

Doença de Hodgkin: Experiência de 20 anos num Centro de Referência

VITOR COSTA*, TEREZA OLIVA*, ISABEL SILVA*, M. JOSÉ BENTO**, B.P. SODRÉ BORGES*

* Serviço de Pediatria do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil - Porto

** Serviço de Epidemiologia do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil - Porto

Resumo

Objectivos: O objectivo deste estudo foi o de avaliar a sobrevivência, frequência de recidivas e sequelas em crianças com Doença de Hodgkin tratadas neste serviço nos últimos vinte anos.

Material e Métodos: Foi efectuado um estudo de coorte retrospectivo. Foram analisados os seguintes parâmetros: idade, sexo, data do diagnóstico, hemoglobina (Hb) (g/dl): <10,5 e ≥ 10,5, velocidade de sedimentação (VS): ≥ 40 mm/h e <40 mm/h, tipo histológico, estadios da doença, tipo de tratamento, resposta inicial à quimioterapia (QT), toxicidade aguda, complicações tardias, recidivas e estado actual.

Sobrevivência livre de doença (SLD) e sobrevivência global (SG) foram determinadas desde a data do diagnóstico até à recidiva ou morte por qualquer causa, respectivamente. Para avaliar a importância das variáveis clínicas foi utilizado o teste de Log-Rank (resultado significativo $p < 0,05$).

Resultados: No Serviço de Pediatria entre Abril de 1983 e Abril de 2002 foram tratadas cinquenta e sete crianças (33 do sexo masculino e 24 do sexo feminino) com idades compreendidas entre 2 e 14 anos (mediana 12 anos), portadoras de Doença de Hodgkin (DH). De acordo com a classificação de Ann Arbor, 15 doentes apresentavam DH estadio I (26%), 23 estadio II (40%), 14 estadio III (25%) e 5 doentes apresentavam DH estadio IV (9%). Os sintomas B estavam presentes em 15 doentes (26%). De acordo com a classificação de RYE 36 crianças tinham esclerose nodular (64%), 11 celularidade mista (20%) e 9 predominio linfocítico (16%). De 1983 a 1998 foram tratadas 25 crianças de acordo com o protocolo ChIVPP/RT e desde 1999 18 crianças de acordo com o protocolo da SFOP MDH 90. Catorze crianças foram tratadas com outros protocolos. Radioterapia foi aplicada em 52 crianças (91%). Verificou-se

remissão completa em 91% dos casos. Verificaram-se 2 óbitos (12 meses e 3 anos após o diagnóstico, por DH e leucemia mieloblástica aguda respectivamente). Quatro doentes apresentaram neoplasias secundárias, 4 tiveram hipotireoidismo e 3 rapazes infertilidade. A primeira recaída verificou-se 40 meses após o início da terapêutica com ChIVPP e 42 meses no grupo da SFOP MDH 90.

Conclusão: No nosso grupo de 57 doentes, com um tempo mediano de seguimento de 67 meses (11 - 239 meses), a sobrevivência livre de doença foi de 89% e a sobrevivência global foi de 97% aos 5 anos. A maioria das crianças com DH foi curada sem importantes efeitos adversos.

Palavras-Chave: Doença de Hodgkin, criança, sobrevivência

Summary

Outcome of Hodgkin's Disease at a Referral Center

Purpose: The purpose of this study was to evaluate the survival, relapse and sequelae in children with HD, treated in our Department during the last twenty years.

Methods: Design: Retrospective cohort study. Parameters analyzed: age at diagnosis, sex, date of diagnosis, hemoglobin (Hb) (g/dl): <10,5 e ≥10,5, erythrocyte sedimentation rate (ESR): ≥ 40 mm/h e <40 mm/h, histology, stage, treatments groups, early response to chemotherapy (CT), acute toxicity, late effects, relapse and present patient's condition. Disease free survival (DFS) and Overall survival (OS) were assessed from the date of diagnosis till relapse or death from any cause, respectively. The Log-Rank test was applied to evaluate the importance of clinical variables. A significant result was considered $p < 0,05$.

Results: Between April 1983 and April 2002 fifty seven children (33 boys and 24 girls) with a median 12 years (2-14) with HD were treated in our Department. According to Ann Arbor classification 15 patients were stage I (26%), 23 were stage II (40%), 14 were stage III (25%) and 5 were stage IV (9%). B disease was present in 15 patients (26%). According to RYE classification 36 patients had nodular sclerosis (64%), 11 had mixed cellularity (20%) and 9 had lymphocyte predominance (16%). From 1983 till 1998 there were 25 children treated with treatment program ChIVPP/RT and since 1999 eighteen children with the trial SFOP MDH 90. Fourteen were treated with

Correspondência: Vitor Manuel Mendes da Costa
Serviço de Pediatria-Clinica Oncológica VI
Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil
Centro Regional do Porto SA
Rua Dr. António Bernardino de Almeida
4200-072 Porto
vitormendescosta@aeiou.pt

other protocols. Radiotherapy was applied in 52 children (91%).

Fifty two patients achieved complete remission (91%). Two patient died 12 months and 3 years after the diagnosis, respectively. Four patients had second malignant neoplasms, four had hypothyroidism and three boys had infertility. The first relapse was 40 months after beginning therapy in the ChIVPP group and 42 months in SFOP MDH 90 group.

Conclusion: In our group of 57 patients, with a median follow-up period of 67 months (11-239 months), EFS was 89% and OS was 97% at 5 years. In the majority of children HD was cured without a significant risk of adverse side-effects.

Key-Words: Hodgkin's Disease, child, survival

Introdução

Com a terapêutica disponível actualmente, a grande maioria das crianças e adolescentes com Doença de Hodgkin (DH) tem um prognóstico excelente⁽¹⁾. Como se verifica uma alta taxa de curabilidade, a maioria dos doentes tratados irá ser sobrevivente e consequentemente sujeita a efeitos tardios. Existe uma incidência relativamente elevada de neoplasias secundárias e de infertilidade masculina entre os sobreviventes, expostos a elevadas doses de radiação e quimioterapia com agentes alquilantes. A toxicidade cardíaca e pulmonar também tem sido referida^(2,3,4). Com o objectivo de reduzir as complicações cardiopulmonares, gonadais e neoplásicas têm sido utilizados esquemas terapêuticos alternativos^(3,4,5,6,7). Contudo, para se determinar qual o tratamento óptimo são necessários vários anos de seguimento. Assim, o objectivo deste trabalho foi avaliar a frequência de sequelas, recidivas, sobrevivência livre de doença e sobrevivência global nos doentes com DH tratados na nossa Instituição nos últimos vinte anos.

Material e Métodos

Foi efectuado um estudo de coorte retrospectivo através da consulta de todos os processos clínicos referentes às crianças com DH tratadas no serviço de Pediatria entre Abril de 1983 e Abril de 2002. Foram analisados os seguintes parâmetros: idade, sexo, data do diagnóstico, hemoglobina (Hb) (g/dl): <10,5 e ≥10,5, velocidade de sedimentação (VS): ≥ 40 mm/h e <40 mm/h, tipo histológico, estadio da doença, tipo de tratamento, resposta inicial à quimioterapia (QT), toxicidade aguda (durante o tratamento), complicações tardias (ocorridas desde o fim do tratamento), data da última consulta e estado actual.

Foi utilizada a classificação de Rye, modificada da classificação de Lukes Butler, para o tipo histológico⁽⁸⁾ e a de Ann Arbor para o estadiamento⁽⁹⁾. Definiu-se a existência de sintomas B quando se verificou febre durante três dias consecutivos, perda de peso superior a 10% nos últimos seis meses e sudorese nocturna⁽⁹⁾.

Sobrevivência livre de doença (SLD) e sobrevivência global (SG) foram determinadas desde a data do diagnóstico até à recidiva ou morte por qualquer causa, respectivamente⁽¹⁰⁾. Para avaliar a importância das variáveis clínicas foi utilizado o teste de Log-Rank (resultado significativo $p < 0,05$).

Resultados

Entre Abril de 1983 e Abril de 2002 foram tratadas no Serviço de Pediatria cinquenta e sete crianças (33 do sexo masculino e 24 do sexo feminino) com idade mediana de 12 anos⁽²⁻¹⁴⁾, portadoras de DH. De acordo com a classificação de Ann Arbor, 15 doentes apresentavam DH estadio I (26%), 23 estadio II (40%), 14 estadio III (25%) e 5 doentes apresentavam DH estadio IV (9%). Os sintomas B estavam presentes em 15 doentes (26%). De acordo com a classificação de Rye 36 crianças tinham esclerose nodular (64%), 11 celularidade mista (20%) e 9 predomínio linfocítico (16%). Em 84% dos doentes o valor da Hb foi igual ou superior a 10,5 g/dl. A VS foi inferior a 40 mm/h em 28 doentes (49%) (Quadro I). De 1983 a 1998 foram

Quadro I
Sobrevivência livre de doença (SLD) segundo a distribuição por sexo, idade, subtipo histológico, estadio, valor da hemoglobina (Hb) (g/dl) e velocidade de sedimentação (VS) (mm/h). p significativo < 0,05

Parâmetros		Nº (%)	SLD aos 60 meses (%)	P
Sexo	Masculino	33 (58%)	95	0,09
	Feminino	24 (42%)	81	
Idade (anos)	5	2 (3%)	100	0,77
	≥ 5 e < 10	13 (23%)	91	
	≥ 10 e < 15	42 (74%)	88	
Subtipo histológico	Escleronodular	36 (64%)	82	0,19
	Celularidade mista	11 (20%)	100	
	Predomínio linfocítico	9 (16%)	100	
Estádio	I	15 (26%)	89	0,36
	II	23 (40%)	85	
	III	14 (25%)	100	
	IV	5 (9%)	75	
Sintomas B	Sim	15 (26%)	87	0,46
	Não	42 (74%)	90	
Hb (g/dl)	< 10,5	9 (16%)	75	0,04
	≥ 10,5	48 (84%)	92	
VS (mm/h)	≥ 40	28 (49%)	95	0,13
	< 40	29 (51%)	88	

tratadas 25 crianças de acordo com o protocolo ChIVPP/RT (clorambucil, vimblastina, procarbazona, prednisolona e radioterapia) e desde 1999, 18 crianças de acordo com o protocolo da Sociedade Francesa de Oncologia Pediátrica MDH 90 (SFOP MDH 90)⁽¹¹⁾. Catorze crianças foram tratadas com outros protocolos (em oito doentes foi utilizado o esquema MOPP/ABV, que inclui mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazona e prednisolona alternando com adriamicina, bleomicina e vimblastina). Radioterapia (RT) foi aplicada em 52 crianças (91%).

Verificou-se uma resposta inicial favorável à QT (diminuição do tamanho das lesões superior a 70%) em 50 crianças (88%).

Em 16 doentes (28%) verificou-se toxicidade durante o tratamento. Em 7 casos verificou-se neutropenia (neutrófilos < 500 M/L), em 2 trombocitopenia (plaquetas < 50 000 M/L) e num caso neutropenia e trombocitopenia. Seis crianças apresentaram infecções durante o tratamento (varicela - 2, pneumonia - 1, tuberculose - 1, herpes zoster - 1 e citomegalovírus - 1).

Durante o tempo de seguimento treze crianças (23%) apresentaram complicações tardias. Quatro doentes apresentaram neoplasias secundárias (leucemia mieloblástica aguda - 1, tumor folicular da tiróide - 3), 4 tiveram hipotireoidismo, 3 rapazes infertilidade, um doente teve insuficiência suprarrenal e outro deformidade torácica.

Verificou-se remissão completa em 91% dos casos. Um doente (estádio IIB) faleceu 12 meses após o diagnóstico de DH, tendo falecido por esta causa. Outro doente (estádio IIA) faleceu 3 anos após o diagnóstico devido a leucemia mieloblástica aguda.

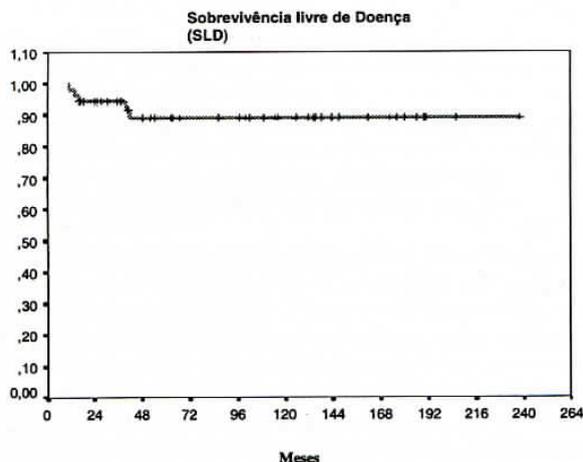
A primeira recaída verificou-se 40 meses após o início da terapêutica com ChIVPP e 42 meses no grupo da SFOP MDH 90.

No nosso grupo de 57 doentes, com um tempo médio de seguimento de 67 meses (11-239 meses), a sobrevivência livre de doença foi de 89% (Fig.1) e a sobre-

vivência global foi de 97% aos 5 anos. O sexo masculino teve melhor SLD ($p=0,09$), embora não estatisticamente significativo. A idade, os diversos subtipos histológicos, os estádios e os sintomas B não apresentaram diferenças significativas para SLD ($p=0,77$, $p=0,19$, $p=0,36$, $p=0,46$ respectivamente), bem como a velocidade de sedimentação ($p=0,13$) (Quadro I). Apenas a presença de anemia foi estatisticamente significativa para a SLD ($p=0,04$), tendo os doentes com valores de Hb abaixo de 10,5 apresentado pior sobrevivência. Só se verificou uma morte por cancro nos 57 doentes estudados (2%).

Discussão

No nosso trabalho verificámos que a DH predominou ligeiramente no sexo masculino (58%). Os rapazes tiveram melhor SLD aos 60 meses do que as raparigas, embora não fosse estatisticamente significativo. Este achado não corresponde à literatura, que refere melhor SLD nas raparigas⁽¹²⁾. Relativamente à idade de aparecimento da doença, foi na faixa etária dos 11 aos 14 anos que se verificou a maioria dos casos (74%) e foi este grupo etário que apresentou pior SLD aos 5 anos. Apenas 3% dos doentes com DH tinha idade inferior a 5 anos, o que está de acordo com a literatura⁽¹²⁾. De registar o facto destes doentes apresentarem uma SLD aos 5 anos de 100%. Como já referido anteriormente estes resultados não são estatisticamente significativos. O subtipo histológico mais frequente foi a esclerose nodular. É interessante notar que o padrão de distribuição do tipo histológico mais frequente no nosso estudo é também o referido nos países desenvolvidos, sendo que a celularidade mista tem maior prevalência nos países do terceiro mundo^(13,14). Historicamente o subtipo histológico era considerado factor importante no prognóstico. Actualmente parece ter pouco interesse⁽¹²⁾. No nosso trabalho a forma escleronodular teve a pior sobrevida (82%) ($p=0,19$). Há contudo um trabalho recente⁽¹⁵⁾ que conclui que o subtipo histológico predomínio linfocítico está associado a uma melhor sobrevida. O factor mais importante para o prognóstico de DH é o estádio⁽¹⁶⁾. O estádio II foi o mais comum e teve uma SLD aos 5 anos de 85%. Estes resultados estão de acordo com outras séries^(12,17,18,19). Na nossa amostra foi o estádio IV que teve pior SLD aos 5 anos (75%). É de salientar a excelente SLD dos doentes com estádio III (100%). Não conseguimos encontrar explicação para este achado. De qualquer modo nenhum destes resultados foi estatisticamente significativo. Um quarto dos doentes manifestaram sintomas B, percentagem um pouco mais baixa quando se compara com a encontrada por outros autores^(17,20). É referido por vários autores que a presença de sintomas B está associada a um pior prognóstico^(12,16). No nosso trabalho esta diferença foi pouco significativa ($p=0,46$), embora as crianças com sintomas B tenham



tido uma SLD inferior (87% vs 90%).

A anemia, muitas vezes presente no diagnóstico, pode ser indicador de doença avançada e por esse motivo estar associada a uma SLD mais baixa^(12,16). O nosso trabalho corrobora este facto ou seja os doentes com anemia tiveram pior SLD (75% vs 90%) e esta diferença foi estatisticamente significativa. No nosso estudo a percentagem de doentes com anemia foi de 16%, enquanto que no de J. Landman-Parker e tal⁽⁵⁾ esta foi de 9%. Outros trabalhos apresentam percentagens ainda mais baixas (4%)⁽⁶⁾. Existe contudo um trabalho efectuado na Índia⁽²¹⁾ que revela uma percentagem mais elevada (21%).

A velocidade de sedimentação (VS) pode estar elevada na DH o que reflecte activação do sistema reticuloendotelial⁽¹²⁾. Na nossa casuística metade dos doentes tinha uma VS inferior a 40 mm/h. Outros estudos apresentam um percentagem semelhante^(3,5). É sabido que é um marcador inespecífico de doença, contudo é importante no seguimento destes doentes⁽¹²⁾. Bem como a anemia é também considerado marcador de doença avançada e de pior sobrevida^(12,16). Na nossa amostra os doentes com VS superior a 40 mm/h tiveram pior SLD, contudo esta diferença não foi significativa.

A partir de 1999 começámos a utilizar o protocolo da SFOP (MDH 90) no tratamento dos nossos doentes, devido ao facto deste protocolo incluir esquemas de quimioterapia menos tóxicos e com eficácia semelhante ao esquema de tratamento em vigor até então (ChLVPP), bem como doses mais baixas de RT⁽¹¹⁾. Não foi, contudo, nosso objectivo comparar protocolos e relacioná-los com sobrevidas, mas sim avaliar os doentes de uma forma homogénea.

Segundo Carde *et al*⁽²²⁾ uma resposta precoce favorável à QT poderá permitir um tratamento posterior mais curto e menos tóxico. Na nossa casuística encontramos uma resposta precoce favorável à QT em 88% dos doentes. Estes doentes seguiram um esquema de tratamento menos agressivo. Porém os sete doentes que não responderam inicialmente à QT permanecem sem doença, um deles está em vigilância desde há 12 anos.

A toxicidade aguda, principalmente hematológica, observada nos nossos doentes foi transitória e bem tolerada o que está de acordo com outros trabalhos^(3,4,5,6,23).

É sabido que a QT pode causar efeitos tardios irreversíveis. Após seis ciclos de MOPP a grande maioria dos doentes irá apresentar azoospermia persistente^(2,3,4) e o risco cumulativo de leucemias secundárias é de 3-6% (principalmente devido as mostarda nitrogenada)^(24,25). Seis ciclos de ABVD (adriamicina, bleomicina, vincristina e dacarbazina) aumentam o risco de cardiomiopatia crónica devido a dose cumulativa de adriamicina superior a 300 mg/m² e alteração da função respiratória devido a 120 mg/m² de bleomicina⁽²⁶⁾. No nosso estudo com um tempo de seguimento que variou entre 11 e 239 meses encontramos uma

leucemia, e pelo menos três doentes, dado que nem todos os doentes realizaram espermograma, ficaram estéreis.

As sequelas mais importantes RT consistem em: diminuição de crescimento, atrofia de tecidos moles, disfunção ovárica após irradiação pélvica, alteração da função respiratória, doença coronária, hipotiroidismo após irradiação cervical e incidência aumentada de tumores sólidos nas áreas irradiadas^(27,28,29,30). No nosso trabalho três doentes vieram a ter anos mais tarde carcinoma folicular da tiróide e quatro hipotiroidismo com necessidade de terapêutica de substituição. É por isso muito importante utilizar esquemas de tratamento alternativos com citostáticos diferentes e/ou doses inferiores e também doses de radiação inferiores. Cumpre-nos salientar que não encontramos nenhum doente com cardiomiopatia, alteração da função respiratória e/ou atraso estaturó-ponderal.

Apenas cinco doentes (9%) apresentaram recaída da doença, com um tempo de seguimento de 14, 6, 4 e 3 anos respectivamente. O outro doente que recaiu acabou por falecer da doença 12 meses após o diagnóstico. O trabalho de Oberlin⁽¹¹⁾ mostra percentagem semelhante de recidiva.

No nosso grupo de 57 doentes, com um tempo mediano de seguimento de 67 meses (11-239 meses), a sobrevivência livre de doença foi de 89% e a sobrevivência global foi de 97% aos 5 anos. Estes resultados são sobreponíveis aos referidos por outros autores^(6,7,21,31). No entanto, o pequeno tamanho da amostra estudada poderá ser a razão de alguns resultados estatísticos não significativos, o que poderá ser melhorado com a continuação do estudo e inclusão de mais doentes.

Do nosso trabalho podemos concluir que a maioria das nossas crianças permanece sem doença e não apresenta sequelas significativas.

Bibliografia

1. Hudson MM, Donaldson SS: Treatment of pediatric Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol* 1999; 36: 313-23.
2. Hunger SP, Link MP, Donaldson SS: ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: The Stanford experience. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2160-6.
3. Hutchinson RJ, Fryer CJH, Davis PC et al: MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: Results of the Children's Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 897-906.
4. Schellong G, Potter R, Bramswig J et al: High cures rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: The German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3736-44.
5. J Landman-Parker, H Pacquement, T Leblanc et al: Localized Childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastin, and prednisone before low-dose radiation therapy-results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000; 18 (7): 1500-7.
6. Sarah S Donaldson, Melissa M Hudson, Kathleen R. Lamborn et al: VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: results of a

- prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(14): 3081-7.
7. Alison M, Friedmann, Melissa M Hudson, Howard J Weinstein et al: Treatment of unfavorable childhood Hodgkin's disease with VEPA and low-dose, involved-field radiation. *J Clin Oncol* 2002; 20 (14): 3088-94.
 8. Lukes RJ, Buttler JJ: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 1063.
 9. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860.
 10. Bruce D, Cheson, Sandra J, Horning, Bertrand Coiffier et al: Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1244-53.
 11. O. Oberlin, G. Leverger, H. Pacquement et al: Low Dose Radiation Therapy and Reduced Chemotherapy in Childhood Hodgkin's Disease: The Experience of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1992; 10 (10): 1602-8.
 12. Melissa M. Hudson, Sarah S. Donaldson. Hodgkin's disease. In Philip A. Pizzo, David G Poplack eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 637-60.
 13. Buyukpamukcu M, Athan L, Cagler et al. Hodgkin disease in Turkish children: clinical characteristics and treatment results of 210 patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16: 119-29.
 14. Shankar AG, Ashley S, Radford M et al. Does histology influence outcome in childhood Hodgkin disease? Results from the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2622-30.
 15. Sandoval C, Venkateswaren L, Billups C et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin disease in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(4): 263-73.
 16. Henry C. Fung and Auayporn P. Nademanee. Approach to Hodgkin's Lymphoma in the new millennium. *Hematol Oncol* 2002; 20: 1-15.
 17. Oberlin O. Hodgkin's disease. In P. A. Voûte and C. Kalifa and A. Barret. Hodgkin's disease. Cancer in Children: Clinical Management. 14th ed. Oxford: Oxford University Press. 1998: 137-53.
 18. Potter R. Paediatric Update. Paediatric Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1466-76.
 19. Hudson MM and Donaldson SS. Hodgkin's disease. In Michael P. Link. The Pediatrics Clinics of North America. Philadelphia W.B. Saunders Company 1997; 44(4): 891-906.
 20. Boris A. Kolygin. Hodgkin's disease in children: a retrospective study of the 20-year experience (1968-1987) at a single institute. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 407-13.
 21. T. G. Sagar, Anita Chandra and S.G. raman. Childhood Hodgkin's disease treated with COPP/ABV hybrid chemotherapy: a progress report. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 66-9.
 22. P. Carde, S. Koscielny, J. Franklin et al. Early response to chemotherapy: a surrogate for final outcome of Hodgkin's disease patients that should influence initial treatment length and intensity? *Annals of Oncology* 2002; 13 (supplement 1): 86-91.
 23. K. M. Kelly, R.J. Hutchinson, R.Sposto et al: Feasibility of upfront dose-intensive chemotherapy in children, with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: preliminary results from the Children's Cancer Group Study CCG-59704. *Annals of Oncology* 2002; 13 (supplement 1): 107-11.
 24. Henry-Amar B, Pallae-Cosset B, Bayle-Weisgerber C et al: Risk of secondary acute leukemia and preleukemia after Hodgkin's disease: The Institute Gustave-Roussy experience. *Rec Results Cancer Res* 1989; 117: 270-83.
 25. Whitehead E, Shalet SM, Blackledge G et al. The effect of Hodgkin's disease and combination chemotherapy on gonadal function in the adult male. *Cancer* 1982; 49: 418-22.
 26. Hunger SP, Link MP, Donaldson SS. Long-term results of ABVD/MOPP and low-dose involved field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: The Stanford experience. *Proc Am Soc, Clin Oncol* 1993; 384.
 27. Donaldson SS, Kaplan HS. Complications of treatment of Hodgkin's disease in children. *Cancer Treatm Rep* 1982; 66: 977-89.
 28. Green DM, Gingell RL, Pearce J et al. The effect of mediastinal irradiation on cardiac function of patients treated during childhood and adolescence for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1987; 5: 239-45.
 29. Meadows AT, Obringer AC, Lansber P et al: Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease: Treatment and splenectomy as risk factors. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17: 477-84.
 30. William KY, Cox RS, Donaldson SS. Radiation induced height impairment in pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Bilo Phys* 1993; 28: 85-92.
 31. James B Naachman, Richard Sposto, Philip Herzog et al. Randomized comparison, of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3765-71.