

LINFOMA DE HODGKIN EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO

RODRIGUES, Ana Julia Silva¹
VOIGT, Aléxia Degasperin²
TURMINA, Luana³
HATA, Marithza Mayumi⁴
FIORI, Carmem Maria Costa Mendonça⁵

RESUMO

Objetivo: Analisar o perfil dos pacientes com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, com o objetivo de conhecer as características clínicas e epidemiológicas da doença. **Métodos:** Estudo observacional, transversal e quantitativo-descritivo realizado mediante análise de prontuários médicos, entre janeiro/2001 e junho/2019. Foram avaliados dados referentes ao sexo, idade, manifestações clínicas, diagnóstico histopatológico, estadiamento e evolução. **Resultados:** Dos 44 pacientes analisados, 23 (52%) eram do sexo masculino e 21 (48%) do sexo feminino. A idade média do diagnóstico foi de 12,4 anos, sendo mais prevalente em pacientes com a faixa etária acima de 10 anos, correspondendo a 33 (75%) casos. Quanto ao diagnóstico anatomopatológico, 21 (48%) foi Esclerose Nodular, seguido 11 (25%) casos de Celularidade Mista, 8 (18%) de Predominância Linfocítica e 4 (9%) casos de Depleção Linfocítica. Quanto às manifestações iniciais, linfonodomegalia esteve presente em 33 (75%) casos, febre em 16 (36%) e perda de peso em 13 (30%). A média de tempo entre os primeiros sinais e sintomas e o diagnóstico foi de 83,1 dias. Quanto à evolução dos casos, 39 (89%) permanecem vivos até o momento do presente estudo. **Conclusão:** os resultados mostraram que a cura das crianças diagnosticadas com Linfoma de Hodgkin no Oeste do Paraná é comparável a outras regiões do Brasil e compatíveis a maioria dos relatos de países desenvolvidos, representando um bom prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: linfoma de hodgkin. epidemiologia. oncopediatria.

HODGKING LYMPHOMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STUDY

ABSTRACT

Objective: To analyze the profile of patients diagnosed with Hodgkin's lymphoma, in order to know the clinical and epidemiological profile. **Methods:** Observational, cross-sectional and quantitative-descriptive study conducted through analysis of medical records, between January 2001 and June 2019. Data regard in gender, age, clinical manifestations, histopathological diagnosis, staging and evolution were specified. **Results:** Of the 44 patients analyzed, 23 (52%) were male and 21 (48%) female. The average age of diagnosis was 12.4 years, being more prevalent in patients above 10 years old, corresponding to 33 (75%) cases. Regarding the pathological diagnosis, 21 (48%) were nodular sclerosis, followed by 11 (25%) cases of mixed cellularity, 8 (18%) of lymphocytic predominance and 4 (9%) cases of lymphocyte-depleted. Regarding recent manifestations, lymphonode enlargement was present in 33 (75%) cases, fever in 16 (36%) and weight loss in 13 (30%). The average time between the first signs and symptoms and the diagnosis was 83.1 days. Regarding the evolution of the cases, 39 (89%) remain alive until the present study. **Conclusion:** The results shown in the cure of children diagnosed with Hodgkin's Lymphoma in Western Paraná are comparable to the regions of Brazil and Record most reports from used countries, showing a good prognosis.

KEYWORDS: hodgkin'slymphoma. epidemiology. oncopediatrics.

¹ Acadêmica de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: anaju_r@hotmail.com

² Acadêmica de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: alexia_voigt@hotmail.com

³ Acadêmica de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: luanaturmina@hotmail.com

⁴ Acadêmica de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: marithzamg@gmail.com

⁵ Professora da disciplina de Pediatria do curso de Medicina do Centro Universitário FAG e oncologista pediátrica do Hospital do Câncer de Cascavel- UOPECCAN. E-mail: carmem.fiori@uopecan.org.br

1. INTRODUÇÃO

O Linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia do sistema linforreticular, com características clínicas e histopatológicas próprias, que corresponde a aproximadamente 10% dos linfomas que acometem crianças e adolescentes (FERREIRA *et al*, 2012). Representa cerca de 5% do câncer infantil em crianças de até 15 anos e 15 % entre os pacientes de 15 a 19 anos. Apresenta uma curva de incidência bimodal em relação à idade, sendo mais frequente em adultos jovens em países industrializados e em crianças em países em desenvolvimento (SHANBHAG e AMBINDER, 2017).

Entre as características principais da doença, está o aumento ganglionar com crescimento progressivo, podendo cursar ou não com febre diária maior que 38°C, anorexia, fadiga, prurido e perda de peso lenta e progressiva (ANSELL, 2018).

É caracterizado histopatologicamente pela presença de células neoplásicas, denominadas *Reed-Sternberg*. Apresenta quatro subtipos histológicos, sendo eles: Predomínio Linfocitário (PL), Celularidade Mista (CM), Depleção Linfocitária e Esclerose Nodular (INCA, 2018). Dentre os linfomas, o LH é uma forma altamente curável de câncer infantil, com taxas de sobrevida estimada em 5 anos superiores a 98% (KELLY, 2015).

Sendo assim, esta pesquisa foi realizada com o objetivo de conhecer as características dessa doença, a partir da obtenção e análise do perfil clínico e epidemiológico dos pacientes menores de 19 anos diagnosticados com Linfoma de Hodgkin no hospital de Câncer do Oeste do Paraná.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 LINFOMA DE HODGKIN: O QUE É?

O Linfoma de Hodgkin é uma neoplasia maligna linfoproliferativa caracterizada por apresentar um infiltrado reativo no tecido acometido (INCA, 2018). Corresponde ao terceiro subtipo de tumor mais frequente dentro do câncer infanto juvenil, entretanto, é uma doença altamente responsiva a terapia, considerada um dos casos de sucesso dentro da oncologia pediátrica (JAIN, KAPOOR e BAJPAI, 2016).

Do ponto de vista histológico, é representado pela presença da célula *Reed-Sternberg* (RS), considerada a célula maligna característica da doença, podendo ter relação com a expressão do gene do Epstein Barr Vírus (EBV) (RAZZOUK *et al*, 1997). A presença de células gigantes multinucleadas

RS, é derivada, na maioria das vezes, de linfócitos B e são responsáveis por 1 a 2% da massa tumoral total (INCA, 2018). Além disso, diferentes tipos celulares como os linfócitos T, granulócitos, histiócitos, fibroblastos e estroma, rodeiam essa célula.

É subdividido em quatro subtipos histológicos principais, sendo eles: Predomínio Linfocitário (PL), Celularidade Mista (CM), Depleção Linfocitária (DL) e Esclerose Nodular (EM). No entanto, existe ainda uma variação, o Linfoma de Hodgkin Predominante Linfocitário Nodular, assintomático na maioria dos pacientes, com frequência na população pediátrica de 5% a 10% (NIH, 2019).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que o Linfoma de Hodgkin compreenda 6% dos cânceres infantis em geral (NIH, 2019). Nos Estados Unidos, corresponde a cerca de 10% dos casos dos LNH cadastrados. (SHANBHAG e AMBINDER, 2017).

O LH possui características epidemiológicas únicas, como a distribuição etária bimodal, relação entre homens e mulheres e histórico familiar (NIH, 2019).

Em países em desenvolvimento, o primeiro pico de incidência se inicia antes da adolescência (SHANBHAG; AMBINDER, 2017), enquanto nos países industrializados, há uma maior frequência em adultos jovens. Nos Estados Unidos, por exemplo, a incidência de LH é maior entre adolescentes de 15 a 19 anos, e diminui em menores de 14 anos (NIH, 2019).

Em relação ao sexo, o linfoma de Hodgkin é mais comum em crianças do sexo masculino. Alguns estudos demonstram um discreto predomínio do sexo masculino em menores de 10 anos (OLIVEIRA, 2000) e do sexo feminino em adolescentes de 15-19 anos (NIH, 2019).

2.3 SINAIS E SINTOMAS

Os sinais e sintomas mais frequentemente encontrados são aumento ganglionar com crescimento progressivo, podendo cursar ou não com febre diária maior que 38°C, anorexia, fadiga, prurido e perda de peso lenta e progressiva (INCA, 2018).

Entre eles, a adenopatia indolor, mais comumente envolvendo a região supraclavicular ou cervical, é considerada a manifestação clínica mais comum doença, correspondendo a 80% dos casos - embora cada subtipo histológico tenha suas próprias características clínicas (ANSELL, 2018). O subtipo mais comum, Esclerose Nodular, geralmente se apresenta localmente, envolvendo as cadeias

cervicais, supraclaviculares e algumas regiões do mediastino. O segundo subtipo mais freqüente, Celularidade Mista, está comumente associado a um estágio de sintomas mais avançados da doença e, conseqüentemente, a um pior prognóstico (ANSELL, 2018).

A doença mediastinal, por sua vez, está presente em cerca de 75% dos adolescentes e adultos jovens e pode ser assintomática. Cerca de 35% das crianças com linfoma de Hodgkin têm envolvimento mediastinal. Além disso, são citados três sintomas constitucionais específicos (sintomas B), correlacionados com o prognóstico: perda de peso inexplicada (10% do peso corporal nos 6 meses anteriores ao diagnóstico), sudorese noturna e febre indeterminada (temperatura acima de 38,0 °C) (NIH, 2019).

Assim, os sinais e sintomas, em sua grande maioria, são resultados de efeitos indiretos ou diretos do envolvimento extranodal ou nodal. Associam-se a esses, sintomas constitucionais, como febre, sudorese e perda de peso, relacionados à liberação de citocinas pelas células de Reed-Sternberg e à sinalização celular no microambiente tumoral (NIH, 2019). Soma-se ainda os sintomas inespecíficos como fadiga e prurido que podem estar presentes em cerca de 25% dos pacientes (NIH, 2019).

2.4 FATORES DE RISCO

Fatores de risco para o LH não estão claramente definidos. Alguns estudos demonstram que fatores familiares, exposições virais e supressão imune podem desempenhar um fator provável na patogênese da doença. Estudos epidemiológicos e sorológicos têm destacado o vírus de Epstein-Barr (EBV) na etiologia dos linfomas, uma vez que o genoma de EBV foi detectado em alguns tipos de tumores (RAZZOUK *et al*, 1997).

Estudos clínicos e laboratoriais demonstram comprometimento da imunidade celular em pacientes com LH. Alterações nas subpopulações linfocitárias CD4 e CD8 foram descritas associadas ao grau de comprometimento imunocelular nesses pacientes (MENDONCA *et al*, 1993). Além disso, estudos evidenciam associação da imunodeficiência humana (HIV) (ANSELL, 2018) e de pacientes pós transplantes em uso de medicação imunossupressora tendo um risco maior de desenvolver LH, demonstrando certo grau de envolvimento imune celular no desenvolvimento dessa doença (NIH, 2019).

2.5 DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico da doença de Hodgkin é necessário além da história clínica, exame físico, exames laboratoriais, a biópsia do linfonodo ou região acometida. No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes apresenta linfadenopatia supradiaphragmática. Contudo, é necessário analisar detalhadamente a história de sintomas sistêmicos, realizar um bom exame físico e solicitar exames laboratoriais e de imagem, tanto anatômicos quanto funcionais, que permitam classificar a evolução da doença. (ANSELL, 2018).

Assim, a classificação de estadiamento utilizada para o linfoma de Hodgkin é denominada de Classificação de Ann Arbor e é determinado pela evidência anatômica da doença usando tomografia computadorizada ou ressonância magnética em conjunto com a imagem funcional (NIH, 2019).

Soma-se ainda à investigação, a realização de biópsia, que é obrigatória para a confirmação da doença, sendo preferível a biópsia excisional - em que há a remoção total do linfonodo ou tecido acometido. Já a biópsia de medula óssea (BMO) é indicada em alguns casos (INCA, 2018).

2.6 TRATAMENTO

Visando à redução dos efeitos precoces e tardios do tratamento, os protocolos têm sido constantemente avaliados e alterados ao longo das últimas décadas (ENGLUND *et al*, 2014).

A melhoria nos índices de sobrevida foi alcançada em crianças e adolescentes com diagnóstico de LH com terapia combinada usando quimioterapia com múltiplos agentes e radioterapia em casos específicos (NIH, 2019).

Os atuais programas de tratamento utilizam uma abordagem baseada em risco e adaptada à resposta. Esta modalidade utiliza quimioterapia com multiagentes, acompanhada ou não de terapia de radiação em campo envolvido ou em baixa dose com objetivo de reduzir os efeitos tardios da terapia (KELLY, 2015).

Vários esquemas terapêuticos foram propostos. Durante a década de 90, a maioria dos pacientes recebia quimioterapia consistindo de MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina, prednisona) ou MOPP/ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), somado ou não a radioterapia. Atualmente, vários protocolos de ensaios clínicos organizados pela Oncologia e Hematologia Grupo alemão Pediátrico (GPOH) e pela Euro-Net Pediátrica estão sendo realizados em diversas instituições nacionais e internacionais incorporando novas drogas e imunoterapia em alguns casos (ENGLUND *et al*, 2014).

2.7 PROGNÓSTICO

Linfoma de Hodgkin é uma forma altamente curável de câncer infantil, com taxas de sobrevivência estimada em 5 anos superiores a 98% (KELLY, 2015). No entanto, apesar da elevada chance de cura a frequência de efeitos tardios tem sido considerável (ENGLUND *et al*, 2014). Com base nesse fato, adaptações nos protocolos de tratamento estão sendo realizadas, visando reduzir os danos produzidos pelo tratamento ao longo do tempo.

Os principais efeitos tardios, decorrente da radiação e/ou da exposição aos quimioterápicos são: neoplasias secundárias, doenças cardiopulmonares (fibrose pulmonar, pneumonite, insuficiência cardíaca, e arteriosclerose), atrofia muscular, infertilidade, hipotireoidismo e retardo de crescimento (ENGLUND *et al*, 2014).

3. METODOLOGIA

Estudo observacional, transversal e quantitativo-descritivo realizado mediante análise de prontuários médicos. O estudo consistiu na análise de prontuários de pacientes menores de 19 anos, entre janeiro de 2001 e junho de 2019 no Hospital do Câncer de Cascavel- UOPECCAN.

Foram avaliados dos dados relacionados ao sexo, idade, tempo entre o início dos sintomas e busca por atendimento, manifestações clínicas iniciais, diagnóstico anatomopatológico, estadiamento e evolução. Os dados foram analisados a partir da utilização do software Excel.

O estudo consistiu na análise de crianças e adolescentes, de ambos os sexos, menores de 19 anos, diagnosticados com LH. Dentre os parâmetros analisados, a variável idade foi dicotomizada entre 0-5 anos, 5-10 anos, 10 a 14 anos, 14 a 19 anos; o tempo de duração das queixas foi subdividido em até 15 dias, de 15 a 30 e maiores que 30 dias. As manifestações iniciais, classificadas em linfonodomegalia, febre e perda de peso; o diagnóstico anatomopatológico categorizado dentre os 4 subtipos, sendo eles: Predomínio Linfocitário (PL), Celularidade Mista (CM), Depleção Linfocitária (DL) e Esclerose Nodular (EM); o estadiamento, analisado em I, II, III e IV; e evolução clínica (vivo ou óbito).

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Assis Gurgacz e aprovado sob o parecer de nº 3.422.017.

4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Foram analisados 44 prontuários eletrônicos de pacientes diagnosticados com LH. Desses, 23 (52%) eram do sexo masculino e 21 (48%) do gênero feminino. Houve um discreto predomínio do sexo masculino. Dados esses descritos nos estudos de países desenvolvidos, que demonstram uma quase igualdade entre os sexos. (AZEVEDO, 2018).

Em relação à faixa etária, 2 (5%) pacientes tinham entre 0- 5anos, 9 (20%) casos entre 5-10 anos, 12 (27%) com 10-14 anos e 21 (48%) pacientes tinham entre 14-19 anos. Houve um predomínio acima de 10 anos- cerca de 75% dos casos. Esses dados são semelhantes ao relatado por Azevedo *et al* (2018) em outros locais do Brasil.

Nesse estudo observamos um maior número de casos em adolescentes acima de 10 anos, semelhante aos dados encontrados em países desenvolvidos, visto que em países em desenvolvimento, o pico incidência do LH se inicia antes da adolescência. (SHANBHAG e AMBINDER, 2017).

De um modo geral, sabe-se que o LH é caracterizado por uma curva de incidência bimodal em relação à idade. Tal proporção pode ser explicada pela hipótese de dupla etiologia, baseado nos diferentes padrões histológicos encontrados entre pacientes jovens e aqueles com idade mais avançada, proposta por Mac Mahon. No primeiro grupo, a doença seria causada por um agente biológico de baixa infectividade e, no segundo, por um processo maligno espontâneo de causas similares a outros linfomas (MENDONÇA, 1993).

Quanto às manifestações clínicas iniciais, as mais frequentes foram linfonodomegalia (n=33; 75%), febre (n=16; 36%) e perda de peso (n=13; 30%). Dessa forma, nota-se que os casos avaliados coincidem os principais sinais e sintomas fornecidos pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Quanto ao estadiamento clínico 1 (2%) paciente era estadio I, 26 (59%) estadio II, 11(25%) estadio III e 6 (14%) estadio IV. Os estádios I/II são denominados localizados e estágio III/IV estádios avançados. Houve um predomínio do estágio localizado sobre o avançado. Esses resultados foram semelhantes ao estudo realizado em um centro de referência da Suécia (ENGLUND *et al*, 2014), onde os estádios I e II foram mais prevalentes. O predomínio do estágio I/II sobre o estágio III/IV é observado em países desenvolvidos, e está relacionado ao melhor prognóstico, contribuindo com uma maior taxa de sobrevida em pacientes com LH (SHANBHAG; AMBINDER, 2017).

Dentre os subtipos histológicos, Esclerose Nodular foi o grupo dominante com 21(48%) pacientes, mais frequentemente encontrado em jovens acima de 14 anos - dados esses também observados por Seth (2015). Segundo Englund *et al* (2014), a distribuição dos subgrupos patológicos

foi semelhante aos encontrados no presente estudo no Oeste do Paraná, em ordem de prevalência: Esclerose Nodular, Celularidade Mista, Predominância Linfocítica e por último a Depleção Linfocítica. Sabe-se que Depleção Linfocítica equivale ao subtipo mais raro (SHANBHAG e AMBINDER, 2017). Nesse estudo, apenas 4 (9%) dos pacientes foram diagnosticados nessa categoria, representando o menor grupo.

A média do tempo decorrido entre o início dos sintomas e a procura por atendimento foi de 83 dias, sendo que 6 (14%) pacientes tiveram o diagnóstico nos primeiros 15 dias a partir do início dos sintomas, 8 (18%) de 15 a 30 dias, 30 (68%) com mais de 30 dias. Assim, segundo Fajardo-Gutiérrez (2002), considera-se atraso diagnóstico quando o tempo de queixa é superior a 1 mês. Nesse estudo, cerca de 68% dos pacientes tiveram seu diagnóstico retardado. Os sinais e sintomas iniciais do LH pode ser confundida com outras doenças comuns na infância (FERNANDES, 2011) e isso pode justificar um aumento de tempo para se fazer o diagnóstico ou mesmo a dificuldade dos profissionais em reconhecerem os sinais e sintomas iniciais dessa doença. Apesar de 68% dos casos tiveram um tempo mais de 30 dias para fazer o diagnóstico, a grande maioria 61% apresentavam doença localizada ao diagnóstico.

Quanto à evolução dos casos 89% (n=39), encontram-se vivos em acompanhamento pela instituição enquanto que 11% (n=5) foram a óbito (2 estadio II, 1 estadio III e 2 estadio IV). Esses dados observados são compatíveis em relação a dados internacionais, uma vez que quando em estadio inicial, as chances de cura são de aproximadamente 90%, aumentando também, a sobrevida geral (SHANBHAG e AMBINDER, 2017). Considerando que a maioria dos pacientes desse estudo tinha uma maior prevalência da doença localizada (I e II), isso pode justificar, entre outros fatores, a melhora na sobrevida do grupo em estudo, enquanto dos 5 casos que foram a óbito 3 eram estágio III/IV.

Tabela 1 –Variáveis Clínico- Laboratoriais

Variáveis clinico - laboratoriais estudadas	n	%
Idade (anos)		
0- 5	2	5
5-10	9	20
10-14	12	27
14-19	21	48
Sexo		
Feminino	21	48
Masculino	23	52
Estadiamento		
Localizado (I/II)	27	61
Avançado (III/IV)	17	39
Classificação Histopatológica		
Esclerose Nodular	21	48
Celularidade Mista	11	25
Predominância Linfocítica	8	18
Depleção Linfocítica	4	9
Duração das queixas (dias)		
até 15	6	14
> 15 a 30	8	18
> 30	30	68
Sítio primário		
Linfonomegalia	33	75
Febre	16	36
Perda de Peso	13	30
Evolução		
Vivo	39	87
Óbito	5	11

Fonte: Dados da pesquisa.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise dos dados, observa-se que as características clínicas dos pacientes relatados foram semelhantes aos dados publicados na literatura nacional e internacional. A doença apresenta uma excelente taxa de sobrevida, mesmo em estadios avançados, é caracterizada por manifestações clínicas de fácil identificação e quanto mais rápido o diagnóstico maior a chance de cura. Assim, conclui-se que é necessário aumentar a chance de cura e consequentemente reduzir óbitos por LH.

O atendimento de crianças e adolescentes com câncer em centros especializados no diagnóstico e tratamento dessas doenças no interior dos estados brasileiros, pode atingir níveis de sobrevida semelhantes ao encontrado em diversos centros nacionais e internacionais. Esse estudo poderá auxiliar ao desenvolvimento de ações para melhorar o diagnóstico precoce e reduzir o tempo de busca por atendimento e início de tratamento. Dessa forma, observamos que crianças do Oeste do Paraná tem a mesma chance de cura comparável a outras regiões do Brasil.

REFERÊNCIAS

ANSELL, Stephen M.. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal Of Hematology**, [s.l.], v. 93, n. 5, p.704-715, 10 abr. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25071>.

AZEVEDO, Erika Furtado de *et al* **Comparative study of Pediatric Hodgkin's Lymphoma outcome among children treated with HOD-94 (1994 to 2009) and adjusted HOD-08/HOD-99 (2010 to 2017) protocols in Brazil**. Recife: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, 2018

ENGLUND, Annika *et al* Hodgkin lymphoma – a survey of children and adolescents treated in Sweden 1985–2009. **Acta Oncologica**, v. 54, n. 1, p.41-48, 9 set. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/0284186x.2014.948058>.

FAJARDO-GUTIÉRREZ A, SANDOVAL-MEX AM, MEJÍA-ARANGURÉ JM, *et al* Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. **Med Pediatr Oncol.**, v.39, p.25-31, 2002.

FERNANDES, Sweny de Sousa Marinho. **Linfoma De Hodgkin Na Infância: Relato De Caso E Revisão Da Literatura**. 2011. 35 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Hospital do Servidor Público Municipal, Sao Paulo, 2011

FERREIRA, Juliana Moreira de Oliveira *et al* Lymphoma subtype incidence rates in children and adolescents: First report from Brazil. **Cancer Epidemiology**, v. 36, n. 4, p.221-226, ago. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2012.03.006>.

INCA – INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **Linfoma de Hodgkin - versão para Profissionais de Saúde**. 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-de-hodgkin/profissional-de-saude>>. Acesso em: 08 abril de 2019

_____. **Câncer infantojuvenil**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>>. Acesso em: 21 maio 2019.

JAIN, Sandeep; KAPOOR, Gauri; BAJPAI, Ram. ABVD-Based Therapy for Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Lessons Learnt in a Tertiary Care Oncology Center in a Developing Country. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 63, n. 6, p.1024-1030, 8 fev. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.25935>.

KELLY, K. M.. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. **Blood**, v. 126, n. 22, p.2452-2458, 18 nov. 2015. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-07-641035>.

KHARAZMI E, FALLAH M, PUKKALA E, e outros: Risco de linfoma de Hodgkin clássico familiar por relação, histologia, idade e sexo: um estudo conjunto de cinco países nórdicos. **Blood**, v. 126, n. 17, p. 1990-5, 2015

MENDONCA, Carmem Maria Costa. **Determinação De Subpopulações Linfóides (Cd4 E Cd8) Em Pacientes Com Doença De Hodgkin.** 1993. 117 f. Tese (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1993.

NIH- NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) – Health Professional Version.** 2018.

Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-hodgkin-treatment-pdq>>. Acesso em: 13 abril. 2019.

OLIVEIRA, Benigna M.. Linfoma de Hodgkin na infância: experiência de 16 anos em uma única instituição. **Jornal de Pediatria.** Minas Gerais, p. 281-286. out. 2000. Disponível em: <<http://www.jpmed.com.br/conteudo/00-76-04-281/port.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2019

RAZZOUK, Bassem I. *et al* Epstein-Barr Virus in Pediatric Hodgkin Disease: Age and Histotype Are more Predictive Than Geographic Region. **Medical And Pediatric Oncology**, Estados Unidos, n. 28, p.248-254, June 1997.

SHANBHAG, Satish; AMBINDER, Richard F.. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 2, p.116-132, 1 dez. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21438>.