-abdominal. E naqueles que abandonaram o tratamento(15 casos), treze(81,3%) apresentam localização abdominal e três(18,7%) extra-abdominal. Um paciente do sexo masculino apresenta localização abdominal e testicular(Tabela 9).

Na distribuição anual dos casos, temos um caso por ano de 1979 a 1983(2,2% por ano), seis casos em 1984(13%), quatro casos em 1985 e quatro em 1986(8,7% por ano), oito casos em 1987(17,4%), seis casos em 1988(13%) e treze em 1989(28,2%). O aumento do número de casos no período mostra a melhora no diagnóstico e uma maior organização do serviço(Tabela 10, Gráfico 7).

**TABELA 1. CASOS DE LNH NA INFÂNCIA SEGUNDO SEXO E IDADE NO HIAS
NO PERÍODO 1979-89**

IDADE(ANOS)	SEXO MASCULINO		SEXO FEMININO		TOTAL
	Nº DE CASOS	%	Nº DE CASOS	%	
1	2	6,2	1	7,1	3
2	3	9,4	-	-	3
3	6	18,7	1	7,1	7
4	5	15,6	4	28,6	9
5	4	12,5	1	7,1	5
6	4	12,5	2	14,3	6
7	2	6,2	1	7,1	3
8	2	6,2	-	-	2
9	1	3,1	1	7,1	2
10	2	6,2	-	-	2
11	1	3,1	1	7,1	2
12	-	-	1	7,1	1
13	-	-	1	7,1	1
TOTAL	32	100,0	14	100,0	46

TABELA 2. PRINCIPAIS LOCALIZAÇÕES DOS LNH NA INFÂNCIA SEGUNDO O SEXO NO HIAS NO PERÍODO 1979-89

LOCALIZAÇÃO	MASCULINO		FEMININO		TOTAL	
	Nº CASOS	%	Nº CASOS	%	Nº CASOS	%
ABDOME	26	78,8	10	71,4	36	76,6
PESCOÇO	1	3,0	3	21,4	4	8,5
TESTÍCULO	2	6,1	-	-	2	4,3
FACE	2	6,1	-	-	2	4,3
BOCA	1	3,0	-	-	1	2,1
MEDIASTINO	-	-	1	7,1	1	2,1
MANDÍBULA	1	3,0	-	-	1	2,1
TOTAL	33*	100,0	14	100,0	47*	100,0

* Um paciente do sexo masculino com duas localizações(abdome e testículo)

TABELA 3. CASOS DE LNH NA INFÂNCIA SEGUNDO O SEXO E HISTOPATO LÓGICO NO HIAS NO PERÍODO 1979-89

TIPOS HISTOPATOLÓGICOS	Nº DE PACIENTES				TOTAL
	MASCULINO	%	FEMININO	%	
GRAU INTERMEDIÁRIO					
Difuso de pequenas células clivadas	4	12,5	1	7,1	5
Difuso misto de pequenas e gran des células	4	12,5	1	7,1	5
Difuso de grandes células	5	15,6	1	7,1	6
ALTO GRAU					
Linfoblástico	2	6,2	3	21,4	5
Burkitt	17	53,1	4	28,6	21
Pequenas células não clivadas	-	-	3	21,4	3
NÃO CLASSIFICADO	-	-	1	7,1	1
TOTAL	32	100,0	14	100,0	46

TABELA 4. CASOS DE LNH NA INFÂNCIA SEGUNDO A IDADE E HISTOPATO LÓGICO NO HIAS NO PERÍODO 1979-89

TIPOS HISTOPATOLÓGICOS	IDADE			TOTAL
	0 - 4	5 - 9	10 - 14	
GRAU INTERMEDIÁRIO				
Difuso de pequenas células clivadas	3	2	-	5
Difuso misto de pequenas e gran des células	2	2	1	5
Difuso de grandes células	2	2	2	6
ALTO GRAU				
Linfoblástico	2	2	1	5
Burkitt	11	9	1	21
Pequenas células não clivadas	2	1	-	3
NÃO CLASSIFICADO	-	-	1	1
TOTAL	22	18	6	46

TABELA 5. TIPOS HISTOPATOLÓGICOS E LOCALIZAÇÃO DOS LNH NA IN FÂNCIA NO HIAS NO PERÍODO 1979-89

TIPOS HISTOPATOLÓGICOS	LOCALIZAÇÃO							TOTAL
	ABDO ME	PESCO ÇO	MEDIAS TINO	TESTÍ CULO	MANDI BULA	FACE	BOCA	
GRAU INTERMEDIÁRIO								
Difuso de pequenas células clivadas	5	-	-	-	-	-	-	5
Difuso misto de pequenas e gran des células	4	-	-	-	-	-	1	5
Difuso de grandes células	5	-	-	1	-	-	-	6
ALTO GRAU								
Linfoblástico	2	2	-	1	-	1	-	6*
Burkitt	17	2	-	-	1	1	-	21
Pequenas células não clivadas	3	-	-	-	-	-	-	3
NÃO CLASSIFICADO	-	-	1	-	-	-	-	1
TOTAL	36	4	1	2	1	2	1	47

* Um paciente do sexo masculino com duas localizações(abdome e testículo)

TABELA 6. TERAPÊUTICA GLOBAL DOS LNH NA INFÂNCIA NO HIAS NO PERÍODO 1979-89

PROTOCOLO	Nº DE PACIENTES	%
LNH/81	34*	73,9
COPP	4	8,7
LSA ₂ L ₂	1	2,2
NÃO TRATADOS	7	15,2
TOTAL	46	100,0

* Desses, 7 são considerados fora de protocolo

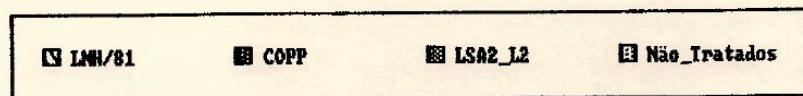
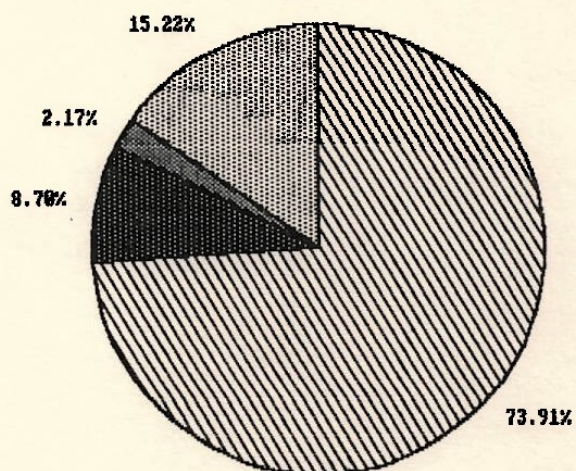


GRÁFICO 6 - TERAPÊUTICA GLOBAL DOS LNH NA INFÂNCIA NO HIAS NO PERÍODO 1979-89.

TABELA 7. TIPOS HISTOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICA DOS LNH NA INFÂNCIA NO HIAS NO PERÍODO 1979-89

TIPOS HISTOPATOLÓGICOS	TERAPÊUTICA			NÃO TRATADOS	TOTAL
	LNH/81	COPP	LSA ₂ L ₂		
GRAU INTERMEDIÁRIO					
Difuso de pequenas células clivadas	5	-	-	-	5
Difuso misto de pequenas e grandes células	4	-	-	1	5
Difuso de grande células	4	1	-	1	6
ALTO GRAU					
Linfoblástico	4	-	1	-	5
Burkitt	13	3	-	5	21
Pequenas células não clivadas	3	-	-	-	3
NÃO CLASSIFICADO	1	-	-	-	1
TOTAL	34	4	1	7	46

TABELA 8. CASOS DE LNH NA INFÂNCIA SEGUNDO A EVOLUÇÃO E HISTOPATOLÓGICO

TIPOS HISTOPATOLÓGICOS	EVOLUÇÃO			TOTAL
	EM ACOMPANHAM.	ÓBITOS	ABANDONO	
GRAU INTERMEDIÁRIO				
Difuso de pequenas células clivadas	1	1	3	5
Difuso misto de pequenas e grandes células	4	1	-	5
Difuso de grandes células	3	2	1	6
ALTO GRAU				
Linfoblástico	-	4	1	5
Burkitt	4	8	9	21
Pequenas células não clivadas	1	1	1	3
NÃO CLASSIFICADO	1	-	-	1
TOTAL	14	17	15	46

TABELA 9. CASOS DE LNH NA INFÂNCIA SEGUNDO A EVOLUÇÃO E LOCALIZAÇÃO NO HIAS NO PERÍODO DE 1979-89.

LOCALIZAÇÃO	E V O L U Ç Ã O					
	EM ACOMPANHAMENTO		ÓBITOS		ABANDONO	
	Nº CASOS	%	Nº CASOS	%	Nº CASOS	%
Abdominal	12	85,7	11	64,7	13	81,3
Extra-abdominal	2	14,3	6	35,3	3	18,7
T O T A L	14	100,0	17	100,0	16*	100,0

* Um paciente do sexo masculino com duas localizações(abdome e testículo).

TABELA 10. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE LNH NA INFÂNCIA NO PERÍODO 1979-89.

A N O	Nº DE CASOS	%
1979	1	2,2
1980	1	2,2
1981	1	2,2
1982	1	2,2
1983	1	2,2
1984	6	13,0
1985	4	8,7
1986	4	8,7
1987	8	17,4
1988	6	13,0
1989	13	28,2
T O T A L	46	100,0

TABELA 11. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE LNH NA INFÂNCIA POR LOCALIZAÇÃO EM DIFERENTES CAUSUÍSTICAS.

AUTORES(REF. BIBL.)	ABDOME(Z)	MEDIASTINO(Z)
Murphy e cols.(31)	32	16
Haussner e cols.(16)	33	36
Weinstein e Link(51)	20	35
Gerard - Marchand e cols.(14)	50	14
Ramos e cols.(40)	64	*
Bittencourt e cols.(3)	70	3
Presente série	76	2

* Sem informação

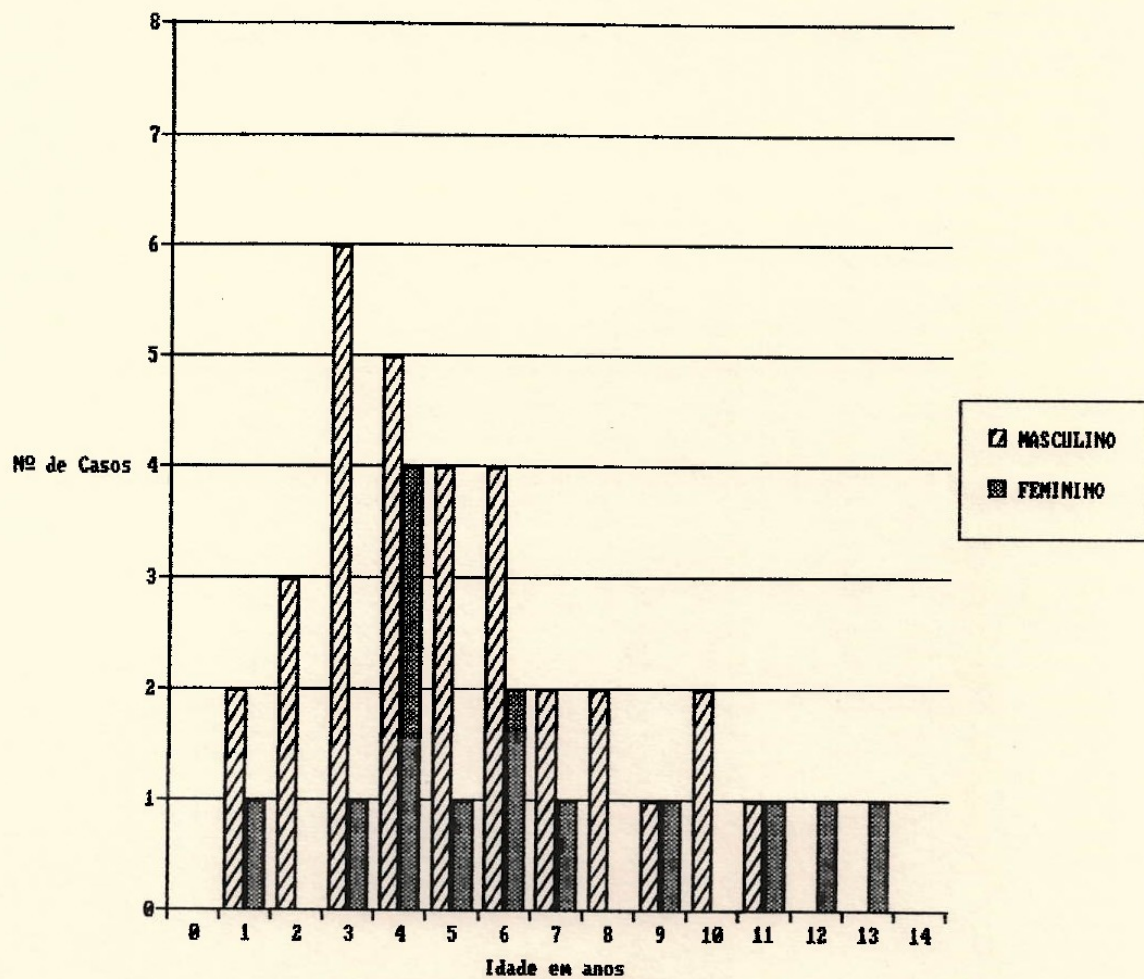


GRÁFICO 1 - CASOS DE LNH NA INFÂNCIA SEGUNDO SEXO E IDADE NO HIAS NO PERÍODO 1979-89.

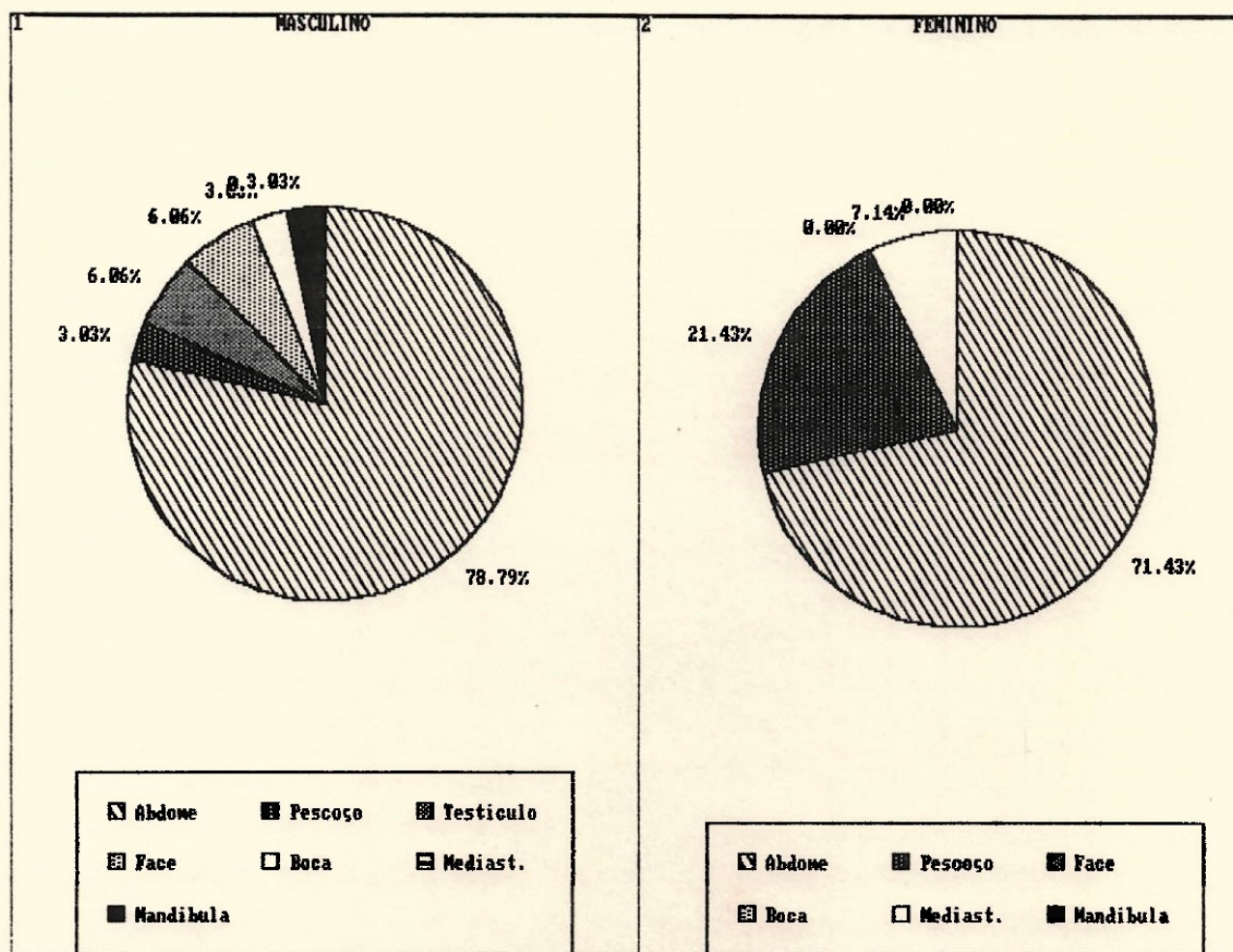


GRÁFICO 2 - PRINCIPAIS LOCALIZAÇÕES DOS LNH NA INFÂNCIA SEGUNDO O SEXO NO HIA NO PERÍODO 1979-89.

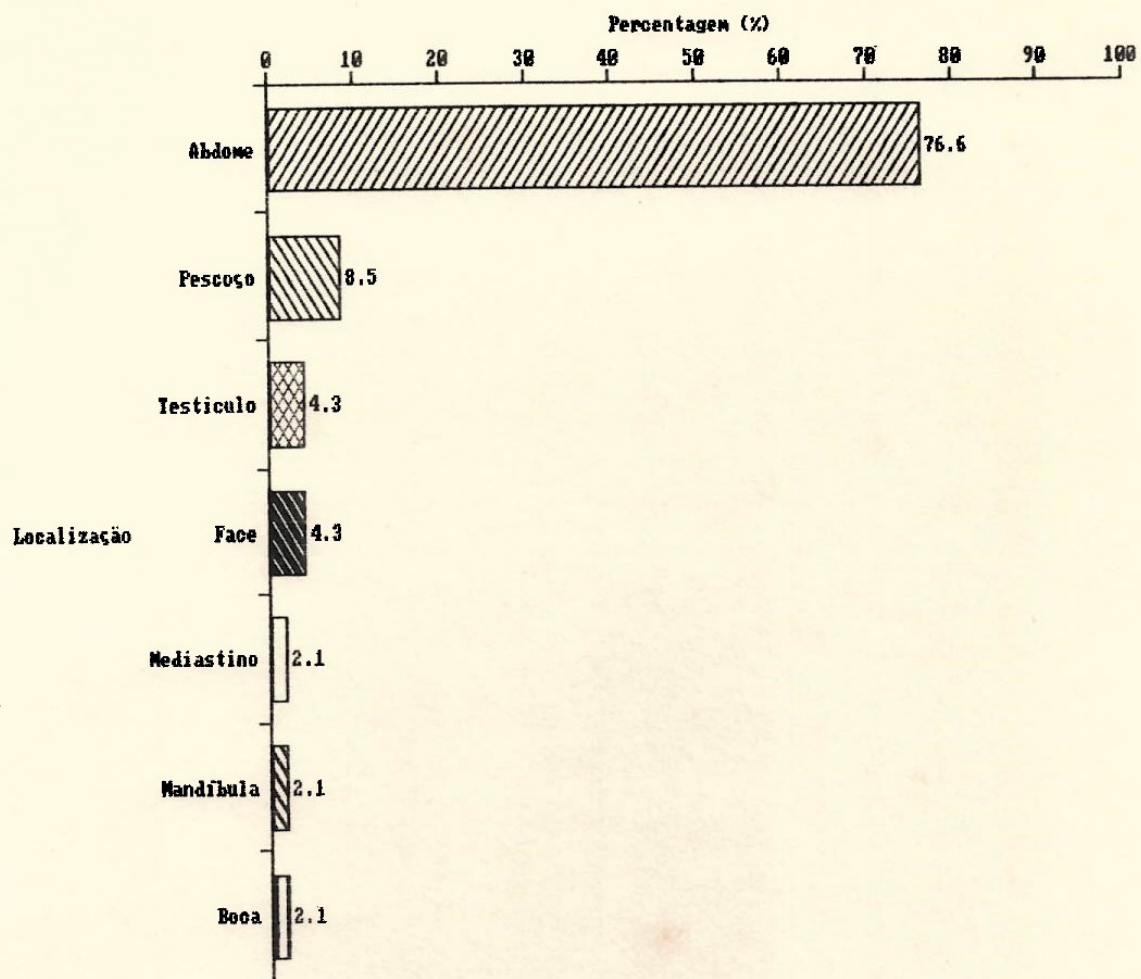
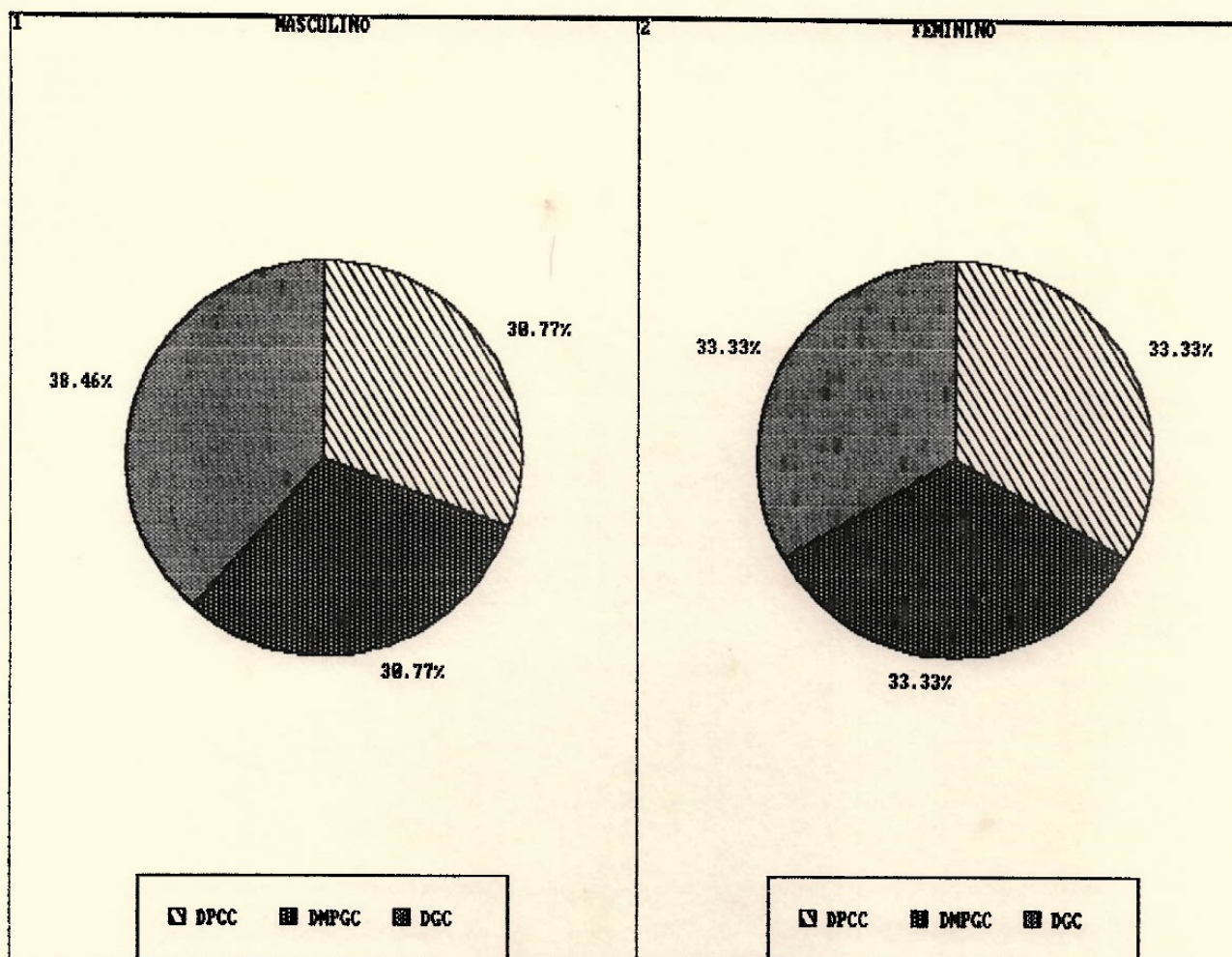


GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO GLOBAL DAS PRINCIPAIS LOCALIZAÇÕES DOS LNH NA INFÂNCIA NO PERÍODO 1979-89.



DPCC = Difuso de pequenas células clivadas; DMPGC = difuso misto de pequenas e grandes células; DGC = difuso de grandes células.

GRÁFICO 4 - CASOS DE LINFOMA NÃO HODGKIN NA INFÂNCIA SEGUNDO O SEXO E HISTOPATOLÓGICO (GRAU INTERMEDIÁRIO) NO HIAS NO PERÍODO 1979-89.

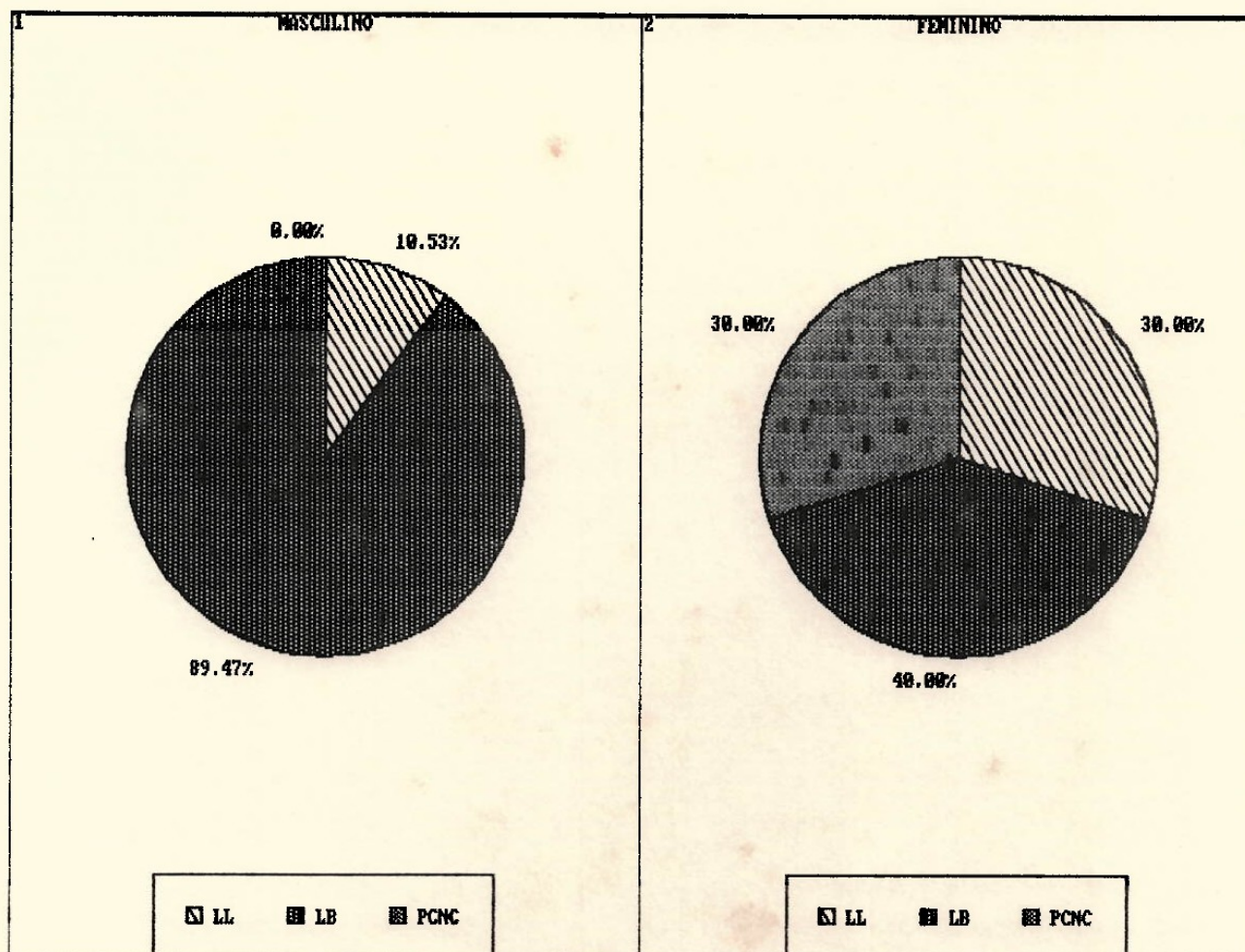


GRÁFICO 5 - CASOS DE LNH NA INFÂNCIA SEGUNDO O SEXO E HISTOPATOLÓGICO (ALTO GRAU) NO HIAS NO PERÍODO 1979-89

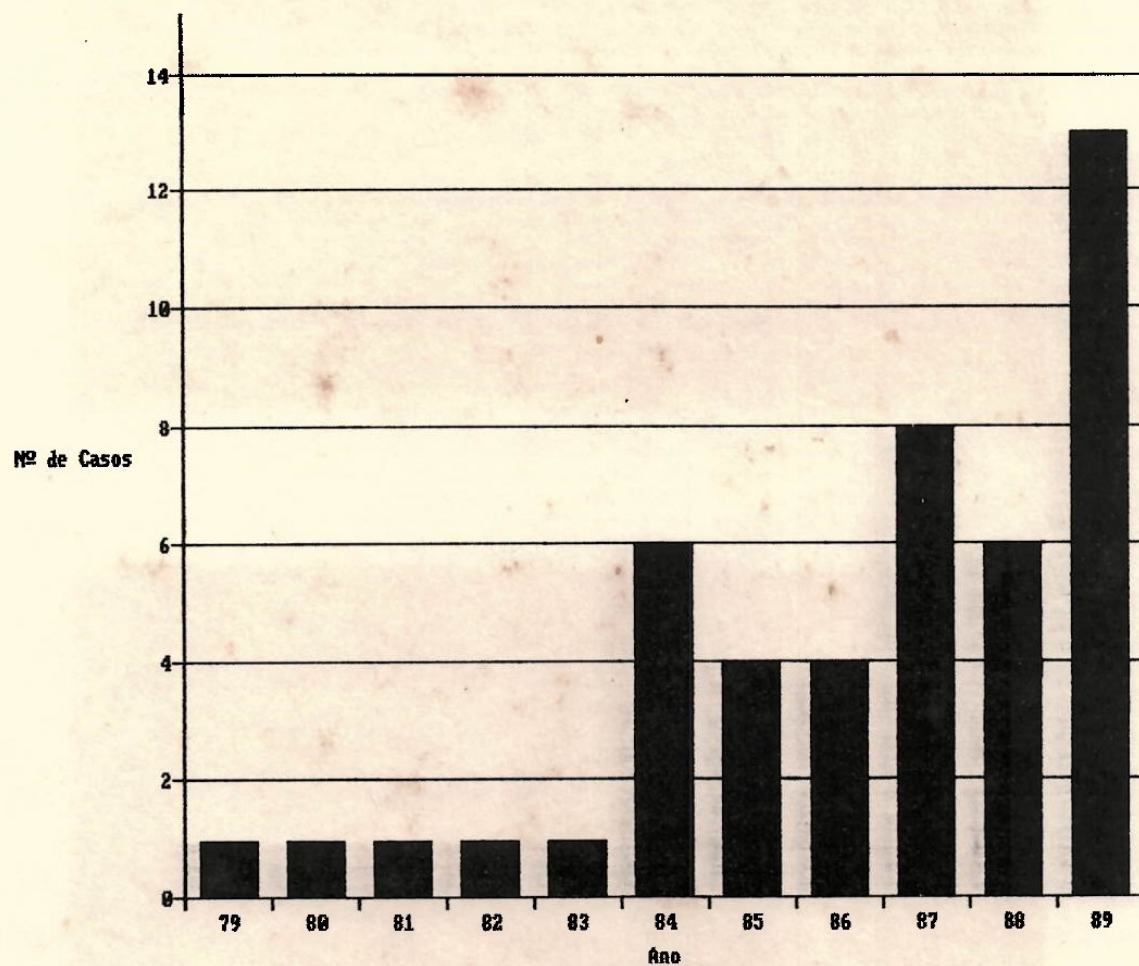


GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE LNH NA INFÂNCIA NO PERÍODO 1979-89.

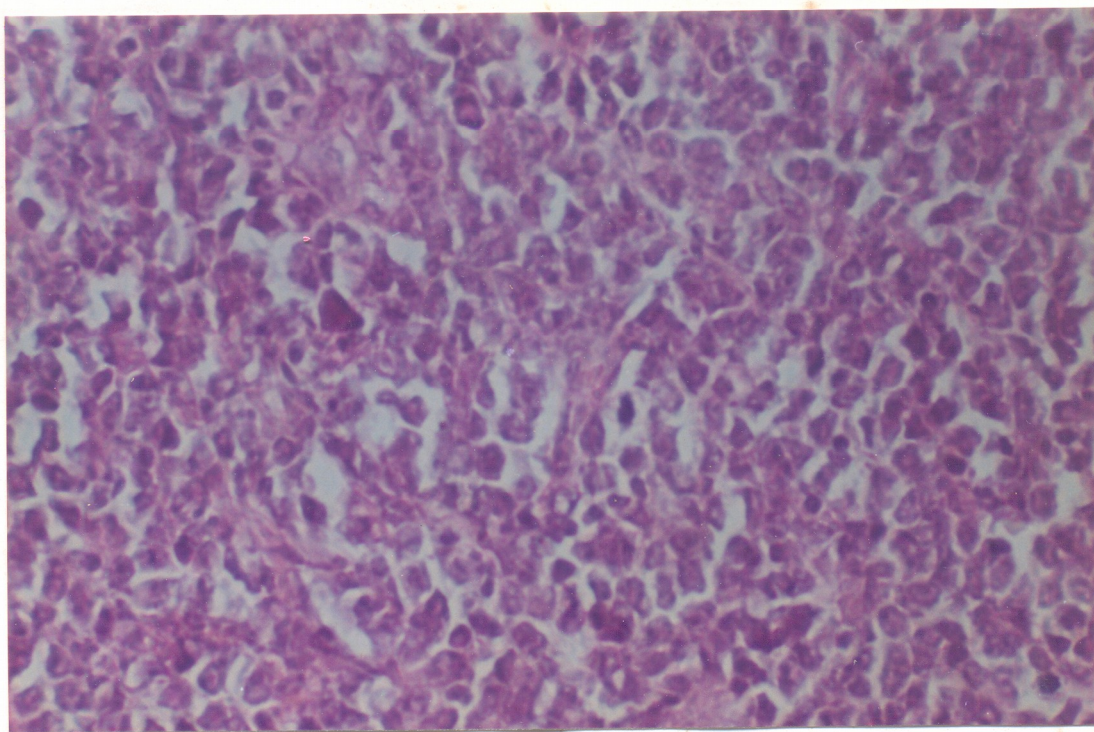


FIGURA 1 - LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS
HE 200x

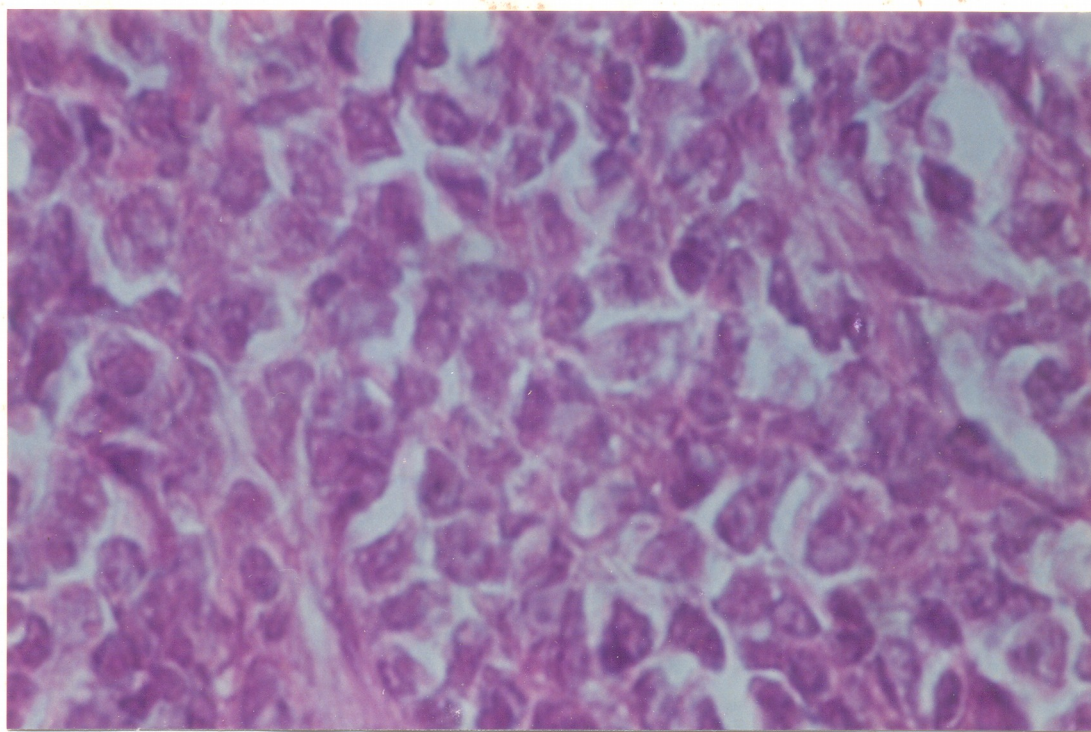


FIGURA 2 - LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS
HE 400x

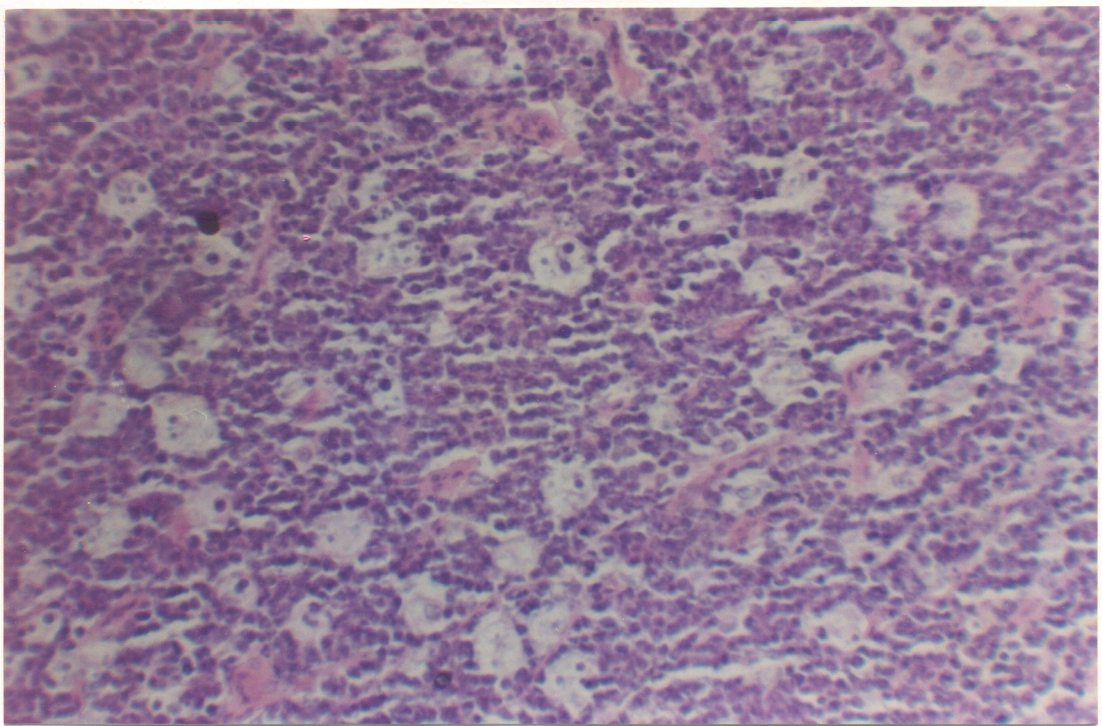


FIGURA 3 - LINFOMA DE BURKITT
HE 100x

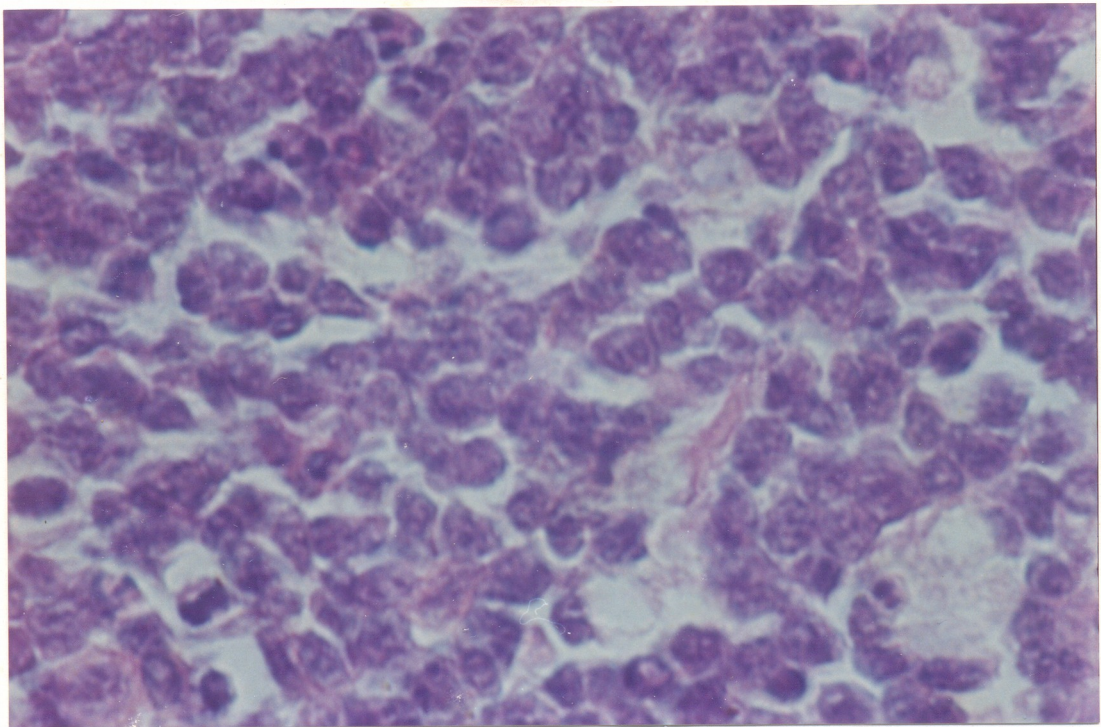


FIGURA 4 - LINFOMA DE BURKITT
HE 400x

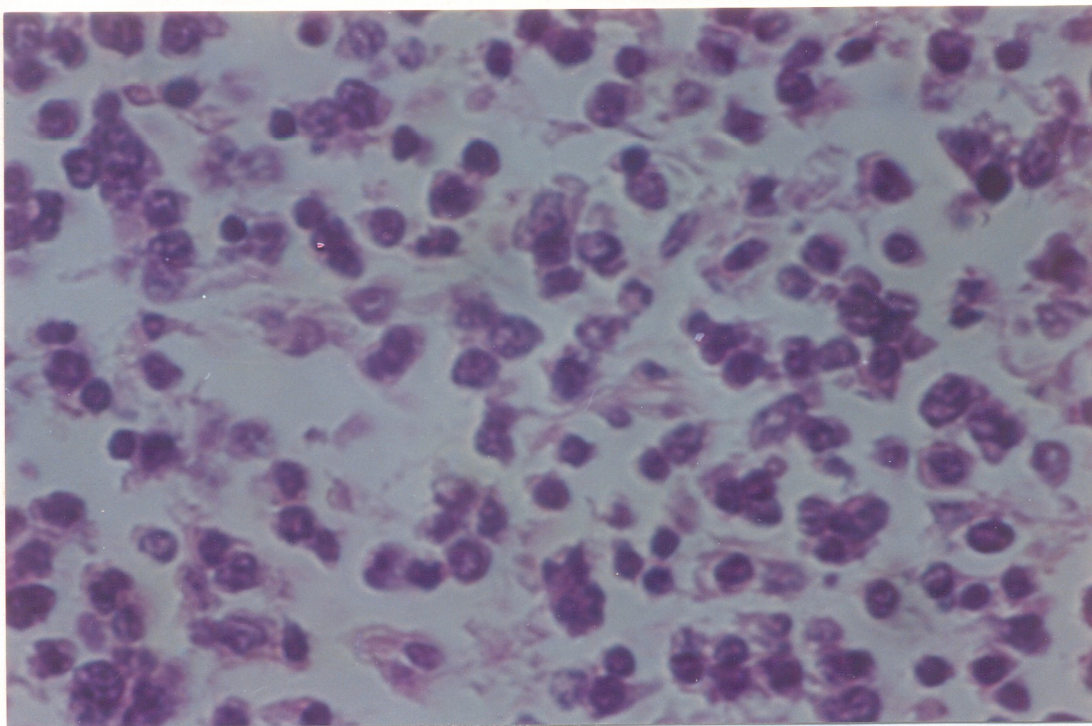


FIGURA 5 - LINFOMA DIFUSO MISTO DE PEQUENAS E GRANDES CÉLULAS
HE 400x

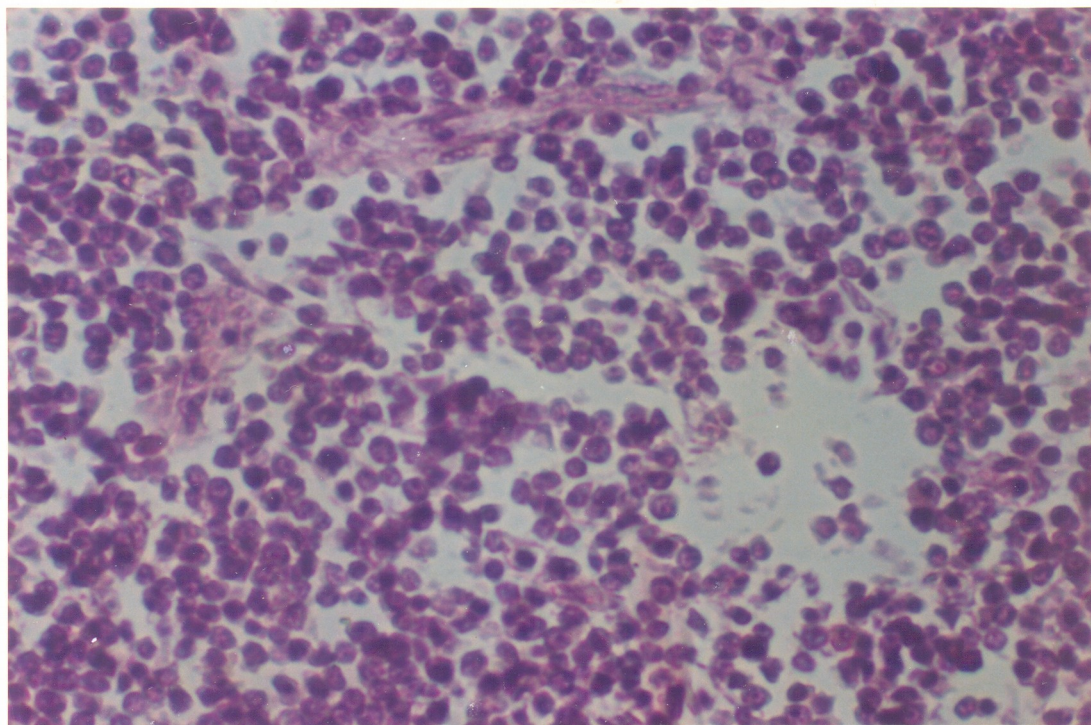


FIGURA 6 - LINFOMA DIFUSO DE PEQUENAS CÉLULAS CLIVADAS
HE 200x

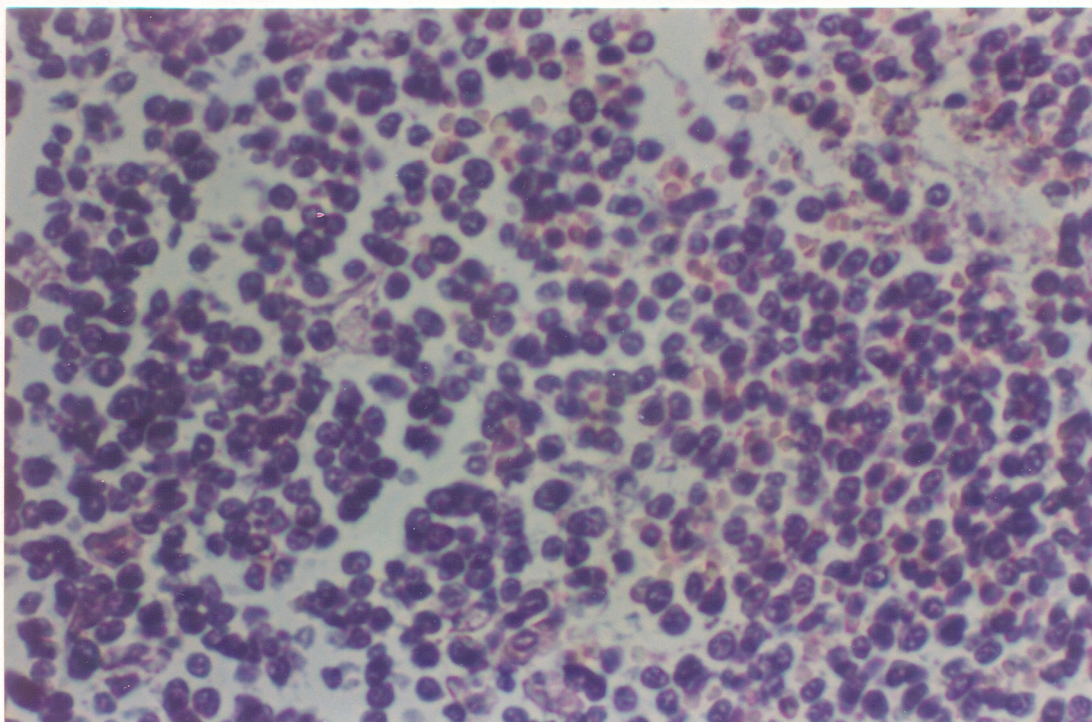


FIGURA 7 - LINFOMA DE PEQUENAS CÉLULAS NÃO CLIVADAS
HE 200x

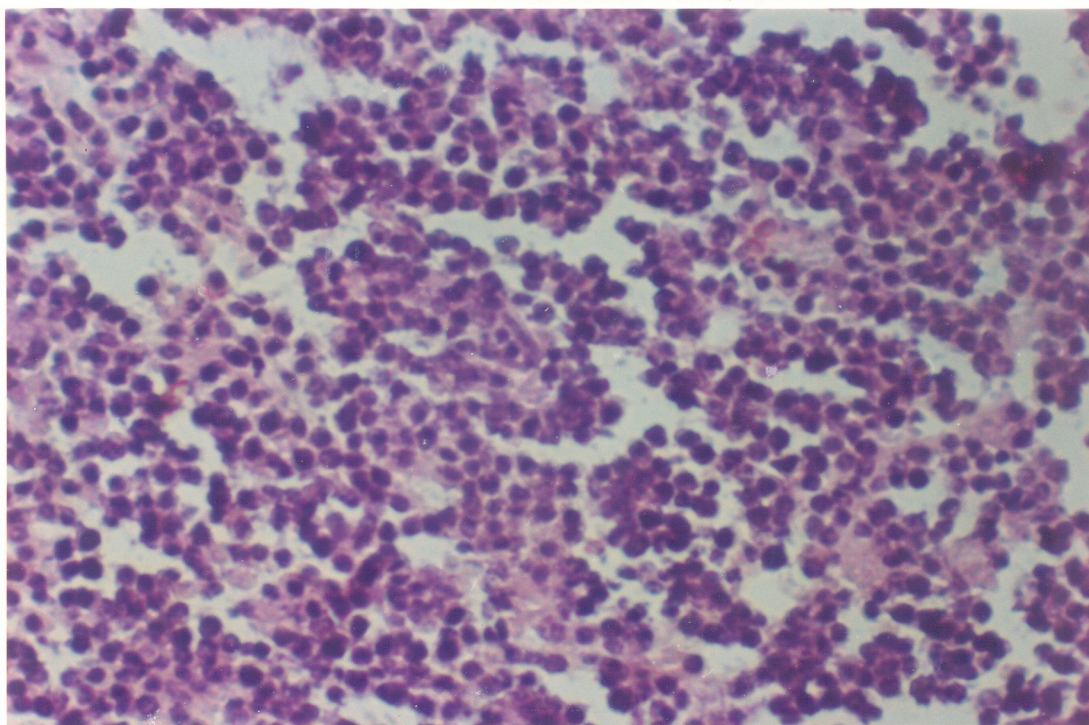


FIGURA 8 - LINFOMA LINFOBLÁSTICO
HE 200x

4 - DISCUSSÃO

A distribuição dos casos segundo o sexo, M:F de 2,3:1 foi semelhante à observada por Bittencourt e cols³, na Bahia. Em outros países também encontra-se distribuição semelhante^{33,34}. Algumas causuísticas porém apresentam proporção M:F de 0,9:1 na faixa etária de 0-14 anos^{4,42}. A idade variou de 1 a 13 anos, com uma média de 6,1 anos (Tabela 1) estando o predomínio de casos entre três e seis anos, achado compatível com os dados do Brasil³ e Itália¹³. Murphy encontrou uma maior frequência entre 7 e 11 anos, sendo a média de idade 9 anos³³. Em Cuba, Ramos e cols. encontraram maior frequência de LNH em crianças de 3 a 4 anos⁴⁰.

A localização abdominal na nossa série foi de 76,6%, o que é compatível com os dados brasileiros³. Apenas Algumas causuísticas também demonstram esta localização como a mais frequente^{14,33,40}. A prevalente localização no mediastino não foi observada na nossa série (2,1%) nem na de Bittencourt e cols.³, porém outros autores mostram ser esta a localização predominante^{16,28,51}. Nos casos de tumores abdominais, onde pode-se identificar o sítio primário de envolvimento, a localização extranodal foi a mais encontrada, o que é esperado em crianças, sendo o intestino o sítio mais frequente^{3,34}. Pelo exposto, verifica-se que em nosso meio a frequência da localização do LNH infantil é diferente daquela observada em outras áreas geográficas, apenas comparando-se com os dados brasileiros (Tabela 11).

Os tipos histopatológicos encontrados foram o de

grau intermediário de malignidade e o de alto grau de malignidade. O de baixo grau de malignidade não foi encontrado o que é normal na infância⁴⁴. O de grau intermediário corresponde a 34% do total, predominando neste grupo o difuso de grandes células(13%); o difuso de pequenas células clivadas e o difuso misto, de pequenas e grandes células clivadas correspondem a 10,9% cada. O de alto grau de malignidade corresponde a 63% do total, predominando o tipo Burkitt(45,6%), enquanto o linfoma linfoblástico correspondeu a apenas 10,9% de todos os casos. O de pequenas células não clivadas corresponde a 6,5%(Tabela 3). Gostaríamos de ressaltar que os linfomas com classificação no grau intermediário em difuso de pequenas células clivadas e difuso misto de pequenas e grandes células mereceriam um estudo mais detalhado no sentido da reavaliação, no que tange à classificação.

Trabalhos brasileiros apresentam 56% do linfoma de Burkitt e 9% do linfoblástico, dados esses mais próximos dos nossos³. Em outras casuísticas o linfoma linfoblástico incide em 30 a 50% dos casos^{16,20,33,51} (Tabela 11). Como em nosso meio a localização mediastinal é pouco frequente e como o linfoma linfoblástico incide mais nessa localização, daí a baixa incidência deste tipo de linfoma quando comparado à casuística de outros autores. Este fato do número reduzido da localização mediastinal se deve provavelmente à dificuldade de se biopsiar estes pacientes a fim de se fazer o diagnóstico histopatológico, pois muitos já chegam com sintomas avançados de síndrome de compressão da veia cava superior e têm que ser submetidos de imediato ao início da poliquimioterapia, sem se saber o diagnóstico.

O linfoma tipo Burkitt tem sua localização mais

frequente na mandíbula e maxilar superior, não sendo raros os casos com envolvimento facial múltiplo . A apresentação abdominal está presente em somente um terço dos casos; porém nos Estados Unidos, a forma abdominal predomina(56%) estando os maxilares atingidos em apenas 7% dos casos . Os nossos achados foram mais compatíveis com os dados norte-americanos.

Pode-se observar, portanto, a predominância da localização abdominal em todos os tipos histopatológicos, permanecendo a maior frequência do linfoma de alto grau de malignidade sobre o de grau intermediário de malignidade nesta localização.

Na frequência dos tipos histopatológicos em relação à idade houve um predomínio abaixo de 10 anos, principalmente no linfoma de Burkitt, o que é compatível com os dados nordestinos³. Pode-se observar o decréscimo de número de casos de 10-14 anos(Tabela 4).

Na terapêutica utilizada foi empregado o protocolo LNH/81(ANEXO 3) em 34 pacientes(73,9%), sendo que destes, 7(20,5%) foram considerados fora de protocolo e tiveram que ser submetidos a protocolos alternativos como o COMLA⁴⁶ ou MACOP-B^{8,21} porém permanecendo sem nenhuma resposta(Tabela 6).

Dos 34 pacientes que utilizaram o LNH/81(ANEXO 3), 14(41,2%) permanecem em acompanhamento, 9(26,5%) foram a óbito e 11(32,3%) abandonaram o tratamento. De todos os casos que abandonaram o tratamento, num total de 15(32,6%), 11(73,3%) pertenciam ao alto grau de malignidade e apenas 4(26,7%) ao grau intermediário(Tabela 8). Certamente isso se deve ao fato dos pacientes já chegarem com a doença avançada, tendo pior prognóstico, o que está de acordo com Bittencourt³.

Outros protocolos utilizados foram o COPP (ANEXO 4) em 4 casos (8,7%), porém 2 casos foram a óbito e dois abandonaram o tratamento. Esta terapêutica foi empregada apenas de 1979 ao início de 1984, até que o serviço uniformizasse seu protocolo de rotina. O $LSA_2L_2^{27,44,45,51}$ foi utilizado apenas em um caso (2,2%) que já apresentava medula óssea infiltrada à época de sua apresentação.

A evolução mostra que dos 46 pacientes, menos de um terço, ou seja 14 (30,4%) permanecem em acompanhamento, 17 (37%) foram a óbito e 15 (32,6%) abandonaram o tratamento (Tabela 8). Em outros centros o que tem sido observado é que mais de dois terços dos doentes são acompanhados, apresentando uma percentagem de pacientes considerados livre de doença que varia de 61 a 76%³³.

A localização abdominal mostrada ser a mais comum, continua prevalecendo naqueles pacientes em acompanhamento (85,7%) (Tabela 9).

A distribuição anual mostra um aumento do número de casos ano a ano, o que é explicado pela melhora no diagnóstico e uma maior organização do serviço (Tabela 10, Gráfico 7).

Concluimos assim que existem variações regionais importantes quanto à distribuição dos casos de LNH na infância em relação à idade, localização, tipo histopatológico e evolução, estando os nossos dados aproximados apenas daqueles do Nordeste do Brasil³. Quanto à localização, os dados encontrados estiveram mais próximos daqueles registrados em Cuba e na França^{14,40}.

Com relação aos achados histopatológicos, em alguns casos ficou difícil se estabelecer comparações considerando que foram adotados diferentes critérios de classificação e em diferentes idades nas outras casuísticas ^{13,14,25,34,38,40,43}.

A formulação operacional utilizada neste trabalho (Working Formulation) corresponde à mais nova classificação de senvolvida pelos grupos cooperativos, na tentativa da uniformização do estudo. Porém ela não pretende substituir as outras e sim ser usada em associação à outros sistemas de classificação para facilitar a investigação clínica e acompanhamento terapêutico ^{10,18,22,32,37,41}.

5 - CONCLUSÃO

Realizamos o presente trabalho na tentativa de uni
formização de estudo dos LNH na infância em nosso meio, utili
zando a "Working Formulation" e observamos que:

- (1) - os LNH na infância diferem daqueles na ida
de adulta quanto à localização, histopato
lógico e evolução.
- (2) - foi encontrado uma maior frequência no sexo
masculino com predomínio da localização ab
dominal e das formas mais graves.
- (3) - a melhor evolução se correlacionou ao tipo
histopatológico de grau intermediário.
- (4) - o percentual de abandono de mais de 20% não
nos possibilitou fazer a curva de sobrevida.
- (5) - os dados brasileiros foram os que mais se
correlacionaram com os nossos.
- (6) - existem poucos trabalhos na literatura com
casuísticas infantis de LNH.

6 - SUMMARY

A review of 46 cases of non Hodgkin lymphomas in childhood was made with the use of the Working Formulation. The intermediated grade of malignancy was found in 16 patients (34,8%), with 5 cases of diffuse small cleaved cell lymphomas (10,9%), 5 of diffuse small and large cell lymphoma(10,9%) and 6 cases of diffuse large cell lymphoma(13%). High grade of malignancy were found in 29 patients(63%), with the following distribution: 5 cases of lymphoblastic lymphoma(10,9%), 21 of Burkitt-like lymphomas(45,6%) and 3 of small non cleaved cell lymphoma(6,5%). One case was not classifiable(2,2%).

All of them presented the diffuse pattern. Abdominal localization was predominant(76,6%).

Histopathological types, age, sites, therapy and evolution of patients were taken into consideration. 14 out of the 46 cases are still being followed. On this group the intermediate grade prevailed(57,1%) as well as the abdominal localization.

The results were compared with those in the literature.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALERT, J. & CARBALLOSO, M. Incidencia de los tumores malignos de los niños en Cuba en los años 1973-1975 y 1976 - 1978. Rev. Cub. Ped., 57(4):469-75, 1985.
2. BANKS, P. M. Histopathology of malignant lymphomas. In: WILLIAMS, W. J. Hemathology. 4. ed. New York, Mc Graw-Hill, 1990. 1882p. cap. 116, p. 1031-39.
3. BITTENCOURT, A. L. et al. Linfoma maligno não Hodgkin na infância. Estudo clínico patológico de 70 casos. J. Pediatr, 62(6):259-66, 1987.
4. BRUMINI, R. (ed) Câncer no Brasil: dados histopatológicos, 1976-80. Rio de Janeiro, 1982. p.94-7.
5. BURKE, J. S. The histopathology classification of non-Hodgkin's lymphomas: ambiguities in the Working Formulation and two newly reported categories. Semin. Oncol. 17(1): 3 - 10, 1990.
6. CHAVES, E. Linfomas não Hodgkin. In _____. Linfomas Malignos na Criança. São Paulo. Fundo Editorial BYK-Prociencx, 1978. 131p. cap. 4, p. 53-72.
7. CHAVES, E. Tumor de Burkitt (Linfoma africano). In _____. Linfomas Malignos na Criança. São Paulo. Fundo Editorial BYK - Prociencx, 1978. 131p. cap. 5, p. 73-102.
8. COIFFIER, B. Les lymphomes non hodgkiniens. Diagnostic, principes du traitement. Rev. Prat, 40(7):669-71, 1990.

9. CRIST, W. M. et al. Biology and staging of childhood non-Hodgkin lymphoma. An Esp. Pediatr., 29(suppl. 34) 104-9, 1988.
10. ERSBOLL, J. et al. Comparison of the Working Formulation of non-Hodgkin's lymphoma with the Rappaport, Kiel, and Lukes & Collins classifications. Cancer, 55(10):2442 - 58, 1985.
11. FERRARIS, A. M. et al. Serum lactic dehydrogenase as a prognostic tool for non-Hodgkin lymphomas. Blood, 54(4): 928-32, 1979.
12. GARCIA; C. F. Marcadores inmunológicos en los linfomas. Acta Méd. Colomb, 13(1): 37-43, 1988.
13. GASPARINI, M. et al, Childhood non-Hodgkin malignant lymphomas: a clinicopathologic retrospective study. Med. Pediatr. Oncol., 6:243-53, 1979.
14. GERARD-MARCHANT, R. et al. Histocytologie des lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant étude de 161 cas types selon la classification de Kiel. Ann. Pathol., 2:107-16, 1982.
15. GRIFFITH, R. C. et al. A morphologic study of childhood lymphoma of the lymphoblastic type: The Pediatric Oncology Group experience. Cancer, 59: 1126-31, 1976.
16. HAUSSNER, R. J. et al. Non Hodgkin's lymphoma in the first two decades of life. A pathological study of 30 cases. Cancer, 40:1533-47, 1977.
17. IRAGORRY, L. B. et al. Linfoma no Hodgkin en pediatria. Gac. Med. Caracas, 92(1-3):23-9, 1984.

18. JANDL, J. H. Non-Hodgkin's lymphomas. In: _____. Blood: textbook of hematology. Boston, Little Brow, 1987. 1214p. cap. 28, p. 891-964.
19. KELLY, D. R. et al. A morphologic study of childhood lymphoma of the undifferentiated type: The Pediatric Oncology Group experience. Cancer, 59:1132-7, 1987.
20. KJELDSBERG, C. R. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in children. Hum. Pathol., 14:612-27, 1983.
21. KLIMO, P.; CONNORS, J. M. Updated clinical experience with MACOP-B. Semin. Hematol., 24(2):26-34, 1987.
22. KRUEGER, G. R. F. et al. A new Working Formulation of non-Hodgkin's lymphomas. A retrospective study of the new NCI classification proposal in comparison to the Rappaport and Kiel classifications. Cancer, 52(5):833-40, 1983.
23. LESTER, E. P. & ULTMANN, J. E. Lymphoma. In: WILLIAMS, W. J. Hematology. 4. ed. New York, Mc Graw-Hill, 1990. 1882p. cap. 118, p.1067-89.
24. LEVINE, A.M. et al. Small noncleaved follicular center cell lymphoma: Burkitt and non-Burkitt variants in the United States. Cancer, 52:1073-9, 1983.
25. LIEBERMAN, P. H. et al. Evaluation of malignant lymphomas using three classifications and the Working Formulation. Am. J. Med., 81(3):365-80, 1986.
26. LINK, M. P. et al. Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with or without radiotherapy. N. Engl. J. Med., 322(17):1169-74, 1990.

27. **MAGRATH, I. T.** et al. An effective therapy for both undifferentiated(including Burkitt's) lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. Blood, 63(5):1102-11, 1984.
28. **MALPAS, J. S.** Lymphomas in children. Semin. hematol., 19: 301-14, 1982.
29. **MIGUEL, J. F.** et al. Linfomas no-Hodgkinianos. II Factores pronósticos. Sangre, 33(5):367-71, 1988.
30. **MILIAUSKAS, J. R.** et al. Undifferentiated non-Hodgkin's lymphomas(Burkitt's and non-Burkitt types). The relevance of making this histologic distinction. Cancer, 50(10): 2115-21, 1982.
31. **MOORMEIER, J. A.** et al. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. Semin. Oncol., 17(1):43-50, 1990.
32. **MORRA, E.** et al. Bone marrow and blood involvement by non-Hodgkin's lymphoma: A study of clinicopathologic correlations and prognostic significance in relationship to the Working Formulation. Eur. J. Haematol., 42:445-53, 1989.
33. **MURPHY, S. B.** Classification, staging and end-results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. Semin. Oncol., 7:332-9, 1980.
34. **MURPHY, S.B.** et al. A study of childhood non-Hodgkin's lymphoma. Cancer, 36:2121-31, 1975.

35. MATHWANI, B. N. et al. A morphologic study of childhood lymphoma of the diffuse "histiocytic" type: The Pediatric Oncology Group experience. Cancer, 59:1138 - 42, 1987.
36. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Reproducibility of major classification systems. Cancer, 55(1):91-5, 1985.
37. NATIONAL CANCER INSTITUTE. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer, 49(10):2112-35, 1982.
38. PADMALATHA, C. et al. Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma in children and young adults: a clinicopathologic study of 127 cases. Med. Pediat. Oncol., 10:175-84, 1982.
39. PICOZZI, V. J. & COLEMAN, C. N. Lymphoblastic lymphoma. Semin. Oncol., 17(1):96-103, 1990.
40. RAMOS, M. L. et al. Linfomas no Hodgkinianos en el niño. Bol. Med. Hosp. Infant. México, 37:645-56, 1980.
41. SCHULTZ, H. B. et al. A simplified Working Formulation of non-Hodgkin's lymphomas based on quantifiable histologic criteria Cancer, 64(12):2532-40, 1989.
42. SILVA, M. G. C. Central and South America and Caribbean. Cancer registry of Ceará(Fortaleza) 1978-1980. In: PARKIN, D. M. et al(eds). Internacional Incidence of childhood Cancer. Lyon, 1988. p. 109-17.

43. SIMON, R. et al. The non-Hodgkin lymphoma pathologic classification project. Ann. Int. Med., 109:939-45, 1988.
44. SMITH, S. D. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in Children. Semin. Oncol., 17(1):113-9, 1990.
45. SULLIVAN, M. P. et al. Pediatric Oncology Group experience with modified LSA₂L₂ therapy in 107 children with non-Hodgkin's lymphoma (Burkitt's lymphoma excluded). Cancer, 55:323-36, 1985.
46. SWEET, D. L. et al. Cyclophosphamide, vincristine, methotrexate with leucovorin rescue, and cytarabine (COMLA) combination sequential chemotherapy for advanced diffuse histiocytic lymphoma. Ann. Int. Med., 92(6):785-90, 1980.
47. TOMÁS, J. F. et al. Linfomas no-Hodgkinianos. I. Características clínicobiológicas de una serie de 98 casos. Sangre, 33(5):361-66, 1988.
48. VANNIER, J. P. Childhood non-Hodgkin's lymphomas: clinical and therapeutic aspects. Biomed. Pharmacother., 42(4):263-70, 1988.
49. VEZZONI, P. et al. Multienzymatic analyses of human malignant lymphomas. Correlation of enzymatic data with pathologic and ultrastructural findings in Burkitt's and lymphoblastic lymphoma. Cancer, 54:489-99, 1984.
50. WAGNER, D. K. et al. Soluble interleukin II receptor levels in patients with undifferentiated and lymphoblastic lymphoma. J. Clin. Oncol., 5:1262-74, 1987.

51. WEINSTEIN, H. J. & LINK, M. P. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. Clin. Haematol., 8(3):669-716, 1979.
52. WOLLNER, N. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in children. A comparative study of two modalities of therapy. Cancer, 37:123-34, 1976.

ANEXOS

A N E X O 1
LINFOMAS NÃO HODGKIN
Ficha de Acompanhamento

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Registro: _____
Data Nascimento: _____ Idade: _____ Sexo: _____ Cor: _____
Procedência: _____ Naturalidade: _____

ANAMNESE

Data 1ª Consulta: _____ Primeira Queixa: _____
Internações Anteriores: _____ Diagnóstico: _____
Presença Febre: _____ Perda Peso: _____

ANTECEDENTES

História semelhante na família: _____
Outras Patologias: LE: _____
Neoplasias: _____
Doenças Recentes: _____ Quadro Infeccioso: _____

EXAME FÍSICO

Gerais: _____ Aspecto Nutricional: _____
Palidez: _____ Icterícia: _____
Gânglios: Cervicais: _____
Axilares: _____
Inguinais: _____
Orofaringe: Hipertrofia? _____
Pulmão: _____
Coração: _____
Abdome: Presença de massas: _____
Fígado: _____
Baço: _____
Testículos: Infiltrados? _____

Membros Inferiores: edema? _____

SN: _____

EXAMES LABORATORIAIS

Hemograma: Hb: _____ Leucócitos: _____ Plaquetas: _____

Ht: _____ VHS: _____ Reticulócitos: _____

RX de Tórax e/ou Abdome: _____

Ultrassonografia Abdominal: _____

Provas de Função Hepática: TGO: _____ TP: _____

TGP: _____ FA: _____

Provas de Função Renal: Uréia: _____ Creatinina: _____

Ac. Úrico: _____

Biópsia Gânglio e/ou Massa: _____

Nº de Biópsia: _____ Data Cirurgia: _____

Medula Óssea e/ou Biópsia Óssea: _____

TERAPÊUTICA

Quimioterapia: Esquema Início: _____ Fim: _____

Radioterapia: _____ Quantos: _____ Local: _____

Punção Lombar: _____

Complicações: 1) Infecciosas: _____

2) Infiltrativas: _____

3) Hemorragias: _____

4) Obstrutivas: _____

5) Outras: _____

Sobrevida: Óbito: _____

Em acompanhamento: _____

x.x.x

A N E X O 2

FICHA DE ANATOMIA PATOLÓGICA

NOME: _____

LÂMINA Nº: _____

MATERIAL: _____

FIXAÇÃO: _____

COLORAÇÃO: _____

MACROSCOPIA: _____

MICROSCOPIA: _____

CONCLUSÃO E OBSERVAÇÕES: _____

A N E X O 3

LINFOMA NÃO HODGKIN NA INFÂNCIA

HUWC - HIAS - HGF

NOME: _____ PRONTUÁRIO: _____

TIPO HISTOLÓGICO: _____

% INFILTRAÇÃO MO: _____

IDADE: _____ DATA NASCIMENTO: _____ SEXO: _____

PESO: _____ ALTURA: _____ ÁREA: _____

A - INDUÇÃO

DIA DO CICLO	DATA	DROGAS/DOSE IDEAL	DOSE ADMINISTRADA	OBSERVAÇÕES
D ₁ — D ₅		PRED. - 40mg/m ² =		
D ₁		VCR. - 1,5mg/m ² =		
		ADR. - 45mg/m ² =		
		CF. - 400mg/m ² =		
D ₂		CF. - 400mg/m ² =		
D ₃		CF. - 400mg/m ² =		
D ₈		VCR. - 1,5mg/m ² =		
		PL. - MTX.*		
		DEX - 4mg/m ²		
D ₁₅		VCR. - 1,5mg/m ²		
		PL. - MTX.*		
		DEX - 4mg/m ²		
D ₂₂		VCR. - 1,5mg/m ² =		
		ADR. - 45mg/m ² =		
		CF. - 400mg/m ² =		
		PL. - MTX.*		
		DEX - 4mg/m ²		
D ₂₃		CF. - 400mg/m ² =		
D ₂₄		CF. - 400mg/m ² =		
D ₂₈		VCR. - 1,5mg/m ² =		
		PL. - MTX.*		
		DEX - 4mg/m ²		
D ₃₅		VCR. - 1,5mg/m ² =		
		PL. - MTX.*		
		DEX - 4mg/m ²		

LINFOMA NÃO HODGKIN NA INFÂNCIA

HUWC - HEMOCE - HIAS - HGF

NOME: _____ PRONTUÁRIO: _____

IDADE: _____ DATA NASCIMENTO: _____ SEXO: _____

PESO: _____ ALTURA: _____ ÁREA: _____

A - INDUÇÃO(Continuação)

DIA DO CICLO	DATA	DROGAS/DOSE IDEAL	DOSE ADMINISTRADA	OBSERVAÇÕES
D ₄₂		VCR. - 1,5mg/m ² = ADR. - 45mg/m ² = CF. - 400mg/m ² =		
D ₄₃		CF. - 400mg/m ² =		
D ₄₄		CF. - 400mg/m ² =		
D ₅₄		MO		

OBS: * MTX IT: > 1a - 5mg

1 - 2a - 7,5mg

2 - 3a - 10mg

>3a - 12,5mg

B - PREVENÇÃO DA NEUROLEUCEMIA

DIA DO CICLO	DATA	DROGAS/DOSE IDEAL	DOSE ADMINISTRADA	OBSERVAÇÕES
D ₁ - D ₁₆		Cobaltoterapia para encéfalo 2a = 2400rad 2a = 1800rad		

PASSAR PARA MANUTENÇÃO IMEDIATA NO D₂₂

LINFOMAS NÃO HODGKIN NA INFÂNCIA

NOME: _____ PRONTUÁRIO: _____

IDADE: _____ DATA NASCIMENTO: _____ SEXO: _____

PESO: _____ ALTURA: _____ ÁREA: _____

C - MANUTENÇÃO IMEDIATA

CICLO NÚMERO(CIRCULAR O Nº DE CICLO) 1-2-3-4-5-6-7-8-9				
DIA DO CICLO	DATA	DROGAS/DOSE IDEAL	DOSE ADMINISTRADA	OBSERVAÇÕES
D ₁ — D ₅		PRED. - 40mg/m ² =		
D ₁		CF. - 750mg/m ² =		
		ADR. - 45mg/m ² =		
D ₈ — D ₂₁		REPOUSO		

DIA DO CICLO	DATA	DROGAS/DOSE IDEAL	DOSE ADMINISTRADA	OBSERVAÇÕES
D ₂₂ — D ₂₆		PRED. - 40mg/m ² =		
		ARA-C - 100mg/m ² =		
D ₂₂		VCR. - 1,5mg/m ² =		
D ₂₇ — D ₃₈		REPOUSO		

DIA DO CICLO	DATA	DROGAS/DOSE IDEAL	DOSE ADMINISTRADA	OBSERVAÇÕES
D ₄₀ — D ₄₄		PRED. - 40mg/m ² =		
D ₄₀		MTX (EV) - 150mg/m ² =		
		PL - MTX*		
		DEX-4mg/m ² IT		
D ₄₁ — D ₄₂		LEUCOVORIN -15mg		
		6/6h(VO) 6 doses		
		24h após MTX		
D ₄₂ — D ₆₀		REPOUSO		

OBS: CASO NÃO TENHA LEUCOVORIN TROCAR O MTX EV POR MTX ORAL

DIA DO CICLO	DATA	DROGAS/DOSE IDEAL	DOSE ADMINISTRADA	OBSERVAÇÕES
D ₄₀ — D ₄₄		6MP - 90mg/m ²		
D ₄₅		MTX - 20mg/m ²		
D ₄₆		REPOUSO		

PASSAR PARA O CICLO SEGUINTE.

LINFOMA NÃO HODGKIN NA INFÂNCIA

HUWC - HEMOCE - HIAS - HGF

NOME: _____ PRONTUÁRIO: _____

IDADE: _____ DATA NASCIMENTO: _____ SEXO: _____

PESO: _____ ALTURA: _____ ÁREA: _____

D - MANUTENÇÃO TARDIA(12 MESES)

Início: _____ Término: _____

6 MP = 50mg/m²/dia V.O. contínuo

MTX = 20mg/m²/semanal

OBSERVAÇÕES SOBRE ALTERAÇÕES SIGNIFICATIVAS DO PROTOCOLO

ANEXO 4

ESQUEMA COPP

NOME: _____ PRONTUÁRIO: _____
 DIAGNÓSTICO: _____ DATA: _____
 PESO: _____ ALTURA: _____ ÁREA: _____

DATA	DIA DO CICLO	DROGA UTILIZADA	DOSE
	1º	CICLOFOSFAMIDA	600mg/m ²
		VINCRIPTINA	1,4mg/m ²
		PROCARBAZINA	100mg/m ²
		PREDNISONA	40mg/m ²
	2º ao 7º	PROCARBAZINA	100mg/m ²
		PREDNISONA	40mg/m ²
	8º	CICLOFOSFAMIDA	600mg/m ²
		VINCRIPTINA	1,4mg/m ²
		PROCARBAZINA	100mg/m ²
		PREDNISONA	40mg/m ²
	9º ao 14º	PROCARBAZINA	100mg/m ²
		PREDNISONA	40mg/m ²
	15º	PREDNISONA*	20mg/m ²
	16º ao 28º	REPOUSO TERAPÊUTICO	

RECOMEÇAR O CICLO NO DIA SEGUINTE

* Retirada gradativa da prednisona.

A N E X O V

COMPARAÇÃO DA WORKING FORMULATION COM OUTROS SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO PROPOSTOS PARA OS LINFOMAS NÃO HODGKIN²

WORKING FORMULATION/1981	RAPPAPORT/1966*	LUKES - COLLINS, 1974**
BAIXO GRAU A pequenos linfócitos, com ou sem diferenciação plasmocitóide B folicular, pequenas células clivadas C folicular, misto de pequenas e grandes células. GRAU INTERMEDIÁRIO D folicular, grandes células E difuso, pequenas células clivadas F difuso misto, peq. e grandes cél. G difuso, grandes células ALTO GRAU H imunoblástico, grandes células I linfoblástico(convoluto ou não convoluto) J pequenas células não clivadas Burkitt's OUTROS Hair cell, células cutâneas T Histiocítico Plasmocitoma	A linfocítico bem diferenciado, com ou sem diferença linfocítico pobremente diferenciado B nodular C difuso C nodular F difuso D nodular G, H difuso I linfoblástico indiferenciado I Burkitt J Pleomórfico	? Células indiferenciadas(indefinido) Célula B A pequeno linfócito A linfocítico plasmocitóide tipo centro celular B, C, ou E pequenas cél. clivadas C, D ou F grandes cél. clivadas D ou F, G grandes cél. não clivadas J pequenas células não clivadas H sarcoma imunoblástico Célula T A pequenos linfócitos J linfocítico convoluto ? cerebriforme(cutâneos) F, G células linfocitoides H sarcoma imunoblástico Histiocítico(? , G, H)

* Modificado em 1976

** Modificado em 1979