

Tema: tratamento do Linfoma de Hodgkin na Hematologia Pediátrica

Versão Nº 01

Protocolo Nº 356

1ª versão: setembro de 2023

Atualização: NA

INTRODUÇÃO	3
OBJETIVOS	3
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO	4
DIAGNÓSTICO	4
EXAMES PARA ESTADIAMENTO	5
DADOS CLÍNICOS PARA ESTADIAMENTO	5
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DEFINIR GRUPOS DE RISCO	5
ESTRATIFICAÇÃO DE GRUPO DE RISCO	6
PLANEJAMENTO TERAPÊUTICO	7
QUIMIOTERÁPICOS, ADMINISTRAÇÃO E EFEITOS COLATERAIS	9
AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA	9
RADIOTERAPIA	10
ACOMPANHAMENTO EM LONGO PRAZO	11
Consultas	11
Exames complementares.....	11
Exames de imagem.....	11
OBSERVAÇÕES ADICIONAIS EM RELAÇÃO ÀS SEQUELAS TARDIAS	12
CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO	12
MONITORAMENTO	12
CONFLITOS DE INTERESSE	13
REFERÊNCIAS	14
SIGLAS	14
ANEXOS	15
Anexo 1 - dados iniciais ao diagnóstico.....	15
Anexo 2 - quimioterapia – baixo risco	17
Anexo 3 - avaliação resposta – baixo risco.....	18

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Anexo 4 - quimioterapia – alto risco	19
Anexo 5 - avaliação resposta – alto risco	20
HISTÓRICO DAS VERSÕES	20

INTRODUÇÃO

O Linfoma de Hodgkin (LH) é definido, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma neoplasia maligna do sistema linfático, potencialmente curável, que acomete geralmente adultos jovens e manifesta-se, usualmente, em linfonodos da região cervical.

A neoplasia é representada, de maneira muito característica, por raros elementos neoplásicos (cerca de 1% da massa tumoral) – as células de Reed-Sternberg e suas variantes - dispersos em abundante estroma inflamatório acessório não neoplásico, majoritariamente linfocitário T.

A incidência do linfoma de Hodgkin apresenta distribuição etária bimodal, com o primeiro pico no final da adolescência e início da idade adulta jovem e o segundo pico em idosos. Na infância, afeta mais frequentemente adolescentes entre 15 e 19 anos. A distribuição das idades dos pacientes varia de acordo com o subtipo histopatológico.

O tratamento do linfoma de Hodgkin conta com quimioterapia (QT), radioterapia (RT), anticorpos monoclonais e o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Essas modalidades terapêuticas podem ser utilizadas de maneira isolada ou combinada, e a escolha do tratamento deve levar em conta o tipo histopatológico (“clássico” ou “predomínio linfocítico nodular”), o estadiamento clínico, os fatores prognósticos (fatores de risco) e a fase da doença (inicial ou recidivada).

Atualmente, mais de 90% dos pacientes com doença em estágios iniciais atingem a cura utilizando poucos cursos de quimioterapia associada a radioterapia. Entretanto, os efeitos tóxicos relacionados ao tratamento são uma causa preocupante de morbimortalidade tardia.

Este protocolo de tratamento é baseado no protocolo clássico de tratamento para doença de Hodgkin ABVD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina).

OBJETIVOS

Padronização na abordagem do diagnóstico, estadiamento, tratamento e acompanhamento de criança com LH visando melhorar a taxa de cura, diminuição de morbidade e redução dos efeitos adversos tardios.

CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

- Criança encaminhada ao Ambulatório de Hematologia Pediátrica com suspeita de Linfoma de Hodgkin, por meio de marcação de consulta pela Comissão Municipal de Oncologia (CMO), com seu número de inscrição.
- Criança encaminhada ao Pronto Atendimento da Pediatria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG/Ebserh) pela Central de Internação do Sistema Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte ou via Central do SUS Fácil.
- Idade inferior a 17 anos e 11 meses de idade.
- Diagnóstico confirmado por biópsia excisional (em casos excepcionais, biópsia guiada) de Linfoma de Hodgkin clássico:
 - Esclerose nodular
 - Celularidade mista
 - Depleção linfocitária
 - Linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos
- Imunohistoquímica: CD15 e CD30 positivos.

⇒ Estão excluídos deste protocolo os casos de Linfoma de Hodgkin **não clássico** e aqueles com contraindicação à quimioterapia.

DIAGNÓSTICO

- Biópsia excisional (em casos excepcionais biópsia guiada).
- Imunohistoquímica.

PROPEDÊUTICA

- Exames iniciais, na ocasião do diagnóstico:
 - Hemograma completo com contagem de plaquetas.
 - Desidrogenase láctica (LDH).
 - Proteína C reativa (PCR).
 - Função renal (ureia e creatinina).
 - Bilirrubinas, albumina, transaminases, fosfatase alcalina, gama-glutamilttransferase.
 - Ácido úrico.
 - Ionograma: sódio, potássio, cloreto, magnésio, fósforo, cálcio iônico.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

- Sorologias: vírus Epstein-Barr (EBV), vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus T-linfotrópico humano (HTLV) I/II, doença de Chagas, sífilis, hepatites B e C, citomegalovírus, toxoplasmose.
- Teste de gravidez (beta-HCG), que deve ser negativo nas pacientes em idade reprodutiva.
- Ecocardiograma deve ser realizado ao diagnóstico em todos os pacientes.

EXAMES PARA ESTADIAMENTO

- Radiografia de tórax PA e perfil
- Tomografia (TC) de tórax e região cervical
- TC de abdome e pelve
- Biópsia de medula:
 - não realizar para estádios IA e IIA.
 - Nos casos duvidosos, está indicada.
 - Se realizado tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT): considerar resultado encontrado, sem necessidade de biópsia óssea.

DADOS CLÍNICOS PARA ESTADIAMENTO

História clínica e exame físico detalhados

- Anotar sintomas B: febre, perda de peso, sudorese noturna.
- Anotar localização e tamanho de todas as massas ao diagnóstico e durante o seguimento.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DEFINIR GRUPOS DE RISCO

- Estadio clínico, de acordo com o sistema de Cotswolds (Tabela 1)
- Presença ou ausência de sintomas "B": perda de peso maior do que 10% nos seis meses anteriores, sem causa aparente; febre de 38° C ou mais, sem explicação e sudorese noturna profusa.
- Presença ou ausência de "**Bulky disease**":
 - Mediastinal: diâmetro da massa mediastinal/diâmetro máximo da cavidade intratorácica medido ao nível da cúpula diafragmática $\geq 33\%$ (1/3).
 - Outros linfonodos: massa linfonodal ≥ 6 cm.

Tabela 1 – estadiamento pelo sistema Cotswolds:

Estadiamento conforme o sistema de Cotswolds	
Estadio	Descrição
Estadio I	Envolvimento de uma única região ou estrutura linfóide (baço, timo, anel de Waldeyer's), ou envolvimento de uma única área anatômica não-linfóide.
Estadio II	Envolvimento de duas ou mais áreas nodais do mesmo lado do diafragma com ou sem envolvimento por contigüidade de um órgão extralinfático no mesmo lado do diafragma (II _E). O número de regiões anatômicas envolvidas deve ser indicado em subscrito (exemplo: II ₃)
Estadio III	Envolvimento de áreas nodais de ambos os lados do diafragma com ou sem comprometimento esplênico (III _S) ou envolvimento por contigüidade de um órgão extralinfático (III _E) ou ambos (III _{SE})
III1	Com ou sem envolvimento de gânglios esplênicos, hilares, celíacos ou portais
III2	Com envolvimento de gânglios para-aórticos, ilíacos e mesentéricos
Estádio IV	Envolvimento difuso de um ou mais órgãos extralinfáticos
Designações aplicáveis a qualquer estágio da doença	
A	Ausência de sintomas
B	Perda de peso inexplicada (>10% nos seis meses anteriores ao diagnóstico) OU febre recorrente inexplicada (> 38) OU suor noturno recorrente
Bulky disease – definições	
Mediastinal:	
– diâmetro da massa mediastinal /diâmetro máximo da cavidade intratorácica medido ao nível da cúpula diafragmática ≥ 33% (1/3)	
Outros linfonodos	
– Massa linfonodal ≥ 6 cm	

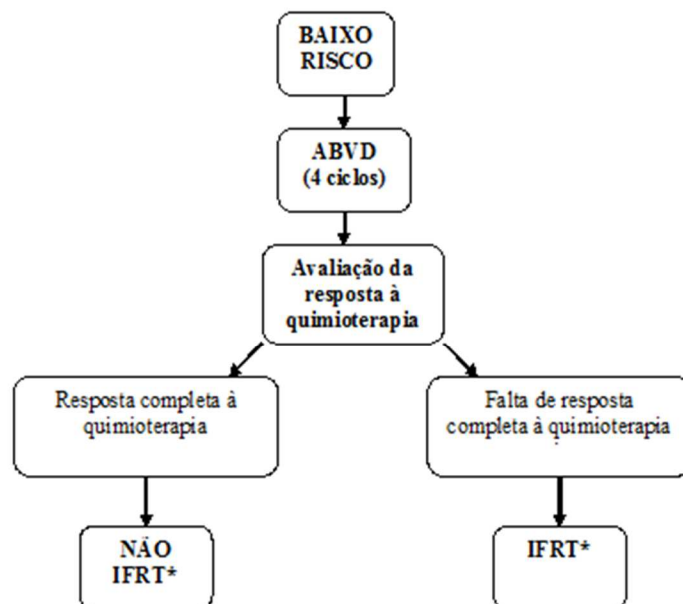
ESTRATIFICAÇÃO DE GRUPO DE RISCO

• **Baixo risco:** IA, IIA favorável (sem “bulky disease”, sem doença extranodal, menos de 3 sítios acometidos).

Alto risco: I ou II desfavorável (≥ 3 regiões acometidas, “bulky disease”, doença extra nodal por contigüidade), IB, IIB, III A, III B, IV A/B.

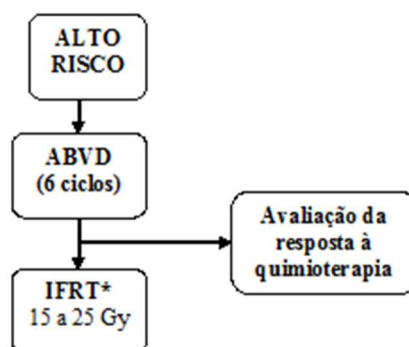
PLANEJAMENTO TERAPÊUTICO

- **Baixo Risco:**



* IFRT: radioterapia em campos envolvidos

- **Alto Risco:**



* IFRT: radioterapia em campos envolvidos

• **Esquema ABVD:**

ABVD	Drogas	Dose	Via	Dias
A	Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV	1 e 15
B	Bleomicina	10 mg/m ²	IV	1 e 15
V	Vimblastina*	6 mg/m ²	IV	1 e 15
D	Dacarbazina	375 mg/m ²	IV	1 e 15

* ou Vincristina: 1.5 mg/m² (dosem máx.: 2 mg)

- Repetir o ciclo a cada 28 dias (a partir do D1)

• **Crítérios para início de cada dose da quimioterapia:**

- Plaquetas > 100.000/mm³
- Neutrófilos > 1.000/mm³

• **Ajustes das doses dos medicamentos:**

DOXORRUBICINA

- Bilirrubina: < 1,2 mg/dl: dose total
1,2 a 3 mg/dl: 50% da dose
> 3 mg/dl: 25% da dose

BLEOMICINA

- Clearance de creatinina: 25-50 ml/ minuto: 75% da dose
< 25 ml/ minuto: 50% da dose

VIMBLASTINA

- Bilirrubina direta > 3 mg/dl: 50% da dose

• **Todos os pacientes receberão profilaxia para *Pneumocystis jirovecii*:**

- Sulfametoxazol-trimetoprim: 500 mg/m²/dia - divididos em 2 doses, 3 vezes por semana. Até 3 meses após o término da quimioterapia.

QUIMIOTERÁPICOS, ADMINISTRAÇÃO E EFEITOS COLATERAIS

Doxorrubicina

- Age intercalando-se entre pares de base na hélice do DNA e inibição da topoisomerase I e II.
- Administração: diluir em soro fisiológico (SF 0,9%) ou glicosado isotônico (SGI 5%), 100 ml, infundir em 1 hora.
- Toxicidade: mielotoxicidade, vesicante, cardiotoxicidade.

Bleomicina

- Inibe síntese de DNA.
- Administração: diluir em SF 0,9%, concentração não deve exceder 3 U/ml.
- Primeiro ciclo: infundir 1/10 da droga em 30 min e o restante em outros 30 min, 2 horas após.
- Nos demais ciclos, não é mais necessário aguardar este período.
- Toxicidade: reações de hipersensibilidade, alterações dermatológicas, mielotoxicidade, fibrose pulmonar, cardiotoxicidade.

Vimblastina

- Ligação à tubulina, inibe formação de microtúbulos na mitose, causa interrupção da metáfase.
- Administração: endovenoso, direto.
- Toxicidade: neurotoxicidade, vesicante, mielotoxicidade.

Dacarbazina

- Agente alquilante: DNA, RNA e proteínas. Antimetabólito – inibe metabolismo das purinas. Liga-se aos grupos sulfidrilas das proteínas.
- Administração: diluir em SGI 5%, 200 a 300ml, infundir em 2 horas.
- Toxicidade: mielosupressão, reação “flu-like”, náuseas e vômitos, hipotensão, hipersensibilidade, fotossensibilidade, aumento de aminotransferases.

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA

- Exame físico, revisão dos sintomas B
- Radiografia de tórax

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

- TC de tórax ou ressonância magnética dos grupos de linfonodos acometidos ao diagnóstico
- PCR e LDH
- PET-CT
- É sempre necessária a realização de exames de imagem pré e pós-QT para definir volumes de radiação (pré-QT) e doses de RT (pós-QT para diferenciar resposta parcial de resposta completa).

Resposta à quimioterapia:

- **Resposta completa:** os pacientes deverão apresentar exame físico normal, desaparecimento de sintomas B, exames laboratoriais normais e desaparecimento das lesões aos exames de imagem.
- **Não resposta completa:** qualquer alteração ao exame físico, persistência de sintomas B, persistência de lesões à TC e casos duvidosos.

RADIOTERAPIA

- Os pacientes deverão ser encaminhados para RT com relatório completo, exames pré e pós-tratamento quimioterápico e sugestão da dose máxima a ser utilizada.
- Dose: 15 a 25 Gy.
- Ocasionalmente, a complementação de dose (boost) de 5 Gy na doença volumosa é utilizada. A dose de radioterapia deve ser determinada pela resposta inicial à quimioterapia.
- Considerar uso de imobilizadores para garantir reprodutibilidade do tratamento: máscaras termoplásticas ou vac-lock.
- Crianças com menos de 5 anos: considerar irradiação bilateral para evitar distúrbio de crescimento assimétrico. Entretanto, com baixas doses de RT, campo unilateral pode ser apropriado.

CAMPO ENVOLVIDO

LINFONODO(S) ACOMETIDO(S)	CAMPO DE RADIAÇÃO A SER UTILIZADO
Cervical unilateral	Cervical unilateral(1) + fossa supraclavicular ipsilateral
Supraclavicular	Fossa infra e supraclavicular + cervical médio e inferior
Axila	Axila ± fossa infra e supraclavicular
Mediastino	Mediastino (2) + hilo + fossa infra e supraclavicular
Hilo	Hilo ± mediastino
Baço	Baço ± para-aórticos adjacentes
Para-aórtico	Para-aórticos ± baço
Íliaco	Íliaco + inguino-femoral

Observações:

- região cervical superior não deve ser incluída se envolvimento da fossa supraclavicular for extensão da doença mediastinal.
- tratamento de paciente com “bulky disease” mediastinal deve ser irradiado considerando a dimensão craniocaudal inicial (pré-quimioterapia) + 2 cm de margem e a dimensão lateral pós-quimioterapia + margem de 1,5 cm.

ACOMPANHAMENTO EM LONGO PRAZO

Consultas

- Consultas mensais após o término do tratamento durante 18 meses
- Consultas trimestrais: 18 aos 36 meses
- Consultas semestrais: 36 aos 60 meses
- Consultas anuais após 5 anos do término do tratamento

Exames complementares

- Hemograma, LDH, PCR: de 2 em 2 meses nos primeiros 18 meses e, posteriormente, a cada consulta.
- Repetir sorologias: 6 meses a 1 ano após o término do tratamento → Avaliar vacinação.

Exames de imagem

- TCs cervical, tórax, abdome e pelve: 18 meses após o término do tratamento (para pacientes sem imagem residual).
- Repetir TCs 18 meses após a primeira (para pacientes sem imagem residual).

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

- Pacientes que apresentarem qualquer alteração nos exames de imagem de controle, devem ser discutidos caso a caso em relação à necessidade de propedêutica adicional e/ou intervalo para a repetição dos exames).

OBSERVAÇÕES ADICIONAIS EM RELAÇÃO ÀS SEQUELAS TARDIAS

- Realizar eletrocardiograma (para avaliar o intervalo QT) e ecocardiograma ao término do tratamento e após quando clinicamente indicado.

Considerações adicionais:

- consulta com cardiologista se houver aumento do intervalo QT ou outra alteração ao exame.
- gestantes em uso de antraciclinas e/ou irradiação tórax: ECG, ecocardiograma antes e acompanhamento rigoroso, principalmente no terceiro trimestre.
- Testes de função pulmonar ao término do tratamento.
- TSH, T4 livre ao término do tratamento e anualmente: indicado para os pacientes que receberam radioterapia direcionada à região cervical.
- Pacientes do sexo feminino: FSH, LH, estradiol aos 13 anos e quando clinicamente indicado. Elas devem ser encaminhadas para acompanhamento com ginecologista. Está indicada a mamografia anual: a partir dos 25 anos ou 8 anos após RT (o que vier por último).
- Pacientes do sexo masculino: FSH, LH, testosterona aos 14 anos e quando clinicamente indicado análise do sêmen.
- Outros exames de imagem - se clinicamente indicado. Se RT na região pélvica, pesquisa para câncer de intestino aos 25 anos ou 10 anos pós RT.
- Acompanhamento odontológico e limpeza a cada 6 meses. Aplicação regular de flúor.

CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO

Pacientes que não alcançam a remissão da doença (refratários) e pacientes que apresentam recidiva da doença.

MONITORAMENTO

- Sobrevida livre de evento
- Sobrevida global
- Taxa de recidiva

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

CONFLITOS DE INTERESSE

Os participantes declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

BG, ZR, MS, *et al.* Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer*, 36:252-259, 1975.

LAC, DK, PT, *et al.* Pediatric classical Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*, 68: S1-S10. (Suppl.2), 2021.

LN, TR, AE. Biology, Clinical Course and Management of Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 266-72, 2006.

MHT, SCK, *et al.* Comparison of Gallium and PET Scans at Diagnosis and Follow-Up of Pediatric Patients With Hodgkin Lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*, 51:198-203, 2008.

SA, WWHB. Hodgkin's Lymphoma –Current Concepts.

VD, RKT, DR. Part II: Hodgkin's lymphoma—diagnosis and treatment. *THE LANCET Oncology*, 5, 2004. <http://oncology.thelancet.com>.

SIGLAS

ABVD	Doxorrubicina (adriamicina®), bleomicina, vimblastina e dacarbazina
CLCr	Clearence de creatinina
CMO	Comissão Municipal de Oncologia
TC	Tomografia computadorizada
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECG	Eletrocardiograma
FSH	Hormônio folículo estimulante
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
LDH	Desidrogenase láctica
LH	Linfoma de Hodgkin
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons
PCR	Proteína C reativa
QT	Quimioterapia
RNA	Ácido ribonucleico
RT	Radioterapia
SF 0,9%	Soro fisiológico
SGL	Soro glicosado isotônico
TSH	Hormônio estimulador da tireoide
T4	Tiroxina

EXAMES RADIOLÓGICOS: DATA: ____/____/____.

Radiografia de tórax: _____

TC de tórax: _____

TC cervical: _____

TC de abdome: _____

TC de pelve: _____

PET-CT

OUTROS: _____

ECOCARDIOGRAMA: DATA: ____/____/____.

EXAMES LABORATORIAIS:

DATA: ____/____/____.

Hb: ____ g/dl; Plaq.: ____ /mm³; LT: ____ /mm³; Neutrófilos: ____ %

Monócitos: ____ % Linf: ____ % Eosinófilos: ____ % Basófilos: ____ %

BbT: ____ BbD: ____ TGO: ____ TGP: ____ Albumina: ____ Fosf. Alcalina: ____

Ur: ____ Cr: ____ Na: ____ K: ____ Cl: ____ Ca: ____ Mg: ____ P: ____

Ac. Úrico: ____ PCR: ____ LDH: ____

SOROLOGIAS:

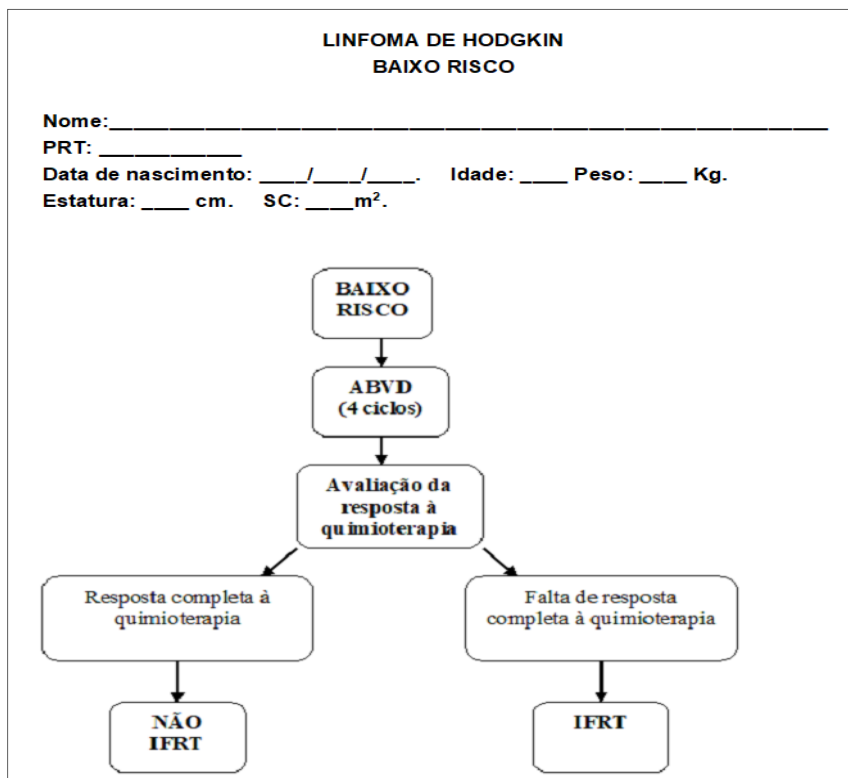
DATA: ____/____/____.

HTLV I: Ig M ____ Ig G ____ HTLV II: Ig M ____ Ig G ____ HIV: Ig M ____ Ig G ____

EBV: Ig M ____ Ig G ____ CMV: Ig M ____ Ig G ____ Toxoplasmose: Ig M ____ Ig G ____

VDRL: ____ HCV: ____ HBs Ag: ____ Anti HBe: ____

Anexo 2 - quimioterapia – baixo risco



Anexo 3 - avaliação resposta – baixo risco

**LINFOMA DE HODGKIN
BAIXO RISCO**

Nome: _____

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA: DATA: ____/____/____.

Sintomas B: () Ausentes () Febre () Perda de peso () Sudorese noturna
Exame físico (anotar linfonodos):

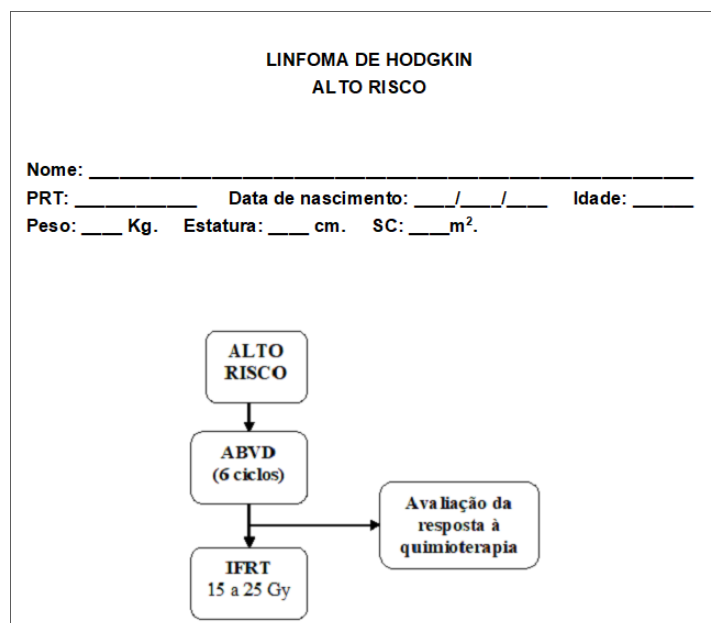
Exames laboratoriais:
DATA: ____/____/____ PCR: _____ LDH: _____

Exames radiológicos: DATA: ____/____/____

RADIOTERAPIA: DATA: ____/____/____ a ____/____/____.

Locais/Dose Total:

Anexo 4 - quimioterapia – alto risco



**LINFOMA DE HODGKIN
ALTO RISCO**

CICLO 1
 D1: Data: ___/___/___ D15: Data: ___/___/___

CICLO 2
 D1: Data: ___/___/___ D15: Data: ___/___/___

CICLO 3
 D1: Data: ___/___/___ D15: Data: ___/___/___

CICLO 4
 D1: Data: ___/___/___ D15: Data: ___/___/___

CICLO 5
 D1: Data: ___/___/___ D15: Data: ___/___/___

CICLO 6
 D1: Data: ___/___/___ D15: Data: ___/___/___

O intervalo entre os ciclos serão de 28 dias (a partir do D1). Critérios para início de cada dose da quimioterapia:
 Plaquetas > 100.000/mm³
 Neutrófilos > 1.000/mm³

Anexo 5 - avaliação resposta – alto risco

**LINFOMA DE HODGKIN
ALTO RISCO**

Nome: _____

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA: DATA: ____/____/____.

Sintomas B: () Ausentes () Febre () Perda de peso () Sudorese noturna
Exame físico (anotar linfonodos):

Exames laboratoriais:
DATA: ____/____/____ PCR: _____ LDH: _____

Exames radiológicos: DATA: ____/____/____

RADIOTERAPIA: DATA: ____/____/____ a ____/____/____.

Locais/Dose Total:

HISTÓRICO DAS VERSÕES

1ª versão

- Elaborada em maio de 2023 por Mitiko Murao.
- Avaliada em maio de 2023 por Márcia Kanadani Campos.
- Aprovada em setembro de 2023 por Luciana Cristina dos Santos Silva, gerente de Atenção à Saúde e diretora técnica.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).