

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

PERFIL CLÍNICO E SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES ACOMETIDOS PELO LINFOMA DE
HODGKIN CLÁSSICO: UM ESTUDO RETROSPECTIVO

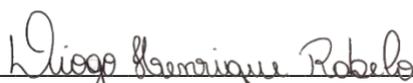
Diogo Henrique Rabelo

Uberlândia-MG
2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

PERFIL CLÍNICO E SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES ACOMETIDOS PELO LINFOMA DE
HODGKIN CLÁSSICO: UM ESTUDO RETROSPECTIVO

Dissertação apresentada ao colegiado do
Programa de Pós-graduação em Imunologia
e Parasitologia Aplicadas como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre.



Diogo Henrique Rabelo (discente)



Marcelo José Barbosa Silva (orientador)

Uberlândia-MG
2022

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

R114 2022	<p>Rabelo, Diogo Henrique, 1997- Perfil clínico e sobrevida de pacientes acometidos pelo Linfoma de Hodgkin Clássico: [recurso eletrônico] : um estudo retrospectivo / Diogo Henrique Rabelo. - 2022.</p> <p>Orientador: Marcelo José Barbosa Silva. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.di.2022.127 Inclui bibliografia.</p> <p>1. Imunologia. I. Silva, Marcelo José Barbosa, 1976-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós- graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. III. Título.</p> <p>CDU: 612.017</p>
--------------	---

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia
Aplicada

Av. Amazonas, s/n, Bloco 4C, Sala 4C218 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
Telefone: (34) 3225-8672 - www.imunoparasito.ufu.br - coipa@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado nº 277				
Data:	27/04/2022	Hora de início:	09h00min	Hora de encerramento:	11h20min
Matrícula do Discente:	12012IPA002				
Nome do Discente:	Diogo Henrique Rabelo				
Título do Trabalho:	Perfil clínico e sobrevida de pacientes acometidos pelo Linfomade Hodgkin Clássico: um estudo retrospectivo				
Área de concentração:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Linha de pesquisa:	Imunobiologia dos processos alérgicos, autoimunes e tumorais				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Marcadores biomoleculares e vias de sinalização em processos neoplásicos				

Reuniu-se no dia 27 de abril às 9 horas, por vídeo conferência, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, assim composta pelos titulares: Prof. Dr. Marcelo José Barbosa Silva- PPIPA-ICBIM/UFU; Profa. Dra. Neila Paula de Souza- Fac. Pitágoras/Saúde Pública; Profa. Dra. Rosineide Marques Ribas- ICBIM/UFU; Profa. Dra. Ana Cláudia Arantes Marquez Pajuaba- RELAM/UFU.

Iniciando os trabalhos o (a) presidente da mesa, Prof. Dr. Marcelo José Barbosa Silva, apresentou a Comissão Examinadora, e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

APROVADO(A).

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo José Barbosa Silva, Professor(a) do Magistério Superior**, em 27/04/2022, às 11:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rosineide Marques Ribas, Professor(a) do Magistério Superior**, em 27/04/2022, às 11:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cláudia Arantes Marquez Pajuaba, Médico(a) Veterinário(a)**, em 27/04/2022, às 11:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Neila Paula de Souza, Usuário Externo**, em 03/05/2022, às 14:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3502760** e o código CRC **B05741D1**.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar presente em todos os momentos ao meu lado me ajudando a superar todos os desafios encontrados no percorrer deste caminho.

Agradeço a minha mãe Leila, a minha irmã Maria Claudia, ao meu avô Adalor e ao meu companheiro Bruno pelo apoio, compressão e por estarem ao meu lado e me ajudarem em todos os momentos. À minha avó Geni (*in memoriam*), meu eterno carinho e agradecimento, sem a senhora nada em minha vida profissional teria se concretizado. Agradeço a todos da minha família que torceram por mim. Obrigado!

Agradeço ao meu orientador, prof. Dr. Marcelo José Barbosa Silva, pela oportunidade que me concedeu, pela confiança e por todos os ensinamentos durante esses anos de orientação.

Agradecimento ao Luiz Ricardo e Victor Luigi pela amizade e por terem me ajudado de maneira fundamental na coleta dos dados. Bem como toda a equipe do Núcleo de Prevenção e Pesquisa de Câncer (NUPPEC) e do setor de estatística do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia-MG (HC-UFU).

Aos médicos hematologistas do setor de Oncologia do HC-UFU Dr. Luiz Claudio de Carvalho Duarte, Dr. Paulo Henrique Ribeiro de Paiva e Dr. Virgílio meus agradecimentos pelo atendimento prestado durante a coleta das informações.

Agradeço às minhas eternas professoras da graduação profa. Me. Juliana de Moraes Jacob, profa. Dra. Neila Paula de Souza, profa. Me. Paula Guardinho Maywald e profa. Dra. Roberta Rezende Rosa pela amizade e por me incentivarem a cursar o mestrado.

Agradeço aos técnicos de laboratório, às meninas da limpeza e aos vigilantes que sempre estavam dispostos a ajudar.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas e ao órgão de fomento CAPES.

A todos que, direta ou indiretamente, me ajudaram e torceram por mim durante esta jornada, obrigado!

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

ABVD: Doxorubicina (adriamicina), Bleomicina, Vimblastina, Dacarbazina

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVD: Doxorubicina (adriamicina), Vimblastina, Dacarbazina

BCL6: Proteína 6 do Linfoma de células B

CD15: Antígeno de granulócitos e de células de Reed- Sternberg

BEACOPP: Bleomicina, Etoposídeo, Adriamicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina e Prednisona

CD20: Antígeno de linfócitos B e células dendríticas foliculares

CD30: Antígeno Ki-1- células linfoides ativadas

CD45: Antígeno leucocitário comum

CM: Celularidade Mista

DE: Doença Estável

DEXA-BEAM: Dexametasona, Carmustina, Etoposídeo, Citarabina e Melfalano

DHAP: Cisplatina, Citarabina e Dexametasona

DL: Depleção Linfocitária

EBV: Vírus Epstein-Barr

EC: Estadiamento Clínico

EFR: Radioterapia de Campo Estendido

EMA: Antígeno epitelial de membrana

EN: Esclerose Nodular

ESHAP: Etoposídeo, Metilprednisolona, Cisplatina e Citarabina

GDP: Gencitabina, Cisplatina e Dexametasona

GVD: Gencitabina, Vinorelbina e Doxorubicina Lipossomal

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL: Lactato Desidrogenase

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

RS: Células de Reed- Sternberg

HRS: Células de Hodgkin-Reed- Sternberg

HTLV: Vírus Linfotrópico de Células T Humanas

ICE: Ifosfamida, Carboplatina e Etoposídeo

IFRT: Radioterapia de Campo Reduzido

IL: Interleucina

IPS: Índice de Prognóstico Internacional
LH: Linfoma de Hodgkin
LHc: Linfoma de Hodgkin Clássico
LHPLN: Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocitária Nodular
LNH: Linfoma Não-Hodgkin
LP: Células Predominantes de Linfócitos
MOPP: Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina e Prednisona
NK: Células Natural Killers
NUPPEC: Núcleo de Prevenção e Pesquisa de Câncer
OMS: Organização Mundial da Saúde
OR: *Odds Ratio*
PAX-5: Proteína de codificada pelo gene PAX5
PD-1: Proteína de Morte Programada
PD-L1: Ligante da Proteína da Morte Programada
PD: Progressão da Doença
PET/TC: Tomografia por Emissão de Pósitrons
QT: Quimioterapia
RC: Remissão Completa
RL: Rico em Linfócitos
RP: Resposta Parcial
RT: radioterapia
SG: Sobrevida Global
SLD: Sobrevida Livre de Doenças
SLP: Sobrevida Livre de Progressão
SR: Sem Resposta
STANFORD V: Doxorrubicina, Bleomicina, Vimblastina/vincristina, Mecloretamina, Etoposido e Prednisona
TC: Tomografia Computadorizada
TACT: Transplante Autólogo de Células-Tronco
TME: Microambiente Tumoral
VHS: Velocidade de Hemodissedimentação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estadiamento de <i>Ann Arbor</i>	21
Figura 2. Fluxograma de coleta de dados.....	27
Figura 3. Curvas de Sobrevida Global por <i>Kaplan-Meier</i> de 2003-2021, segundo comorbidades.....	40
Figura 4. Curvas de Sobrevida Global por <i>Kaplan-Meier</i> de 2003-2021, segundo subtipos histológicos.....	42
Figura 5. Curvas de Sobrevida Global por <i>Kaplan-Meier</i> de 2003-2021, segundo esquemas terapêuticos.....	43
Figura 6. Curvas de Sobrevida Global por <i>Kaplan-Meier</i> de 2003-2021, segundo respostas ao tratamento.....	44
Figura 7. Curvas de Sobrevida Livre de Doenças por <i>Kaplan-Meier</i> de 2003-2021, segundo subtipos histológicos.....	46
Figura 8. Curvas de Sobrevida Livre de Doenças por <i>Kaplan-Meier</i> de 2003-2021, segundo comorbidades e subtipos histológicos.....	47
Figura 9. Figura 10. Curvas de Sobrevida Livre de Doenças por <i>Kaplan-Meier</i> de 2003-2021, segundo recidiva.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estadiamento de <i>Ann Arbor</i> modificado por <i>Cotswolds</i>	21
Tabela 2: Fatores de risco (desfavorável) para LH com doença localizada.....	22
Tabela 3: Fatores de risco para doença avançada (IPS) para LH.....	22
Tabela 4: Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes portadores de LHc atendidos no HC-UFU de 2003 a 2021.....	32
Tabela 5: Características clínicas e de tratamento dos pacientes portadores de LHc atendidos no HC-UFU de 2003 a 2021.....	34
Tabela 6: Preditores de mortalidade nos pacientes com LHc atendidos no HC-UFU no período de 2003 a 2021.....	36
Tabela 7: Preditores relacionados ao tratamento e comorbidade para remissão completa nos pacientes com LHc atendidos no HC-UFU no período de 2003 a 2021.....	38
Tabela 8: Fatores de predição e proteção relacionados a recidiva nos pacientes com LHc atendidos no HC-UFU no período de 2003 a 2021.....	38
Tabela 9: Descrição da taxa de retenção e comparação das curvas de sobrevida global para o desfecho estadiamento clínico.....	41
Tabela 10: Descrição da taxa de retenção e comparação das curvas de sobrevida global para o desfecho subtipos histológicos.....	42
Tabela 11: Descrição da taxa de retenção e comparação das curvas de sobrevida livre de doenças para as variáveis sexo, estadiamento clínico, transplante autólogo de células-tronco, diabetes, HIV e profissão.....	45

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1.História do Linfoma de Hodgkin.....	15
2.2.Epidemiologia mundial.....	16
2.3.Linfoma de Hodgkin: fisiopatologia e características clínicas.....	17
2.4.Classificação, características histológicas e imunofenotípicas do LH.....	18
2.5.Diagnóstico e tratamento do linfoma de Hodgkin.....	20
3. OBJETIVOS.....	26
3.1.Objetivo geral.....	26
3.2.Objetivos específicos.....	26
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
4.1.Desenho do estudo.....	26
4.2.Causuística.....	27
4.3.Seleção da amostra.....	28
4.3.1. Critérios de inclusão.....	28
4.3.2. Critérios de exclusão.....	28
4.4.Coleta de dados.....	28
4.5.Análise estatística.....	29
4.6.Aspectos éticos.....	30
5. RESULTADOS.....	30
5.1.Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes.....	30
5.2.Fatores preditivos de recidiva e mortalidade entre os anos de 2003 e 2021.....	35
5.3.Sobrevida global dos pacientes acometidos pelo LHc de 2003 a 2021.....	38
5.4.Sobrevida livre de doenças dos pacientes acometidos pelo LHc de 2003 a 2021.....	44
6. DISCUSSÃO.....	48
6.1.Características epidemiológicas, clínicas e de tratamento dos pacientes.....	48
6.2.Análise dos fatores preditores de recidiva e óbito de sobrevidas.....	53
7. CONCLUSÃO.....	55
8. REFERÊNCIAS.....	57
APÊNDICE A- CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇAS.....	73
ANEXO 1- PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	81

RESUMO

O linfoma de Hodgkin (LH) possui uma composição celular única, representada por células neoplásicas conhecidas como células de Hodgkin e Reed Sternberg (HRS), as quais estão dispostas em fundo inflamatório. O LH é considerado uma das neoplasias mais frequentes nas populações de adultos jovens. O Linfoma de Hodgkin Clássico (LHc) corresponde aproximadamente a 90% de todos os casos de LH. O tratamento desse linfoma é realizado com ciclos de quimioterapia e/ou radioterapia, a depender das características clínicas do paciente e da doença. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi analisar o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes acometidos pelo LHc e tratados no setor de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), e verificar a associação com a sobrevida, resposta terapêutica e mortalidade, desses indivíduos. Foram incluídos neste estudo duzentos e quarenta e seis (246) pacientes com diagnóstico confirmado de LHc atendidos no setor de Oncologia do HC-UFU de janeiro de 2003 a janeiro de 2021. As associações entre as variáveis foram analisadas por meio de testes de regressão logística simples e múltipla e as projeções de sobrevidas foram estimadas por meio de curvas de Kaplan-Meier e o modelo de riscos proporcionais de Cox. Dos 246 pacientes, 139 (56,5%) eram do sexo masculino e a média de idade encontrada foi de 35 anos. Observou-se que os pacientes hipertensos apresentaram 6,2 vezes (OR: 6,191; $p < 0,001$) mais chances de evoluírem para óbito, já aqueles com acometimento extralinfonodal apresentaram 4,6 vezes (OR: 4,62; $p = 0,008$) mais chances de irem a óbito. A bleomicina se apresentou como fator de proteção (OR: 0,321; $p = 0,049$) para o desfecho recidiva. Em contrapartida a presença de diabetes mellitus tipo II se constituiu como um fator preditivo para o paciente não ter remissão completa do linfoma (OR: 0,112; $p = 0,007$) e o acometimento extranodal se apresentou como um fator preditivo de recidiva (OR: 5,615; $p = 0,002$). Foram observadas sobrevidas global (SG) e livre de doenças (SLD) médias de, respectivamente, 69,3% e 52,8%, sendo o subtipo histológico do LHc, pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica, esquema terapêutico e recidiva do linfoma, as variáveis que tiveram associações significativas com as sobrevidas. Nesse contexto, os resultados do estudo apresentaram um impacto positivo na identificação das características dos pacientes, do comportamento da doença e no estabelecimento da associação entre as variáveis com a mortalidade, remissão completa, recidiva e dos fatores que influenciaram na SG e SLE, podendo contribuir na identificação de características prognósticas e de tratamento dos pacientes com LHc atendidos na instituição.

Palavras-chave: Linfoma de Hodgkin, análise de sobrevida, prognóstico

ABSTRACT

Hodgkin lymphoma (HL) has a unique cellular composition, represented by neoplastic cells known as Hodgkin and Reed Sternberg cells (HRS), which are arranged in an inflammatory background. HL is considered one of the most frequent neoplasms in young adult populations. Classical Hodgkin's Lymphoma (cHL) accounts for approximately 90% of all HL cases. The treatment of this lymphoma is carried out with cycles of chemotherapy and/or radiotherapy, depending on the clinical characteristics of the patient and the disease. Therefore, the objective of the present study was to analyze the sociodemographic and clinical profile of patients affected by cHL and treated in the Oncology sector of the Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), and to verify the association with survival, response therapy and we, we are. This study includes two hundred and forty-six (246) patients diagnosed with cHL treated at the Oncology sector of the HC-UFU from January 2003 to January 2021. The associations between the variables were created through tests of integrated solutions of single and multiple risks and the dimensions that survived were created through the Meier curvature and the model of proportional measures of Cox. Of the 246 patients, 139 (56.5%) were male and the mean age found was 35 years. It was observed that hypertensive patients were 6.2 times (OR: 6.191; $p < 0.001$) more likely to die, whereas those with extra lymph node involvement were 4.6 times (OR: 4.62; $p = 0.008$) more chances of dying. Bleomycin was presented as a protective factor (OR: 0.321; $p = 0.049$) for the relapse outcome. On the other hand, the presence of type II diabetes mellitus was a predictive factor for the patient not having complete remission of the lymphoma (OR: 0.112; $p = 0.007$) and extranodal involvement was presented as a predictive factor of recurrence (OR: 5.615; $p = 0.002$). Mean overall (OS) and disease-free survival (DFS) of 69.3% and 52.8%, respectively, were observed, with the histological subtype of cHL, patients with systemic arterial hypertension, therapeutic regimen and lymphoma recurrence, the variables that had significant associations. with the survivors. In this, the results of the study showed a positive impact on the identification of patient characteristics, disease behavior and the establishment of the disease as variables with mortality, complete remission between the factors that influence OS and DFS, which may contribute to the association in the identification of prognostic and treatment characteristics of patients with cHL treated at the institution.

Keywords: Hodgkin disease, survival analysis, prognosis

1. INTRODUÇÃO

O sistema linfático é um complexo constituído por órgãos linfoides, tecidos, vasos e ductos, que se espalham por todo o corpo. Suas principais funções são a síntese e o amadurecimento das células imunológicas do organismo humano, além de possuir a capacidade de drenar e filtrar o excesso de líquido do corpo (RODRIGUES, 2003).

Esse sistema pode ser acometido, dentre outros, por distúrbios inflamatórios, por distúrbios que resultam na deficiência da drenagem ou absorção da linfa e/ou por distúrbios neoplásicos (SWERDLOW *et al.*, 2016). À vista disso, o câncer é um dos principais problemas de saúde pública do mundo e está entre as quatro principais causas de morte antes dos 70 anos de idade na maioria dos países (BRAY *et al.*, 2018).

Os linfomas são neoplasias malignas que acometem o sistema linfo-hematopoiético e são caracterizados pela proliferação clonal de linfócitos B ou T ou células Natural Killer (NK), maduros ou imaturos, e em diversos estágios de diferenciação (SWERDLOW *et al.*, 2016). Essas neoplasias constituem um grupo heterogêneo que apresentam diferenças na apresentação clínica, morfologia, imunofenótipo e genética (HUH, 2012).

Em 2008 a Organização Mundial da Saúde (OMS), publicou a quarta edição da classificação para os tumores dos tecidos linfoides e hematopoiéticos, dentre essa nova classificação estão os linfomas (SABATTINI *et al.*, 2010). Em 2016, a OMS publica a quinta edição, sendo esta uma revisão da quarta edição, porém sem alterações no que concerne a classificação dos linfomas (ARBER *et al.*, 2016; SWERDLOW *et al.*, 2016). Portanto, esses foram subdivididos em dois grandes grupos: os Linfomas de Hodgkin (LH) e os Linfoma de Não Hodgkin (LNH), de acordo com suas características morfológicas, imunofenotípicas, moleculares e clínicas. Além disso, o LH pode ser dividido em Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) e Linfoma de Hodgkin com predominância linfocitária nodular (LHPLN), conforme sua morfologia e o imunofenótipo das células tumorais, sendo que o LHc corresponde à 90% de todos os LH (KUPPERS, 2012).

O LH é considerado um câncer linfoide maligno, que se origina a partir dos linfócitos B do centro germinativo os quais se transformam em células malignas que crescem de forma descontrolada (KUPPERS, 2012; SWERDLOW *et al.*, 2016). Pacientes acometidos pela doença podem apresentar vários sinais e sintomas, como aumento linfonodal (lesões nodais e/ou extranodais), perda de peso e sudorese noturna, que devem ser avaliados por meio de exames clínico-laboratoriais para o diagnóstico e tratamento (BATLEVI, YONES, 2013).

O tratamento do LH é baseado no estadiamento da doença, parâmetros clínicos-radiológicos e laboratoriais. As formas de tratamento consistem em quimioterapia (QT), radioterapia (RT) ou associação de ambos (BARTLETT *et al.*, 1995; CANELLOS *et al.*, 2014), bem como em alguns casos de doença refratária ou recidivada o paciente pode ser submetido ao Transplante Autólogo de Células-Tronco (TACT) (NCCN, 2017).

Portanto, nesse contexto, pesquisas acerca do perfil clínico de pacientes acometidos pelo LH podem fornecer informações que contribuem para o melhor entendimento quanto ao desenvolvimento do linfoma, ao diagnóstico, tratamento e sobrevida desses indivíduos. Dessa forma, sendo possível realizar um planejamento e gestão da saúde dos mesmos (ASSIS *et al.*, 2020).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. HISTÓRIA DO LINFOMA DE HODGKIN (LH)

O acometimento maligno de um linfonodo foi descrito pela primeira vez pelo médico inglês Thomas Hodgkin, em seu trabalho intitulado “*On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen*”, o qual foi relatado à “Medical-surgical Society”, em Londres, em 10 de janeiro de 1832. Nesse trabalho, Thomas Hodgkin descreveu características clínicas e patológicas incomuns, por meio de necropsias, envolvendo linfonodos e baço, de sete pacientes que foram a óbito com sintomas de febre e emagrecimento exacerbado (HODGKIN, 1832; MARVIN, 2005; GELLER, TAYLOR, 2013). Entretanto, a publicação desse trabalho não obteve interesse frente à comunidade científica da época (ALMEIDA, 2006).

Posteriormente, no ano de 1865, o médico Samuel Wilks propôs, após relatar outros casos com características semelhantes as descritas por Hodgkin, que esta nova classe de alteração patológica fosse intitulada como Doença de Hodgkin (PITOMBEIRA *et al.*, 1987; REYES, 1990; BURKE, 1992; ALMEIDA, 2006). Até então, não havia nenhum relato histológico do distúrbio. Logo, vários pesquisadores por meio da utilização de microscópio examinaram tecidos dos pacientes de Hodgkin e reconheceram as células características com aspectos gigantes. Muitos patologistas observaram essas células, porém as descrições completas das células gigantes e binucleadas na doença de Hodgkin foram feitas por Carl Sternberg em 1898 seguida por Dorothy Reed em 1902. A partir disso, as células observadas nos tecidos de pacientes acometidos pela doença ficaram conhecidas como células de Reed-Sternberg (RS) (KAPLAN, 1980; REED, 1902; JONES, 1940).

Dentre as terapias, a radioterapia foi utilizada no ano de 1902 como o primeiro tratamento, por Pusey. A quimioterapia passou a ser utilizada somente a partir de 1963, por De

Vitta, levando a uma taxa de remissão de 20 a 80% dos casos (GELLER, TAYLOR, 2013). Atualmente, a doença de Hodgkin passou a ser chamada de Linfoma de Hodgkin, uma vez que já se sabe que a doença é um tumor de origem linfonodal, sendo tratado com uma combinação de terapias (NCCN, 2017).

2.2. EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL

A ocorrência mundial de neoplasias malignas, dentre essas pode-se destacar os linfomas, teve um crescimento de 20% na última década. O LH ainda é considerado uma neoplasia de células B relativamente rara, porém seja uma das neoplasias mais frequentes nas populações jovens. Sua incidência, nos países industrializados, é considerada bimodal, tendo um pico de incidência principal em jovens adultos com idade entre 15 e 35 anos e o segundo pico ocorrendo após os 50 anos. Já nos países em desenvolvimento, a doença aparece mais em crianças pequenas (THOMAS *et al.*, 2004; SALATI *et al.*, 2014; SHAMOON, ALI, SHABILA, 2018).

Anualmente seu acontecimento é de 2-3 por 100.000 na Europa e nos EUA, constituindo aproximadamente 11% de todas as neoplasias linfoides e sendo responsável por aproximadamente 6% dos cânceres infantis, ocupando a vigésima terceira posição dentre todos os cânceres (SHAMOON, ALI, SHABILA, 2018). No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), supõe-se que ocorram 1590 novos casos de LH em homens e 1050 em mulheres para cada ano entre 2020 e 2022. Isso demonstra um risco previsto de 1,52 de novos casos a cada 100 mil homens e um risco estimado de 0,95 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2019).

O LH em homens é considerado o décimo segundo câncer mais frequente na Região Norte (1,05/100 mil), enquanto, na Região Sudeste (1,93/100 mil) ocupa a décima terceira posição. Em outras regiões do país é considerada a décima quarta neoplasia mais frequente: Região Sul (1,74/100 mil), Centro-Oeste (1,32/100 mil) e Nordeste (0,98/100 mil). Já no que diz respeito às mulheres, é a décima sexta mais frequente na Região Sudeste (1,11-100 mil). Nas demais regiões, ocupa a décima sétima posição, sendo no Centro-oeste 1,23-100 mil, no Sul 0,76-100 mil, no Nordeste 0,28-100 mil e na Região Norte 0,28-100 mil (BRASIL, 2019).

No que diz respeito a mortalidade, no Brasil, no ano de 2017, 355 pessoas do sexo masculino foram a óbito devido ao LH, com taxa bruta de morbimortalidade de 0,35-100 mil e 254 óbitos em mulheres, correspondendo a 0,25-100 mil (INCA, c2014).

Sabe-se que a patogênese do LH é complexa, as discrepâncias epidemiológicas descritivas mundiais fornecem indícios que refletem a etiopatogenia da doença. Indicadores mostram que o LH está relacionado a um complexo de condições do sistema imunológico que

são, parcialmente, moduladas por imunodeficiências, doenças infecciosas e susceptibilidades genéticas (KUPPERS, ENGERT, HANSMANN, 2012; YOUNG, YAP, MURRAY, 2016).

2.3. LINFOMA DE HODGKIN: FISIOPATOLOGIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Por muito tempo, a etiopatogenia do LH, apresentou controversas, com duas concepções distintas. A primeira, afirmava que essa doença possuía origem inflamatória, enquanto a outra afirmava sua natureza neoplásica. Porém, com o passar dos anos, verificou-se que os aspectos neoplásicos são indiscutíveis no que tange as características da doença, como a extensão progressiva, a não resposta a tratamentos convencionais, em alguns casos, e alterações anatômicas clássicas de malignidade. Além disso, a genética e a ação de agentes físico-químicos têm sido amplamente estudadas e, atualmente, várias pesquisas ainda são desenvolvidas acerca desses fatores (PITOMBEIRA, 1980; POPPEMA, 2005; WENIGER, KUPPERS, 2021).

O Linfoma de Hodgkin é considerado uma doença linfoproliferativa maligna que tem origem dos linfócitos B do centro germinativo pré-apoptótico (KUPPERS, 2012; SWERDLOW *et al.*, 2016) e que se caracteriza pela presença de células neoplásicas denominadas células de Hodgkin-Reed- Sternberg (HRS). A origem celular dessas células neoplásicas ainda é incerta, pois elas demonstram um padrão imunofenotípico que não se assemelha a nenhum tipo de célula normal do sistema imune (FOSS *et al.*, 1999). Por meio da análise genética de células HRS isoladas foi possível observar que estas representam linfócitos B transformados, devido ao fato delas carregarem rearranjos do gene V da cadeia pesada e leve da imunoglobulina (Ig), os quais são específicos para células B (MARAFIOTI *et al.*, 2000; BRAUNINGER *et al.*, 2003).

As células HRS compõe apenas cerca de 1% do microambiente tumoral (TME), os 99% restante do tecido do LHc é composto por células inflamatórias (GOBBI *et al.*, 2013). Sendo assim, as células HRS estão dispostas em fundo inflamatório exuberante, representado por diferentes tipos celulares, incluindo linfócitos B e T (CD4+, CD8+ e T reguladoras [Tregs]), macrófagos, eosinófilos, neutrófilos, plasmócitos, células dendríticas e fibroblastos, todos minuciosamente coordenados pela secreção desregulada de quimiocinas e citocinas de células do TME e RS (LI, KONG, 2014).

Linfócitos T, especificamente células T helper- tipo 2 (Th2) tolerantes a tumores e Tregs, são recrutados para o TME para crescimento e sobrevivência de células HRS (SCHRECK *et al.*, 2009; CATTARUZZA *et al.*, 2009; BECO, 2019). As citocinas responsáveis por esse recrutamento incluem Interleucina (IL)-7, IL-10, Fator de Crescimento Transformador- β (TGF- β) e gelectina-1. Essas promovem a expansão tumoral, estimulam a proliferação e diferenciação de Tregs e melhoram a interação imunossupressora entre células

HRS e células T citotóxicas e NK (CHEMNITZ *et al.*, 2007; JUSZCZYNSKI *et al.*, 2007). Entretanto, por mais que exista a dominância de células Tregs e Th2, células antitumorais, incluindo células NK, T CD8+ e T helper- tipo 1 (Th1), também fazem parte do infiltrado do TME. Essas células são atraídas por quimiocinas e citocinas, como CXCL9 (Mig-1), CXCL10 (IP-10) e Interferon (INF)- γ (OSHIMA *et al.*, 2003; WENDEL *et al.*, 2008; CHIU, ERNST, KEATING, 2018). Contudo, essas atividades antitumorais fracassam, proporcionando às células neoplásicas evasão das respostas imunológicas e, conseqüente, progressão da doença (STAEGE, 2015).

Nos últimos anos, pesquisas demonstraram que o LHc corresponde a uma neoplasia com características individuais, por exemplo, quanto a aspectos clínicos, progressão e aspectos morfológicos, como a presença de células neoplásicas disposta em um exacerbado infiltrado inflamatório (BECO, 2019). Devido a isso, faz-se necessário o diagnóstico histopatológico e imunohistoquímico para a caracterização correta do LH guiando o prognóstico e o tratamento (LACET, 2020).

O LH pode surgir em qualquer parte do organismo, entretanto, o primeiro sinal é a linfadenopatia que se manifesta sem causa conhecida. Esses linfonodos indolores podem surgir, principalmente, na região cervical, mediastinal, supraclavicular e axilar, com algumas variações, quanto a preferência de local, entre os diferentes subtipos existentes (ANSELL, 2015; LAURENT *et al.*, 2015). Os sinais e sintomas mais comuns podem incluir: fadiga, febre, prurido, calafrios, falta de apetite, sudorese noturna, perda peso sem motivo aparente, tosse e dores no peito. A neoplasia pode-se disseminar para gânglios linfáticos próximos e, posteriormente, para regiões extranodais, como pulmão, fígado e medula óssea. Sintomas B, são aqueles que são chamados quando o paciente relata algum sintoma sistêmico, como febre acima de 38°C, sudorese noturna, perda 10% ou mais do peso, por mais de seis meses (MUSSHOFF, 1971; ANSELL, 2012).

2.4. CLASSIFICAÇÃO, CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS E IMUNOFENOTÍPICAS DO LINFOMA DE HODGKIN

No ano de 2008, a OMS lançou a nova classificação do LH. Sendo assim, o LH passou a ser dividido em dois grandes grupos: Linfoma de Hodgkin Clássico (LHc), o qual corresponde a aproximadamente a 90% de todos os casos de LH, e Linfoma de Hodgkin com Predominância Linfocitária Nodular (LHPLN), que corresponde a cerca de 10% dos casos. Além disso, o LHc ainda pode se subdividir em quatro subtipos, com base na histologia celular e

imunofenotipagem: esclerose nodular (EN), celularidade mista (CM), rico em linfócitos (RL) e depleção linfocitária (DL) (SABATTINI *et al.*, 2010; STEIN *et al.*, 2017; BRASIL, 2020).

A classificação histopatológica do LH se baseia, principalmente, na heterogeneidade do infiltrado celular encontrado no linfonodo acometido, no que diz respeito à quantidade de linfócitos e histiócitos presentes (WANG *et al.*, 2019). As células tumorais encontradas no LHc e no LHPLN são chamadas, respectivamente, de células de Hodgkin e Reed-Sternberg (HRS) e células predominantes de linfócitos (LP) (WENIGER, KUPPERS, 2021).

O LHPLN, como o próprio nome diz, apresenta uma morfologia nodular e, também pode ser observado em alguns casos, áreas de crescimento difusas. As células neoplásicas possuem característica imunofenotípica com positividade para CD45, CD20 e antígeno epitelial de membrana (EMA) >50%, PAX5 e BCL6 e negatividade para CD15 e CD30 (SCHMID *et al.*, 1991; MOHAMMAD, MEHRJERD, BASI, 2018).

O LHc subtipo Esclerose Nodular, apresenta-se com nódulos celulares cercados por colágeno, contendo números elevados de células de HRS, apresentando variantes, conhecidas como células lacunares, as quais formam agregados celulares que podem associar-se com áreas de necrose e reação histiocítica (WANG *et al.*, 2019). Esse subtipo vem sendo pouco associado ao Vírus Epstein-Barr (EBV) e, dentre os subtipos, o de melhor prognóstico (BECO, 2019; WENIGER, KUPPERS, 2021). Quanto as características imunofenotípicas tem-se CD15 e CD30 positivos e, negativos para marcadores de células B e T, como o CD45 (KUMMAR *et al.*, 2014).

O subtipo Celularidade Mista, morfologicamente, apresenta-se como um infiltrado polimórfico difuso, com a presença de eosinófilos, neutrófilos, histiócitos reacionais, linfócitos e plasmócitos, com a ausência total de esclerose. As células HRS estão presentes em um número variável de sua forma típica. As células de Reed-Sternberg (RS) apresentam-se com núcleos volumosos, bi ou multinucleadas, com o aspecto clássico em “Olhos de Coruja”. Já as células de Hodgkin se apresentam com o núcleo proeminente, semelhante ao das células RS, porém estas são mononucleadas. O EBV é encontrado na maioria das células RS. O LHc CM mostra também uma forte associação vírus da imunodeficiência humana (HIV) (SHIELS *et al.*, 2014). O imunofenótipo apresenta-se semelhante ao encontrado no subtipo esclerose nodular (KUMMAR *et al.*, 2014).

O subtipo histológico Rico em Linfócitos, antes denominado de predominância linfocítica de padrão difuso, se apresenta com poucas células RS típicas, positivas para CD15, CD30 e negativas para CD45 e CD20, e grandes quantidades de pequenos linfócitos B com alto grau de proliferação, os quais formam nódulos, muitas vezes com centros germinativos

regredidos na periferia (WANG *et al.*, 2019). O EBV está presente em aproximadamente 40% dos casos (KUMMAR *et al.*, 2014).

Por fim, o subtipo Depleção Linfocitária apresenta-se com um infiltrado celular e com a presença de fibrose e necrose difusos. Além disso, existe uma escassez de linfócitos, sendo que estes podem ser encontrados apenas em ilhotas residuais. As células RS típicas e suas variantes pleomórficas estão relativamente presentes e, geralmente, estão presentes em grupos. Está fortemente associado ao EBV e ao HIV (PITOMBEIRA, 1980; KUMAR *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2019).

Portanto, com base nas características histológicas, imunofenotípicas e fisiopatológicas supracitadas, pode-se observar que o LHc, dentre as neoplasias linfoides, é o único que possui informações biológicas importantes, como: a presença de células tumorais de Hodgkin e Reed-Sternberg (HRS); são derivadas de clones de células B, do centro germinativo pré-apoptótico, os quais perderam parte de sua expressão gênica de linfócitos B; desenvolvem células RS bi ou multinucleadas a partir de células de Hodgkin; e mostram ativação de várias vias constitutivas para evasão da resposta imunológica (WEIN *et al.*, 2017; WENIGER, KUPPERS, 2021).

2.5. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO LINFOMA DE HODKING

O diagnóstico do Linfoma de Hodgkin se baseia na apresentação clínica associada a uma avaliação morfológica e imunofenotípica. A diagnose é realizada, geralmente, mediante avaliação histológica do maior linfonodo envolvido, removido por meio de biópsia excisional. Além da histologia, o diagnóstico também é estabelecido pela imunohistoquímica (IHQ), com a maioria dos casos de Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) expressando CD15, PAX-5 e, principalmente, CD30. A expressão de CD20 tem sido relatada na literatura com taxas variando de 4,9 a 66,6% (SCHMID *et al.*, 1991; MOHAMMAD, MEHRJERD, BASI, 2018). Todavia existem controversas, tanto quanto à presença como à extensão da imunocoloração, essa positividade pode representar uma intersecção entre a fisiopatologia do LH e o prognóstico clínico dos pacientes (LACET, 2020).

Além disso, são solicitados também exames laboratoriais, como o hemograma completo, função hepática e renal, velocidade de hemossedimentação (VHS), lactato desidrogenase (LDH) e albumina. Outros exames, indispensáveis no momento do diagnóstico, são as sorologias para os vírus da Hepatite B e C, HIV, sífilis, vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) e EBV (MOHAMMAD, MEHRJERD, BASI, 2018; BRASIL, 2020).

Inicialmente, os exames são realizados para diagnóstico, estadiamento e avaliação de prognóstico (NAUMANN *et al.*, 2004; BARRINGTON, MIKHAEEL, 2014). O estadiamento

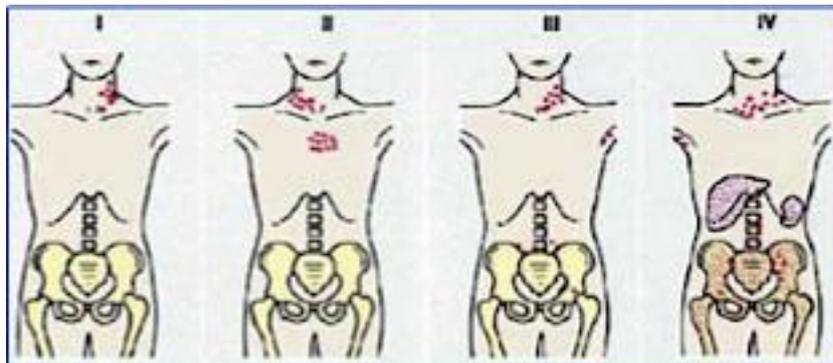
do LH é de suma importância, pois é com base nisso que o plano terapêutico será traçado. Apresenta-se com variação de I, caracterizado pelo comprometimento de apenas uma região linfonodal, ao IV o qual demonstra envolvimento extralinfonodal (ABRALE, 2017; BRASIL, 2020). O estadiamento é baseado em *Ann Arbor* modificado por *Cotswolds* (tabela 1/figura 1). Sendo assim, exames de imagens, como, a tomografia por emissão de pósitrons (PET/TC) e a tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdômen e pelve são muito utilizados para essa finalidade (XAVIER *et al.*, 2018; BRASIL, 2020).

Tabela 1: Estadiamento de *Ann Arbor* modificado por *Cotswolds*

Estadiamento clínico de linfomas
I. Envolvimento de uma região linfonodal (I) ou um órgão/local extranodal (IE) sem envolvimento nodal.
II. Envolvimento de ≥ 2 regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma. Obs: Hilar esquerda e direita são duas áreas. Mediastino é uma área.
III. Envolvimento nodal em ambos os lados do diafragma.
IV. Envolvimento difuso ou disseminado \geq um órgão/tecido extranodal além de E , \pm linfonodo associado envolvido.
E: Tecido ou órgão extralinfático contíguo (cabe no mesmo campo de radioterapia); X: <i>Bulky</i> , massa mediastinal $\geq 1/3$ de diâmetro no tórax na altura de T5/6 ou > 10 cm; S: Baço envolvido.
Obs: Tonsilas, anel de Waldeyer e baço são tecidos nodais. A: Sem sintomas B; B: Com sintomas B.

*São consideradas uma área nodal: anel de Waldeyer (amígdalas, base da língua, nasofaringe); cervical, supraclavicular, occipital e pré-auricular ipsilateral; infraclavicular; axilar e peitoral ipsilateral; mediastino (timo, pré-vascular, aortopulmonar, paratraqueal, pré- traqueal, subcarinal e posterior mediastinal); hilar ipsilateral; para-aórtico (inclui direito/esquerdo); baço; mesentérico ipsilateral, ílfaco ipsilateral; inguinal e femoral ipsilateral; epitroclear ipsilateral; poplíteo ipsilateral. Fonte: CHESON *et al.*, 2014; XAVIER *et al.*, 2018; BRASIL, 2020.

Figura 1: Estadiamento de Ann Arbor



Fonte: BRASIL, 2020.

Os pacientes com doença localizada (estádios I ou II) devem ser classificados em favorável ou desfavorável (tabela 2), enquanto os pacientes com doença avançada (estádios III ou IV) são classificados conforme o *International Prognostic Score* (IPS), como pode ser observado na tabela 3 (HENRY-AMAR *et al.*, 1991; NCCN, 2017; BRASIL, 2020).

Tabela 2: Fatores de risco (desfavorável) para LH com doença localizada

<i>Fator de Risco</i>	Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC)	Grupo de Estudo de Hodgkin Alemão (GHSG)
<i>Idade</i>	≥ 50 anos	-
<i>VHS e sintomas B</i>	> 50 mm/h (A); > 30 mm/h (B)	> 50 mm/h (A); > 30 mm/h (B)
<i>Massa mediastinal/ Bulky</i>	> 1/3 do diâmetro transverso máximo do tórax; 10 cm	> 1/3 do diâmetro transverso máximo do tórax; 10 cm
<i>Sítios nodais</i>	> 4	> 3

Fonte: LISTER *et al.*, 1989; CHESON *et al.*, 2014.

A pontuação IPS (tabela 3) realiza a estimativa da Sobrevida Livre de Progressão (SLP) e Sobrevida Global (SG) do paciente em 5 anos. Cada ponto estima-se uma redução na sobrevida a cada um ano, com variação de um ponto com suposição de SLP de 77% e SG de 90% e até cinco a sete pontos com SLP de 42% e SG de 56% (HASENCLEVER, DIEHL, 1998; MOCCIA *et al.*, 2012).

Tabela 3: Fatores de risco para doença avançada (IPS) para LH

Um ponto é dado para cada característica abaixo no paciente, sendo que a pontuação total varia de zero a sete
Albumina sérica < 4 g/dl
Hemoglobina < 10,5 g/dl
Sexo masculino
Idade ≥ 45 anos
Doença em estágio IV
Leucócitos ≥ 15.0000/mm ³
Linfócitos absolutos < 600/mm ³ e/ou 8% dos leucócitos

Fonte: HASENCLEVER, DIEHL, 1998; MOCCIA *et al.*, 2012.

O tipo histológico do LH, estadiamento clínico, fatores prognósticos e sintomas apresentados pelo paciente são levados em consideração no momento da escolha do tratamento (JAIN *et al.*, 2015). Os pacientes podem ser tratados com quimioterapia (QT) e/ou radioterapia (RT). O método quimioterápico clássico, utilizado como tratamento de primeira linha, é o ABVD (doxorubicina- nome comercial adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina), em substituição do protocolo MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona) devido a redução das toxicidades cardiopulmonares e menores taxas de infertilidade e

progressão para neoplasias hematológicas. Outros protocolos alternativos existem como opção, são eles o BEACOPP (bleomicina, etoposídeo, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona) e o STANFORD V (doxorubicina, bleomicina, vimblastina/vincristina, mecloretamina, etoposídeo e prednisona) (BROCKELMANN *et al.*, 2018).

Atualmente não existe opção terapêutica à bleomicina. Na falta do medicamento, os clínicos responsáveis podem decidir pela omissão da administração do medicamento e seguir com o protocolo AVD (adriamicina, vimblastina e dacarbazina) ou mudar o esquema quimioterápico. Por outro lado, a falta desse fármaco pode influenciar diretamente na resposta terapêutica do indivíduo (BARTLETT *et al.*, 1995; CANELLOS *et al.*, 2014).

Há uma controvérsia que se baseia na melhor escolha terapêutica contra o LH, no que diz respeito a eficácia e a toxicidade dentre os tratamentos, a qual influencia no prognóstico/sobrevida desses pacientes. Os hospitais, públicos e privados, responsáveis pelo tratamento de neoplasias têm como principal esquema terapêutico quimioterápico para este linfoma o ABVD e, em alguns casos, associa-se com a radioterapia. Outro ponto a ser ressaltado é a escassez do medicamento Bonar (sulfato de bleomicina), utilizado para o tratamento deste linfoma. Em nota, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), relatou que o fármaco bleomicina foi suspenso no Brasil em 2017, devido a constatação de indevida Boas Práticas de Fabricação. Já no final do ano de 2020, foi informado a dificuldade de fornecimento do sulfato de bleomicina, em virtude de problemas operacionais na importação. Em 2021, mais especificamente no mês de fevereiro, laboratórios começaram a distribuí-lo para alguns serviços privados, porém já foi relatado que o atraso nos repasses pode ocorrer novamente (BRASIL, 2020).

No que diz respeito a radioterapia (RT), as opções para tratamento são: a radioterapia de campo reduzido (IFRT) e a radioterapia de campo estendido (EFR). Com o passar dos anos, vários foram os avanços no tratamento que repercutiram na diminuição do campo envolvido, redução dos efeitos adversos e na redução de doses em tecidos circundantes saudáveis. Alguns estudos, demonstram que, além disso, a associação entre a quimioterapia e a radioterapia gera um melhor controle tumoral, bem como redução do campo de RT e dos ciclos de QT e, conseqüentemente, proporcionando uma diminuição da toxicidade tecidual, efeitos colaterais e neoplasias secundárias. A escolha da associação entre esses esquemas terapêuticos deve se basear nas características clínicas do paciente e da doença (NOORDIJK *et al.*, 2006; XAVIER *et al.*, 2018).

O esquema terapêutico elencado como terapia padrão para os estadiamentos clínicos IA e IIA com doença localizada e prognóstico favorável são de dois a três ciclos de ABVD + RT. Essa associação permite uma redução de número de ciclos e apresenta superioridade às terapias isoladas. Uma opção seria a realização de três a seis ciclos de ABVD, caso a RT esteja contraindicada ao paciente. A avaliação da resposta ao tratamento, deve ser realizada após três meses ao término do tratamento por meio do PET/TC. Já para aqueles estádios IA e IIA localizado e desfavorável sem *Bulky*, o esquema terapêutico a ser considerado são quatro ciclos de ABVD seguidos de RT. Para aqueles pacientes em que a RT esteja contraindicada, o recomendado são seis ciclos de ABVD (NOORDIJK *et al.*, 2006; NCCN, 2017; XAVIER *et al.*, 2018).

Outras alternativas que podem ser consideradas são dois ciclos de BEACOPP escalonado seguido de dois ciclos de ABVD, protocolo STANFORD V ou dois ciclos de ABVD seguidos de quatro ciclos de AVD associado a RT. Naqueles pacientes em que há a presença de *Bulky* a terapia é similar, porém a RT não deve ser suprimida (NOORDIJK *et al.*, 2006; NCCN, 2017; XAVIER *et al.*, 2018).

No que diz respeito aos estadiamentos clínicos III e IV, diagnosticados com base no IPS, o protocolo de tratamento baseia-se na QT + RT, esta associação gera respostas positivas na doença avançada. A terapia padrão nos casos de pacientes com LHc em estágio avançado é o esquema ABVD compreendendo de seis a oito ciclos. Terapias alternativas podem ser consideradas, como o BEACOPP, BEACOPP escalonada com a presença ou ausência de RT, ou STANFORD V por 12 semanas associadas com a RT (NCCN, 2017; XAVIER *et al.*, 2018).

A associação da RT ao esquema terapêutico deve ocorrer de forma singular, ou seja, cada indivíduo deve ser avaliado com base no sexo e idade bem como a localização da doença e do campo a ser irradiado. Como citado anteriormente, no Brasil, por mais que existam alternativas de tratamento, o esquema padrão é o ABVD, devido ao fato dos medicamentos procarbazina do protocolo BEACOPP e a mecloretamina do STANFORD V estarem indisponíveis no país (NOORDIJK *et al.*, 2006; NCCN, 2017; XAVIER *et al.*, 2018).

O LH apresenta grande probabilidade de cura com o tratamento de primeira linha, e esta aumenta ainda mais se for diagnosticado e tratado o mais precocemente possível. Entretanto, cerca de 10 a 15% são refratários a terapia inicial e cerca de 15 a 30% irão apresentar recidivas após a RC. Nesses casos, uma nova biopsia deve ser realizada na intenção de verificar a ocorrência de mudanças histológicas e, associada a outros exames de imagem, estabelecer o novo estadiamento clínico, seguindo os parâmetros de *Ann Arbor*, para definição do tratamento mais indicado (NCCN, 2017).

A combinação de terapia padrão de resgate, e QT de condicionamento em altas doses, seguidas de transplante autólogo de células-tronco é utilizado como opção terapêutica em casos do LH refratário ou recidivado. O microambiente também tem se tornado um novo alvo na terapia oncológica, devido a sua importância. Atualmente, os inibidores de PD-1 (nivolumabe) e PD-L1 (pembrolizumabe) foram aprovados para uso clínico pelo Food and Drug Administration (FDA) no tratamento do LHc recidivante ou refratário nos Estados Unidos e regularmente no Brasil conforme suas indicações, entretanto não são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BARTLETT *et al.*, 1995; CANELLOS *et al.*, 2014; MERRYMAN *et al.*, 2017).

A terapia de resgate de eleição é o protocolo ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposídeo) em decorrência de sua eficácia e menor toxicidade em comparação a outros esquemas. Os esquemas GDP (gencitabina, cisplatina, dexametasona) e DHAP (cisplatina, citarabina, dexametasona) também são encontrados nos mais utilizados no Brasil. Outros esquemas como o ESHAP (etoposídeo, metilprednisolona, cisplatina, citarabina), GVD (gencitabina, vinorelbina, doxorubicina lipossomal), GDP (gencitabina, cisplatina, dexametasona) e DEXA-BEAM (dexametasona, carmustina, etoposídeo, citarabina e melfalano), também podem ser encontrados na literatura para utilização (BROCCOLI, ZINZANI, 2018). Dessa forma, a terapia nesses casos se consiste em dois a quatro ciclos de QT de resgate, associada ou não a RT, seguidos de transplante de células-tronco autólogo (XAVIER *et al.*, 2018).

Após finalização do ciclo terapêutico, o PET/TC faz-se importante para avaliar a resposta ao tratamento, baseado nos critérios de *Lugano*. A resposta ao tratamento pode ser classificada em resposta completa (RC), resposta parcial (RP), doença estável (DE) ou sem resposta (SR) e progressão de doença (PD). De acordo com os critérios para avaliação de resposta ao tratamento segundo *Lugano*, tem-se (CHESON *et al.*, 2014):

- **Resposta Completa (RC):** o exame do PET/TC apresenta resposta metabólica completa sem presença de massa residual e resposta radiológica completa baseada na TC no qual as massas nodais devem regredir;
- **Resposta Parcial (RP):** o PET/TC resposta metabólica parcial e no TC uma remissão parcial em $\geq 50\%$ de redução em múltiplas lesões;
- **Doença Estável (DR) ou Sem Resposta (SR):** PET/TC sem presença de alterações na captação e TC apresenta redução de $<50\%$ das lesões com nenhum critério de progressão de doença;

- **Progressão da doença (PD):** baseado no PET/TC apresenta uma doença metabólica progressiva e no TC uma nova progressão ou de lesões não pré-existentes.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Analisar o perfil sociodemográfico, clínico e a sobrevida de pacientes acometidos pelo linfoma de Hodgkin Clássico e tratados no Hospital de Câncer da Universidade Federal de Uberlândia-MG.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Demonstrar o perfil socioeconômico, clínico e de tratamento dos pacientes acometidos pelo LHc no período de 01/2003 a 01/2021;
2. Verificar a relação das características clínicas com a sobrevida global dos pacientes;
3. Verificar a relação das características clínicas com a sobrevida livre de doenças dos pacientes;
4. Identificar os fatores preditivos de recidiva e óbito nesses pacientes;
5. Identificar se a falta de oferta da bleomicina interfere na resposta terapêutica e na sobrevida dos pacientes.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico regional, coorte do tipo retrospectiva, de pacientes com diagnóstico confirmado de LH, entre janeiro de 2003 a janeiro de 2021, que trataram e que estão em acompanhamento ambulatorial no setor de Onco-hematologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

O local do estudo conhecido como Hospital do Câncer de Uberlândia (HCA) possui mais de 10.000m² e, no dia 08 de abril de 2000, foi inaugurado o primeiro piso do Hospital do Câncer e a população de Uberlândia e região passou a contar com o atendimento gratuito e de qualidade em Oncologia. Em março de 2009 foi oficializado o seu credenciamento junto ao Ministério da Saúde como Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) com serviço de radioterapia.

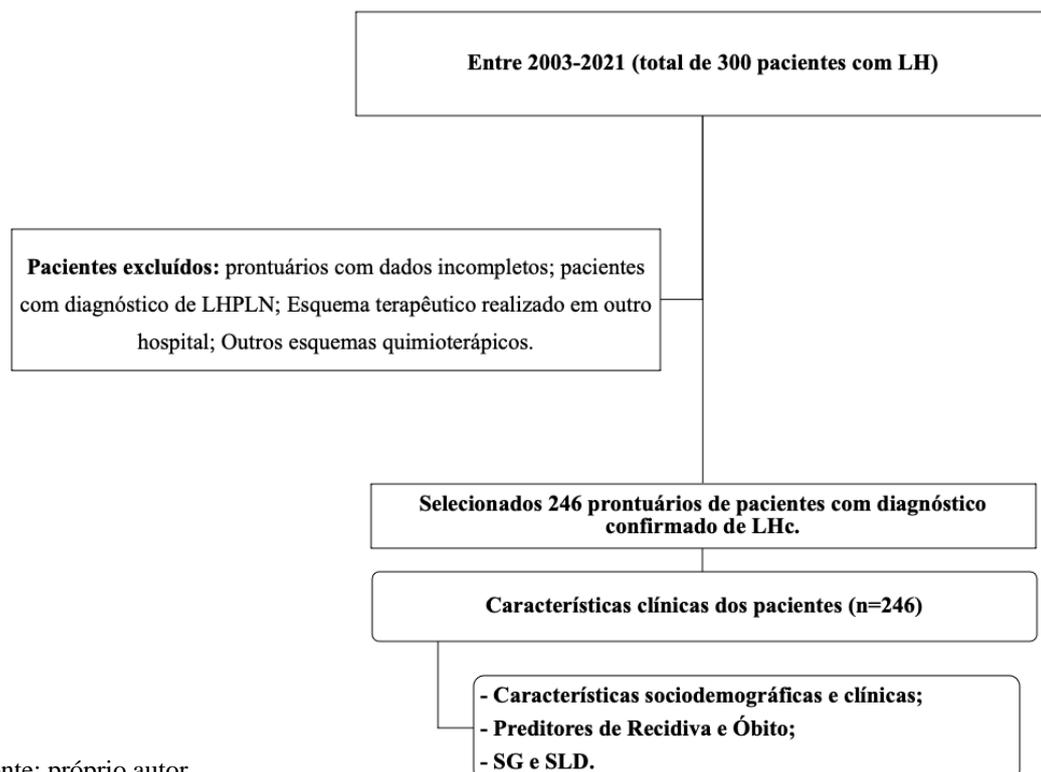
Atualmente, o HCA atende mensalmente mais de 2.000 pacientes e conta com uma infraestrutura de 4 andares, havendo no térreo 31 consultórios, ocupados por oncologistas clínicos, radioterapeutas, residentes e médicos de outras especialidades clínicas; quimioterapia com 22 leitos de curta e longa permanência (adulta e pediátrica); radioterapia com dois aceleradores lineares, além de atendimentos multidisciplinares, como serviços de psicologia, odontologia e serviço social.

Mediante ao exposto, o Hospital do Câncer em Uberlândia é considerado referência no atendimento oncológico na região do Triângulo Mineiro, área com abrangência de mais de dois milhões de habitantes. Além disso, Uberlândia é considerado o segundo maior município do estado de Minas Gerais, sendo sede de uma regional de saúde responsável por 18 municípios em seu entorno.

4.2. CAUSUÍSTICA

De janeiro de 2003 a janeiro de 2021 foram registrados 300 pacientes diagnosticados com Linfoma de Hodgkin no departamento de Onco-hematologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. No entanto, para esta pesquisa, foram selecionados um total de 246 pacientes com diagnóstico confirmado de Linfoma de Hodgkin Clássico, sem restrição de idade e agrupados em um único grupo, atendidos no hospital durante o período supracitado (Figura 2).

Figura 2: Fluxograma de coleta de dados



Fonte: próprio autor.

4.3. SELEÇÃO DA AMOSTRA

4.3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Prontuários médicos de pacientes com diagnóstico confirmado de Linfoma de Hodgkin clássico no período de 01/2003 a 01/2021;
- Pacientes de ambos os sexos, sem restrição de idade no momento do diagnóstico;
- Tratamento realizado no setor de oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia;
- Pacientes que receberam protocolo ABVD com ou sem associação de outros protocolos quimioterápicos ou radioterápicos;
- Pacientes que durante os ciclos quimioterápicos (ABVD) receberam ou não o sulfato de bleomicina.

4.3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Dados incompletos no prontuário;
- Esquema terapêutico realizado em outros hospitais;
- Outros esquemas terapêuticos;
- Pacientes portadores do Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocitária Nodular (LHPLN).

4.4. COLETA DE DADOS

Os prontuários médicos foram analisados dentro do Hospital do Câncer de Uberlândia-MG, em salas pré-estabelecidas, com o apoio do Núcleo de Prevenção e Pesquisa de Câncer (NUPPEC) e o setor de estatística do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia-MG. Os prontuários físicos foram selecionados previamente ao dia de análise pela equipe do arquivo, e, posteriormente houve a conferência dos prontuários eletrônicos por meio do Sistema de Informação Hospitalar (SIH). Destaca-se que somente os pacientes assistidos a partir de 2018 possuem prontuários digitais.

A presente pesquisa foi composta por variáveis a respeito das características socioeconômicas e clínicas dos pacientes. Foram analisados dados que abordavam: informações dos pacientes (sexo, idade, naturalidade e cidade de procedência e hábitos), história de saúde pregressa (comorbidades), história da doença atual (presença de sintomas B, linfadenopatia), data do diagnóstico, tipo histológico, estadiamento clínico, protocolos de tratamento, resposta

terapêutica e data de conclusão da terapia, se teve a ocorrência de recidiva ou progressão, data da última consulta e óbito ou não do paciente.

A sobrevida foi mensurada com base na data do diagnóstico (dados clínicos e histopatológicos). O diagnóstico foi confirmado por meio de biópsia de linfonodo ou de medula óssea. O tipo histológico do LH foi classificado com base nos critérios da OMS (2008) em LHPLN e LHc (RL, EM, CM e DL). O estadiamento clínico foi classificado de acordo com o sistema de *Ann Arbor* e definido através da utilização de exames de imagem, como a tomografia computadorizada. A doença foi definida como inicial nos estádios clínicos I e II e avançada nos estádios III e IV.

Quanto ao tratamento, foram definidos aqueles que receberam quimioterapia e qual o protocolo, associado a radioterapia e aqueles que receberam apenas a quimioterapia ou radioterapia. O protocolo quimioterápico foi o ABVD, utilizado no hospital desde 2003, com a ausência ou a presença do medicamento Bonar (sulfato de bleomicina). A resposta ao tratamento foi estabelecida conforme os critérios de *Lugano*.

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram compilados no Microsoft Excel versão 2016 e analisados estatisticamente utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 24. As análises foram realizadas no grupo total dos pacientes (n: 246) e em relação ao número total de cada variável (óbito, recidiva, portadores de comorbidades, transplante autólogo de células-tronco, ciclos quimioterápicos- ABVD, radioterapia, QT+RT, utilização de bleomicina).

As variáveis clínicas e sociodemográficas quando contínuas foram apresentadas como valores mínimo e máximo, medidas de tendência central e variabilidade, e quando variáveis categóricas, por frequências e porcentagens.

Os testes de regressão logística simples (apenas uma variável independente) e múltipla (mais de uma variável independente) com o método de seleção de variáveis *forward* foram realizados para estabelecer a associação entre os possíveis preditores de recidiva e óbito. Este método foi utilizado pois ele permite permutar as variáveis e ao final deixar apenas as variáveis que alcançaram significância estatística.

Foram analisadas as associações entre as variáveis sexo, idade, comorbidades (diabetes mellitus tipo 2, HIV, HAS), estadiamento clínico, acometimento extralinfonodal, presença de bleomicina, RT, QT, QT+RT, procedência do paciente, subtipo histológico do LHc e sintomas

B com os desfechos óbito e recidiva através da análise simples. Posteriormente foi realizada uma análise multivariada dos preditores que apresentaram associação significativa através de regressão logística múltipla.

O intervalo de confiança considerado para todos os testes foi de 95% (IC 95%) com nível alfa de significância estatística de 5% ($p < 0,050$). O cálculo de razão de chances *odds ratio* (OR) também foi realizado.

A sobrevida global (SG) foi considerada da data do diagnóstico (por meio do resultado do exame imunohistoquímica) até a data da última consulta em meses ou até o óbito. A sobrevida livre de doença (SLD) foi calculada a partir da data de conclusão do tratamento (resposta terapêutica) até a data de recidiva ou até a da última consulta em meses. Para ambas, foi estabelecido o limite máximo de meses em até 10 anos (120 meses). A sobrevivência foi determinada utilizando o método *Kaplan-Meier* teste *Log-Rank Mantel-Cox*. Foi calculado também a taxa mediana da sobrevida global e livre de doença em meses.

4.6. ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Triângulo (UNITRI), sob CAAE: 53769315.3.0000.5565 e número do parecer: 3.016.815, conforme os critérios da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (Anexo 1). Todos os dados colhidos foram mantidos em sigilo e arquivados sob a responsabilidade dos pesquisadores.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES

Nas tabelas 4 e 5 pode-se verificar as análises descritivas das características sociodemográficas e clínicas dos pacientes tratados no setor de oncologia do Hospital de Clínicas da UFU. Observou-se predominância do sexo masculino com 139 (56,5%) pacientes, observando uma razão entre os sexos de 1,2:1 (M:F). No que diz respeito a etnia, 141 (57,3%) pacientes são de etnia branca e quanto a procedência pode-se notar que mais da metade destes pacientes tinham como cidade de origem Uberlândia-MG com 141 (57,3%). Um total de 18 (7,3%) pacientes eram trabalhadores rurais e a idade dos pacientes ao diagnóstico variou entre 3 e 84 anos, com mediana de 30 anos e média de idade de $35,00 \pm 17,0$. Ao dividir os pacientes em dois grupos, conforme sua idade (maior e menor a 45 anos), pode-se observar uma maior

prevalência de pacientes com idade menor ou igual a 45 anos com 170 (69,1%), enquanto aqueles maiores de 45 anos com 71 (28,9%) (Tabela 4).

Um total de 125 (50,8%) pacientes são tabagistas e 129 (52,4%) não consomem qualquer tipo de bebida alcoólica. Dentre as comorbidades mais prevalentes, 16 (6,5%) pacientes apresentaram diabetes mellitus tipo 2. Em relação a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) 23 (9,3%) pacientes apresentaram tal alteração fisiológica. A maioria dos pacientes testaram negativos para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) com 234 casos (95,1%), confirmados por meio de exame sorológico (Tabela 4).

A pesquisa demonstrou que, dentre os pacientes atendidos no setor de oncologia do HC-UFU, a doença teve como sítio de origem a região cervical em 181 (73,6%) dos casos, seguido pela região do tórax denominada mediastino com 74 (30,1%). Com a evolução da doença, as células malignas podem se disseminar para tecidos próximos aos de origem, atingindo outras partes do corpo. Dessa forma, foi possível verificar que 66 (26,8%) dos pacientes tiveram manifestações extralinfonodais, sendo o acometimento ósseo, com 29 (11,8%), o mais frequente e o hepático, com 21 (8,5%), o menos frequente (Tabela 4).

Quanto a presença de sintomas B, eles foram identificados em 129 (52,4%) dos pacientes. Em relação ao estadiamento clínico, o estágio II apresentou predominância com 96 (39%) casos. A doença em estágio avançado (III e IV) foi presente em 125 (50,8%) casos. O subtipo histológico do LHc mais identificado foi esclerose nodular com 153 (63,5%) e a depleção linfocitária apresentou a menor prevalência com 6 (2,5%) (Tabela 4).

Acerca do tratamento para o LHc, o estudo demonstrou que 236 (95,6%) indivíduos receberam esquemas quimioterápicos e 150 (61%) foram submetidos a radioterapia. Aqueles que receberam ciclos de quimioterapia, o esquema ABVD foi utilizado em 234 (95,1%) dos casos, dentre esses 122 (49,6%) foram tratados com a presença do sulfato de bleomicina, 42 (17,1%) não tiveram, devido ao não repasse para o hospital, e em 70 (33,3%) prontuários esta informação estava ausente. A quantidade de ciclos quimioterápicos do esquema ABVD variou entre 1 (0,8%) e 8 (32,0%), sendo a média de ciclos igual a 6 ABVD. A resposta ao tratamento apresentou RC em 197 (80,1%) dos pacientes enquanto 12 (4,9%) não obtiveram resposta, 23 (9,3%) não iniciaram o tratamento. Dos pacientes que obtiveram RC, 31 (12,6%) apresentaram recidiva (Tabela 5).

No que concerne ao transplante autólogo de células-tronco, utilizado em uma das formas de tratamento do LHc recidivado, foi realizado em 22 (8,9%) dos casos. Do total de todos os pacientes, foram a óbito 36 (14,6%), sendo a principal causa o linfoma em atividade com 24

(9,8%) pacientes, seguido por parada cardíaca com 17 (6,9%), septicemia com 12 (4,9%) e pneumonia com 5 (2%) (Tabela 5).

Tabela 4: Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes portadores de LHc atendidos no HC-UFU de 2003 a 2021

Variáveis		n (246)	%	Valor p*
Sexo	Feminino	107	43,5	0,041
	Masculino	139	56,5	
Idade	>45 anos	71	28,9	<0,001
	≤45 anos	170	69,1	
	Sem informações	5	2,0	
	Mín-Máx 3,0-84,0	Mediana 30,0	Média (±DP) 35,00±17,9	
Etnia	Branca	141	57,3	<0,001
	Morena	24	9,8	
	Negra	6	2,4	
	Parada	49	19,9	
	Sem informação	26	10,6	
Naturalidade	Uberlândia	50	20,3	<0,001
	Outra	191	77,6	
	Sem informação	5	2,1	
Procedência	Uberlândia	141	57,3	<0,001
	Outra	100	40,7	
	Sem informação	5	2,0	
Profissão	Trabalhador rural	18	7,3	<0,001
	Outras	193	78,5	
	Sem informação	35	14,2	
Hábitos Tabagismo	Não	67	27,2	<0,001
	Sim	125	50,8	
	Sem informações	54	22,0	
Etilismo	Não	129	52,4	<0,001
	Sim	58	23,6	
	Sem informações	59	24,0	
Comorbidades DM (tipo 2)	Não	172	69,9	<0,001
	Sim	16	6,5	
	Sem informações	58	23,6	
HAS	Não	165	67,1	<0,001
	Sim	23	9,3	
	Sem informações	58	23,6	
HIV	Negativo	234	95,1	<0,001
	Positivo	12	4,9	

Variáveis		n (246)	%	Valor p*
Outras	Não	122	49,6	<0,001
	Sim	66	26,8	
	Sem informações	58	23,6	
Subtipos histológicos do LHC	Celularidade Mista	54	22,4	<0,001
	Depleção linfocitária	6	2,5	<0,001
	Esclerose nodular	153	63,5	0,005
	Rico em linfócitos	28	11,6	<0,001
Estadiamento clínico	I	25	10,2	<0,001
	II	96	39,0	
	III	44	17,9	
	IV	81	32,9	
Acometimento linfonodal Cervical	Não	63	25,6	<0,001
	Sim	181	73,6	
	Sem informações	2	0,8	
Mediastinal	Não	170	69,1	<0,001
	Sim	74	30,1	
	Sem informações	2	0,8	
Inguinal	Não	221	89,8	<0,001
	Sim	23	9,3	
	Sem informações	2	0,9	
Supraclavicular	Não	190	77,2	<0,001
	Sim	54	22,0	
	Sem informações	2	0,8	
Axilar	Não	188	76,4	<0,001
	Sim	56	22,8	
	Sem informações	2	0,8	
Outros locais	Não	178	72,4	<0,001
	Sim	66	26,8	
	Sem informações	2	0,8	
Acometimento extralinfonodal	Não	180	73,2	<0,001
	Sim	66	26,8	
Acometimento extralinfonodal (hepático)	Não	225	91,5	<0,001
	Sim	21	8,5	
Acometimento extralinfonodal (pulmonar)	Não	220	89,4	<0,001
	Sim	26	10,6	
Acometimento extralinfonodal (ósseo)	Não	217	88,2	<0,001
	Sim	29	11,8	

Variáveis		n (246)	%	Valor p*
Sintomas B	Não	98	39,8	0,052
	Sim	129	52,4	
	Sem informações	19	7,8	
Outros sintomas (A)	Não	129	52,4	0,039
	Sim	97	39,4	
	Sem informações	20	8,2	

Fonte: próprio autor.

*Estadiamento clínico segundo Ann Arbor; Estadiamento clínico com presença de sintomas A: sem sintomas B; B: com sintomas B. Constituem sintomas B alterações sistêmicas, como febre acima de 38°C, sudorese noturna, perda ponderal de 10% do peso por mais de seis meses; DM: Diabetes Mellitus; Subtipo histológico com base nas definições da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2008); *significativo se $p < 0,050$.

Tabela 5: Características clínicas e de tratamento dos pacientes portadores de LHc atendidos no HC-UFU de 2003 a 2021

Variáveis		n (246)	%	Valor p*
Quimioterapia	Não	5	2,0	<0,001
	Sim	236	95,9	
	Sem informações	5	2,1	
Radioterapia	Não	88	35,8	<0,001
	Sim	150	61	
	Sem informações	8	3,2	
Esquema ABVD	Não	7	2,8	<0,001
	Sim	234	95,1	
	Sem informações	5	2,1	
Presença de sulfato de bleomicina	Não	42	17,1	<0,001
	Sim	122	49,6	
	Sem informações	82	33,3	
Quantidade de ciclos ABVD	1	2	0,8	<0,001
	2	1	0,4	
	3	18	7,5	
	4	43	17,8	
	5	3	1,2	
	6	95	39,4	
	7	2	0,8	
	8	77	32,1	
Resposta ao tratamento	Remissão completa	197	80,1	<0,001
	Sem resposta	12	4,9	
	Não iniciou o tratamento	23	9,3	
	Sem informações	14	5,7	
Recidiva	Não	181	73,6	<0,001
	Sim	31	12,6	
	Sem informações	34	13,8	

Variáveis		n (246)	%	Valor p*
TACT	Não	224	91,1	<0,001
	Sim	22	8,9	
Óbito	Não	210	85,4	<0,001
	Sim	36	14,6	
Causas do óbito				
LHc ativo	Não	222	90,2	<0,001
	Sim	24	9,8	
Parada Cardiorrespiratória	Não	229	93,1	<0,001
	Sim	17	6,9	
Sepsemia	Não	234	95,1	<0,001
	Sim	12	4,9	
Pneumonia	Não	241	98,0	<0,001
	Sim	5	2,0	
Outras	Não	228	92,7	<0,001
	Sim	18	7,3	

Fonte: próprio autor.

*Comprometimento de órgão/local extralinfonodal; Avaliação da resposta terapêutica segundo os critérios de *Lugano*: remissão completa, remissão parcial, sem resposta ou doença estável, progressão da doença (neste estudo não houve casos com remissão parcial. Pacientes que não iniciaram o tratamento em decorrência de mudança de estado, hospital ou abandono de tratamento); Esquema ABVD: doxorubicina 25mg/m², sulfato de bleomicina 10UI/m², vimblastina 6mg/m², dacarbazina 375mg/m² no dia 1 e 15 a cada 28 dias- número de ciclos do protocolo ABVD; TACT: Transplante Autólogo de Células-Tronco; *significativo se p<0,050.

5.2. FATORES PREDITIVOS DE RECIDIVA E MORTALIDADE ENTRE OS ANOS DE 2003 E 2021

Os preditores de recidiva e óbito foram analisados por meio da regressão logística simples e múltipla e foi possível associar os desfechos com os seus possíveis fatores de risco ou proteção.

A faixa etária quando considerada um fator preditivo de resposta ao tratamento não houve significância estatística (p=0,392), porém, quando comparada ao desfecho óbito, a idade foi um fator preditivo de mortalidade (p<0,001), havendo uma maior prevalência dentre os pacientes menores de 45 anos com 18 (7,3%) casos dentre os pacientes que foram a óbito. O sexo também apresentou significância estatística no desfecho óbito (p<0,001), com uma maior taxa de mortalidade entre os pacientes do sexo masculino.

Quando associado o desfecho óbito aos pacientes com comorbidades, em específico aqueles portadores de HAS, foi possível afirmar que este é um fator preditivo de mortalidade (p<0,001), no qual um paciente com HAS apresentou 6,2 vezes (OR: 6,191; p<0,001) mais

chances de ir a óbito quando comparado a uma pessoa normotensa. No que diz respeito ao acometimento extralinfonodal do LHC, ele pôde ser considerado um fator preditivo de mortalidade ($p=0,008$), podendo afirmar que quem teve acometimento extralinfático apresentou 4,6 vezes (OR: 4,620; $p=0,008$) mais chances de evoluírem a óbito em relação a quem não teve (Tabela 6).

Tabela 6: Preditores de mortalidade nos pacientes com LHC atendidos no HC-UFU no período de 2003 a 2021

Variável dependente - óbito (sim)	Valor p*	OR	IC de 95% para OR		
			Limite inferior	Limite superior	
HAS	Não	-	1	-	-
	Sim	< 0,001	6,191	2,681	14,300
Acometimento extralinfonodal	Não	-	1	-	-
	Sim	0,008	4,620	1,497	14,266

Fonte: próprio autor.

(*) Regressão logística múltipla com método de seleção *forward*; OR - *Odds Ratio*; (1) categoria de referência; significativo se $p<0,050$; Variáveis incluídas no modelo - sexo, diabetes, HAS, HIV, sintomas b, subtipos histológicos do linfoma, estadiamento clínico, radioterapia, quimioterapia, bleomicina, tempo entre a primeira e última consulta, acometimento extralinfonodal

Ao comparar a resposta ao tratamento com o estadiamento clínico, foi possível observar que os pacientes com estadiamento clínico IV apresentaram menos chances de terem remissão completa comparados com aqueles em estadiamento clínico I (OR: 0,047; $p=0,002$). Em relação a comorbidade, especificamente a presença de diabetes mellitus tipo 2, esta pode ser considerada um fator preditivo (OR: 0,112; $p=0,007$) para o paciente não ter remissão completa. Quando comparado, pacientes diabéticos apresentam menos chances de remissão completa à quem não tem diabetes (Tabela 7).

O esquema terapêutico apenas com quimioterapia não pode ser considerado como um fator preditivo para remissão completa do linfoma, visto que não houve uma associação significativa ($p=0,999$) entre ambos. Em contrapartida, quem realizou a terapia com a associação entre QT e RT apresentou 21,7 vezes (OR: 21,7; $p=0,001$) mais chances de apresentar remissão completa ao tratamento em relação a quem não realizou (tabela 7).

Tabela 7: Preditores relacionados ao tratamento e comorbidade para remissão completa nos pacientes com LHC atendidos no HC-UFU no período de 2003 a 2021

Variável dependente - resposta ao tratamento (remissão completa)		Valor p*	OR	IC de 95% para OR	
				Limite inferior	Limite superior
Diabetes	Não	-	1	-	-
	Sim	0,007	0,112	0,022	0,555
Estadiamento clínico	I	-	1	-	-
	II	0,241	0,328	0,051	2,117
	III	0,219	5,438	0,366	31,757
	IV	0,002	0,047	0,007	0,338
QT e RT	Não	-	1	-	-
	Sim	0,001	21,739	3,784	53,887

Fonte: próprio autor.

(*) Regressão logística múltipla com método de seleção *forward*; OR - *Odds Ratio*; (1) categoria de referência; significativo se $p < 0,050$; Variáveis incluídas no modelo - RT, QT, QT e RT, diabetes, HAS, HIV, estadiamento clínico.

A presença de bleomicina no esquema quimioterápico ABVD pode ser considerado um fator de proteção frente a recidiva, uma vez que os pacientes que foram submetidos a terapia com a presença de bleomicina possuem menos chances (OR: 0,321; $p=0,049$) de apresentarem recidiva em relação aos que não receberam, devido a falta do medicamento no hospital. Em relação ao acometimento extralinfonodal, este foi um fator preditivo para recidiva. Quando comparado aos casos que não tiveram este acometimento, os que tiveram possuem 5,6 vezes (OR: 5,615; $p=0,002$) mais chances de terem recidiva (Tabela 8).

Tabela 8: Fatores de predição e proteção relacionados a recidiva nos pacientes com LHc atendidos no HC-UFU no período de 2003 a 2021

Variável dependente – recidiva (sim)		Valor p*	OR	IC de 95% para OR	
				Limite inferior	Limite superior
Bleomicina	Ausência	-	1	-	-
	Presença	0,049	0,321	0,104	0,995
Acometimento extralinfonodal	Não	-	1	-	-
	Sim	0,002	5,615	1,845	17,088

Fonte: próprio autor.

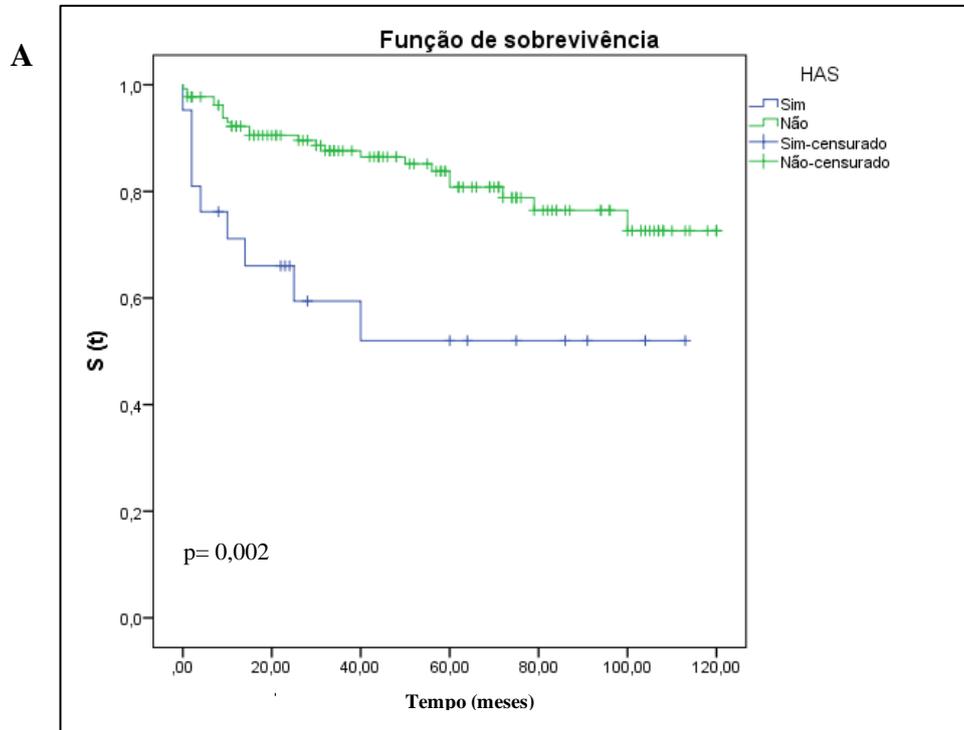
(*) Regressão logística múltipla com método de seleção *forward*; OR – *Odds Ratio*; (1) categoria de referência; significativo se $p < 0,050$. Variáveis incluídas no modelo – bleomicina e acometimento extralinfonodal.

5.3. SOBREVIDA GLOBAL DOS PACIENTES ACOMETIDOS PELO LHc DE 2003 A 2021

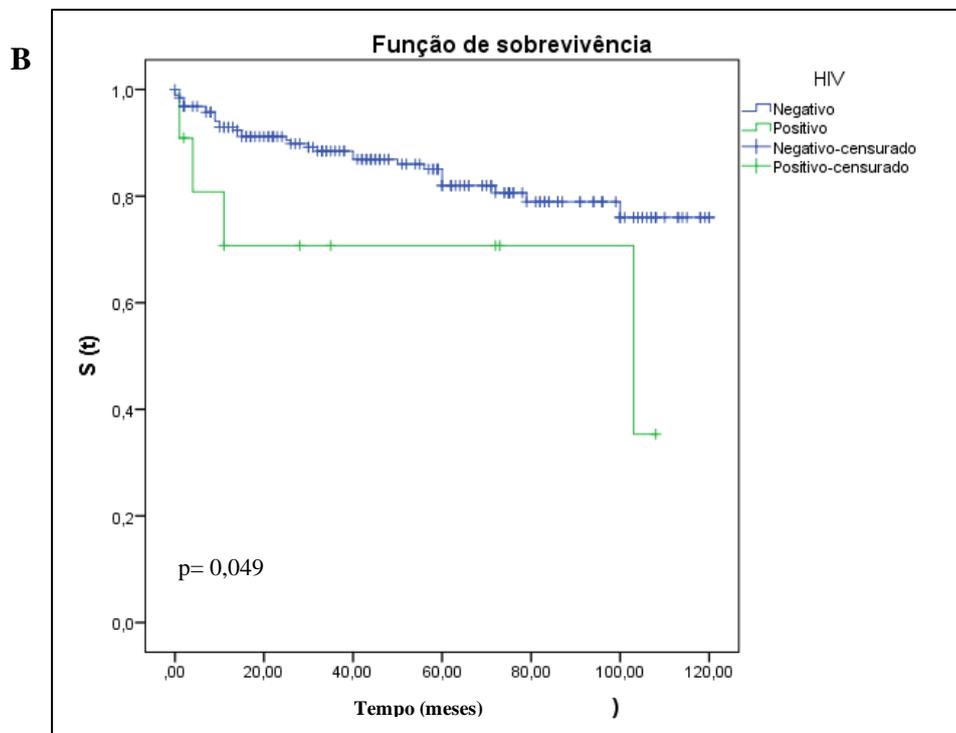
A SG média dos pacientes foi de $69,3 \pm 55,0$ meses (IC de 95%), estimada em 10 anos (120 meses). Ao analisar a variável sexo, a estimativa média de SG foi de 101,9 meses (DP \pm 3,0 meses) e apesar das mulheres apresentam média de sobrevida maior (107,1 meses), em comparação aos homens (97,5 meses), os resultados não foram estatisticamente significantes ($p=0,117$) (Apêndice A-fig.1A). Em relação a profissão dos pacientes analisados a estimativa média de SG foi de 101,4 meses (DP \pm 3,2 meses) e apesar dos pacientes que trabalham na área rural terem alcançado média de sobrevida maior (110,0 meses), a estimativa não foi significativa ($P=0,557$) (Apêndice A-fig.1B).

Em relação aos pacientes com comorbidades, estes foram analisados em três grupos no que diz respeito as principais alterações encontradas, que são: pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, HAS ou HIV. Ao analisar os pacientes que possuem diabetes, pode-se verificar uma média de SG de 95,4 meses (DP \pm 3,8 meses) e apesar desses pacientes parecerem ter alcançado uma sobrevida menor em relação aos não diabéticos, a estimativa não foi significativa ($p=0,142$) (Apêndice A-fig.2A). Já os pacientes portadores de HAS, foi encontrado uma média de SG de 95,4 (DP \pm 3,8 meses) e foi possível concluir que os pacientes normotensos apresentaram SG maior [HaR ajustado: 0,29 (0,14-0,63), $p=0,002$] do que os pacientes hipertensos (Figura 3A). E, no que concerne os pacientes portadores do HIV foi verificado uma média de SG de 100,0 meses (DP \pm 3,1 meses) e aqueles pacientes testados negativos para o HIV apresentam SG maior [HaR ajustado: 0,85 (0,42-1,73), $p=0,049$] em relação aos positivos (Figura 3B).

Figura 3: Curvas de Sobrevida Global por *Kaplan-Meier* de 2003-2021 (n: 246). Fig. A: segundo portadores de HAS (n: 122); Fig. B: segundo portadores de HIV (n: 167). (*) Log-Rank- significativo se $p < 0,050$



Fonte: próprio autor.



Fonte: próprio autor.

No que se refere ao estadiamento clínico, primeiramente testando todos os estádios (I, II, III e IV) foi possível constatar uma média de SG de 100,0 meses, entretanto apesar dos pacientes com EC II terem alcançado uma média de sobrevida maior, não apresentaram significância estatística para influenciar na SG destes pacientes ($p=0,062$) (Tabela 9/Apêndice A-fig.3A). Em um segundo momento, foram comparados separadamente em estágios iniciais (I e II) e em estágios avançados (III e IV), porém também não apresentaram significância estatística a fim de influenciar na SG, com $p=0,469$ e $p=0,385$, respectivamente (Tabela 9/Apêndice A-fig.3B e 3C).

Tabela 9: Descrição da taxa de retenção e comparação das curvas de sobrevida global para o desfecho estadiamento clínico

Variável	Categorias	Taxa de sobrevivência		Média	± Desvio Padrão	Limite Inferior	Limite Superior	Valor p*
		n	%					
Estadiamento clínico	I	16	76,2	93,2	10,5	72,6	113,7	0,062
	II	72	91,1	109,4	3,8	102,0	116,8	
	III	26	81,3	96,8	7,8	81,6	112,0	
	IV	53	76,8	84,4	5,9	72,9	95,9	
	Geral	167	83,1	100,0	3,1	93,9	106,0	
Estadiamento clínico	I	15	83,3	102,2	9,4	83,7	120,7	0,469
	II	70	90,9	109,0	3,9	101,4	116,7	
	Geral	85	89,5	107,7	3,6	100,6	114,8	
Estadiamento clínico	III	25	80,6	96,4	7,9	80,9	111,8	0,385
	IV	52	77,6	85,4	5,9	73,9	96,9	
	Geral	77	78,6	92,5	4,8	83,2	101,8	

Fonte: próprio autor.

(*) Log-Rank; significativo se $p<0,050$.

Estágios iniciais: estadiamentos clínicos I e II; Estágios avançados: estadiamentos clínicos III e IV.

O fator subtipo histológico influenciou significativamente na SG dos pacientes ($p=0,001$). A estimativa média de sobrevida global foi de 101,5 meses (DP \pm 3,2 meses) e aqueles pacientes que apresentaram o tipo histológico esclerose nodular sobreviveram mais [HaR ajustado: 0,66 (0,29-1,49), $p=0,001$] em comparação aos demais (Tabela 10/ Figura 4).

Outros fatores testados que influenciaram significativamente em uma maior SG foram os protocolos de tratamento quimioterapia-ABVD e radioterapia. Pacientes que receberam o esquema quimioterápico (ABVD) sobreviveram mais [HaR ajustado: 0,69 (0,22-2,17), $p=0,022$] comparado àqueles que não receberam, com média de SG de 99,9 meses (DP \pm 3,1 meses). Já aqueles que não receberam radioterapia sobreviveram menos [HaR ajustado: 4,77 (2,35-9,69), $p=0,001$], com média de SG de 100,2 meses (DP \pm 3,1 meses) (Figura 5A e 5B).

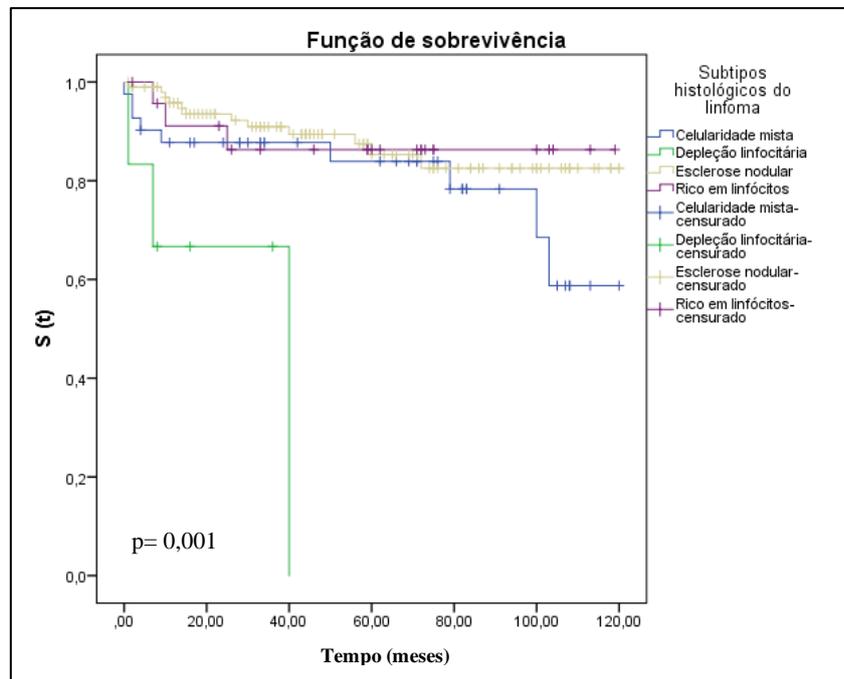
Aqueles pacientes que receberam ciclos de ABVD sem a presença do medicamento sulfato de Bleomicina sobreviveram menos comparados aos que receberam [HaR ajustado: 2,76 (1,83-4,15), $p < 0,001$].

Tabela 10: Descrição da taxa de retenção e comparação das curvas de sobrevida global para o desfecho subtipos histológicos

Variável	Categorias	Taxa de sobrevivência		Média	± Desvio Padrão	Limite Inferior	Limite Superior	Valor p*
		n	%					
Subtipos histológicos do linfoma	Celularidade mista	32	78,0	97,1	6,7	84,0	110,2	0,001
	Depleção linfocitária	3	50,0	28,0	8,5	11,3	44,7	
	Esclerose nodular	88	88,0	105,4	3,9	97,8	113,1	
	Rico em linfócitos	21	87,5	104,7	7,7	89,5	119,8	
Geral		144	84,2	101,5	3,2	95,3	107,8	

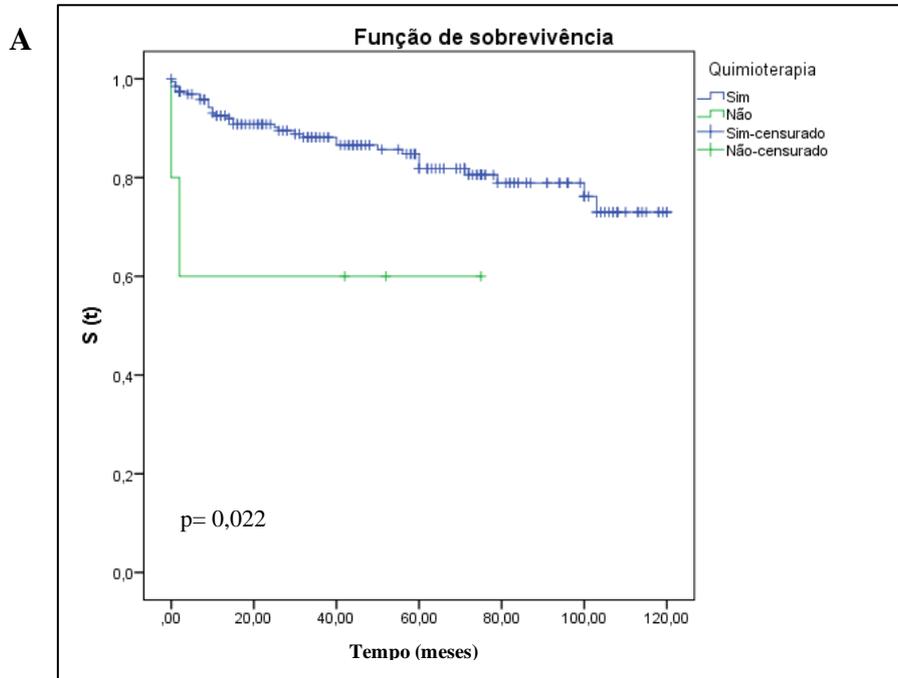
Fonte: próprio autor. (*) Log-Rank; significativo se $p < 0,050$.

Figura 4: Curvas de Sobrevida Global por Kaplan-Meier de 2003-2021 (n: 246), segundo subtipos histológicos. (*) Log-Rank- significativo se $p < 0,050$

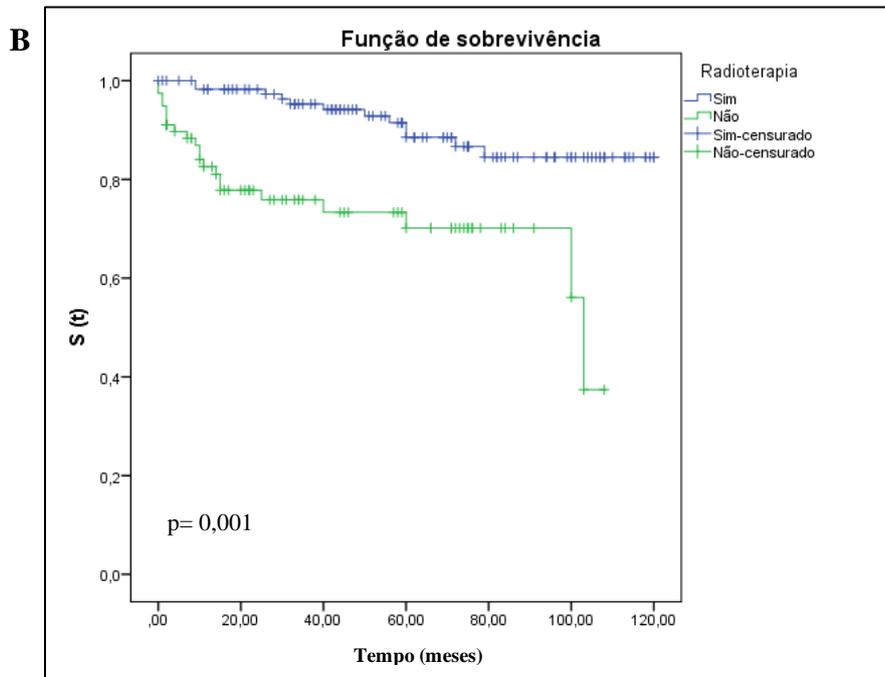


Fonte: próprio autor.

Figura 5: Curvas de Sobrevida Global por *Kaplan-Meier* de 2003-2021 (n: 246). Fig. A: segundo esquema quimioterápico ABVD (n: 166); Fig. B: segundo a presença de radioterapia (n: 164). (*) Log-Rank- significativo se $p < 0,050$



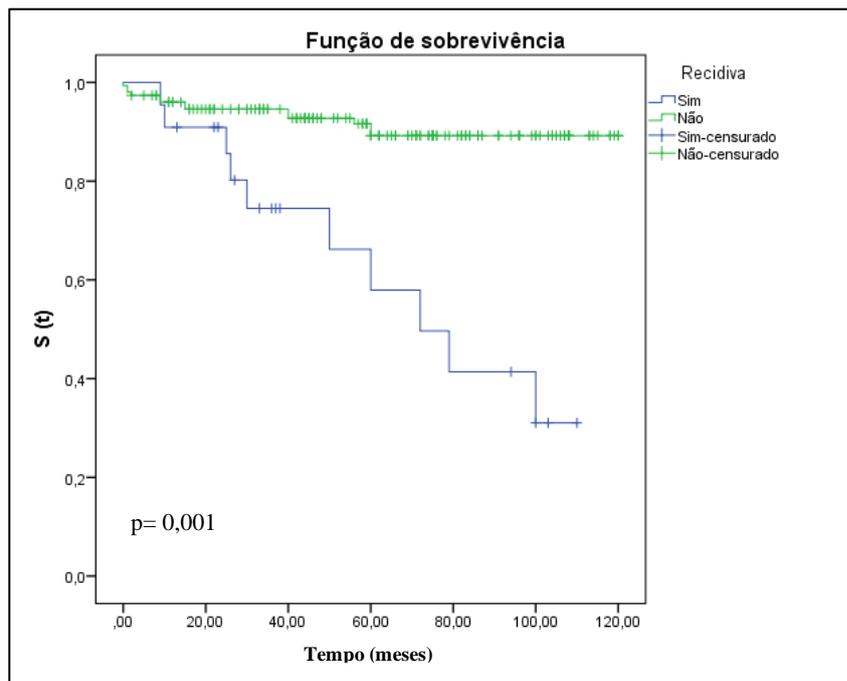
Fonte: próprio autor.



Fonte: próprio autor.

Quanto ao desfecho recidiva foi possível avaliar que sua influência na SG dos pacientes, com média de sobrevida de 105,0 meses ($DP \pm 2,9$ meses). Foi possível avaliar que os pacientes que tiveram recidiva sobreviveram menos comparado aos que não tiveram [HaR ajustado: 2,12 (1,27-3,52), $p=0,001$] (Figura 6). Entretanto, estes pacientes que evoluíram para recidiva e foram submetidos ao transplante autólogo de células-tronco não tiveram significância estatística ($p=0,697$) em sua SG, porém aqueles pacientes que não foram submetidos (99,8 meses) ao transplante alcançaram média de sobrevida maior em relação àqueles que foram submetidos (97,5 meses) (Apêndice A-Fig. 4).

Figura 6: Curvas de Sobrevida Global por *Kaplan-Meier* de 2003-2021 (n: 246), segundo desfecho recidiva (n: 151). (*) Log-Rank- significativo se $p<0,050$



Fonte: próprio autor.

5.4.SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇAS DOS PACIENTES ACOMETIDOS PELO LHc DE 2003 A 2021

A Sobrevida Livre de Doença (SLD) média dos pacientes foi de $52,8 \pm 43,2$ meses (IC de 95%), estimada em 10 anos (120 meses). Ao testar as variáveis sexo ($p=0,353$), estadiamento clínico ($p=0,084$), pacientes que realizaram transplante autólogo de células-tronco ($p=0,964$), comorbidades, como pacientes portadores de diabetes tipo 2 ($p=0,215$) ou HIV ($p=0,092$) e a profissão dos pacientes ($p=0,533$) foi possível constatar que estas não apresentaram significância estatística para influenciarem na SLD (Apêndice A-fig.5).

Entretanto, ao observar as médias das variáveis supracitadas pode-se observar uma maior média em relação a SLD nos pacientes: sexo feminino; em EC II; naqueles que não realizaram transplante autólogo de células-tronco; sem diabetes; HIV negativos; e trabalhadores rurais. Ao comparar a SG e a SLD a única variável diferente estatisticamente foi se o paciente é portador ou não do vírus HIV (Tabela 11).

Tabela 11: Descrição da taxa de retenção e comparação das curvas de sobrevida livre de doenças para as variáveis sexo, estadiamento clínico, transplante autólogo de células-tronco, diabetes, HIV e profissão

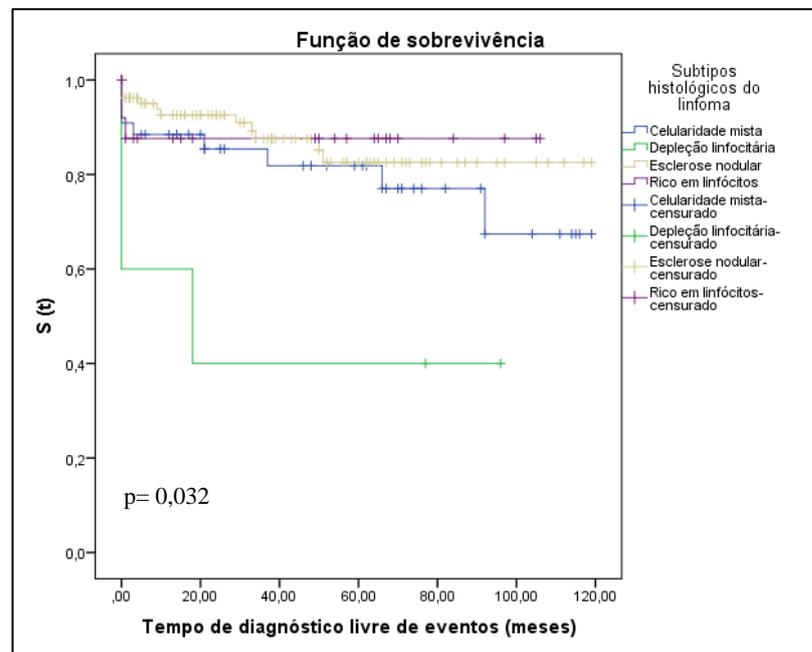
Variável	Categorias	Taxa de sobrevivência		Média	± Desvio Padrão	Limite Inferior	Limite Superior	Valor p*
		n	%					
Sexo	Feminino	78	86,7	101,7	4,6	92,6	110,8	0,353
	Masculino	97	81,5	93,6	4,8	84,2	103,0	
	Geral	175	83,7	97,2	3,4	90,5	103,8	
Estadiamento Clínico	I	18	78,3	86,1	9,5	67,5	104,7	0,084
	II	75	91,5	106,0	4,0	98,2	113,8	
	III	28	82,4	97,4	8,0	81,8	113,0	
	IV	54	77,1	86,5	6,9	73,0	100,1	
	Geral	175	83,7	97,2	3,4	90,5	103,8	
TACT	Sim	17	85,0	59,2	5,9	47,5	70,9	0,964
	Não	158	83,6	97,4	3,5	90,5	104,3	
	Geral	175	83,7	97,2	3,4	90,5	103,8	
Diabetes (tipo 2)	Sim	11	68,8	67,7	11,1	45,9	89,5	0,215
	Não	120	81,6	95,1	4,1	87,0	103,2	
	Geral	131	80,4	93,6	4,0	85,8	101,4	
HIV	Negativo	169	84,9	98,8	3,4	92,2	105,4	0,092
	Positivo	6	60,0	69,2	12,7	44,3	94,0	
	Geral	175	83,7	97,2	3,4	90,5	103,8	
Profissão	Trabalhador	13	92,9	110,5	8,2	94,4	126,6	0,533
	rural	140	84,3	98,4	3,7	91,2	105,6	
	Outros							
	Geral	153	85,0	99,0	3,5	92,2	105,9	

Fonte: próprio autor.

(*) Log-Rank; significativo se $p < 0,050$. TACT: Transplante Autólogo de Células-Tronco.

Ao comparar os subtipos histológicos foi possível observar que eles influenciam de forma significativa a SLD ($p=0,032$). A estimativa média de sobrevida para esta variável foi de 98,8 meses ($DP \pm 3,6$ meses) e os pacientes portadores do subtipo esclerose nodular apresentaram SLD maior [HaR ajustado: 0,64 (0,28-1.43), $p=0,032$] em relação aos demais subtipos (Figura 7).

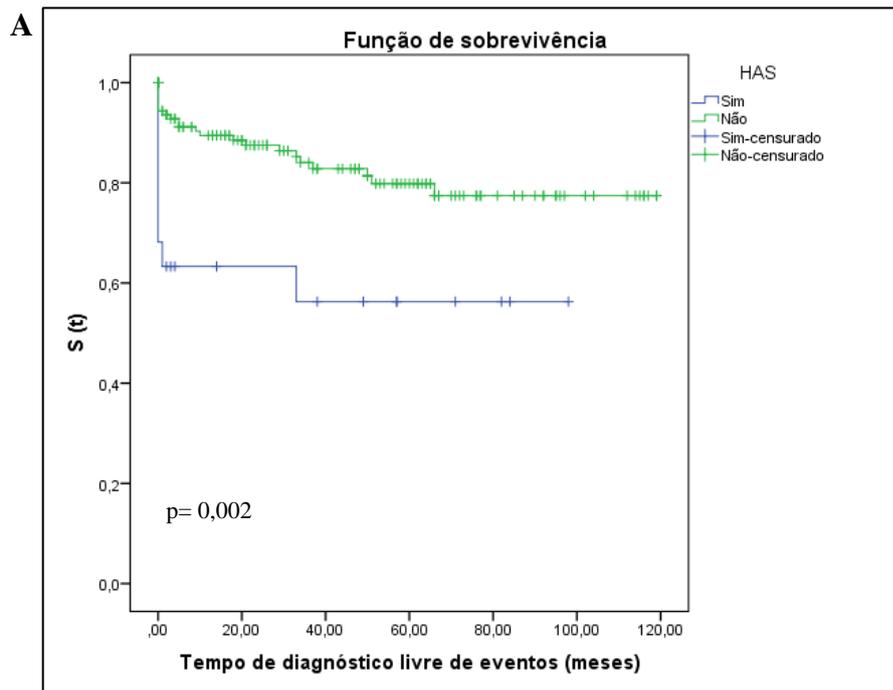
Figura 7: Curvas de Sobrevida Livre de Doenças por *Kaplan-Meier* de 2003-2021 (n: 246), segundo os subtipos histológicos. (*) Log-Rank- significativo se $p<0,050$



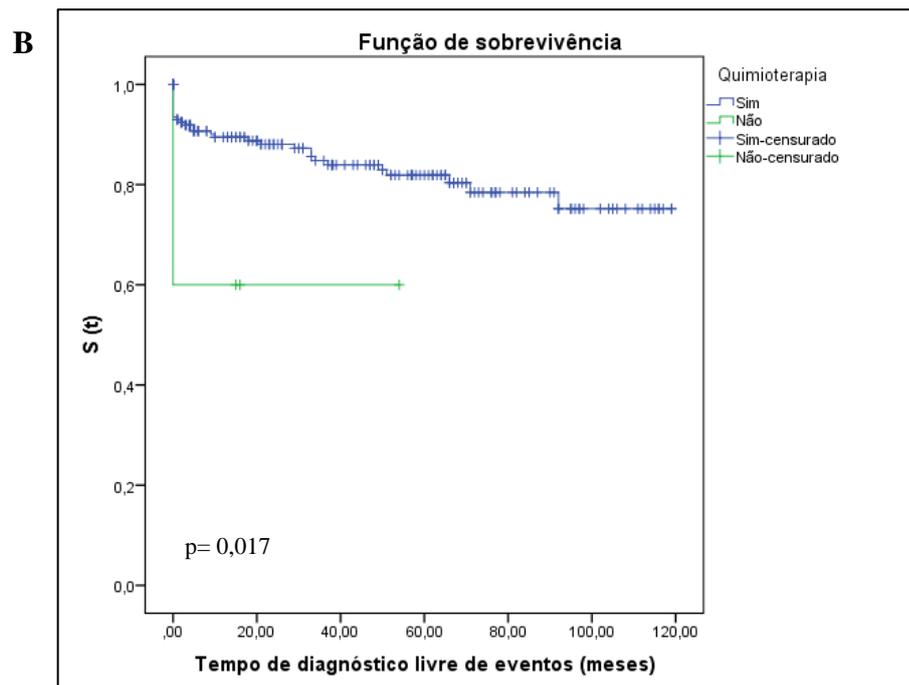
Fonte: próprio autor.

Em relação aos pacientes com comorbidades, a única variável estatisticamente significante foi em relação aos pacientes portadores de HAS. Ao analisar, pode-se verificar uma média de sobrevida de 93,5 meses ($DP \pm 4,0$ meses) e foi possível concluir que os pacientes normotensos apresentaram SLD maior [HaR ajustado: 0,29 (0,14-0,63), $p=0,002$] do que os pacientes hipertensos (Figura 8A). Nos pacientes submetidos à quimioterapia- ABVD [HaR ajustado: 0,69 (0,22-2,19), $p=0,017$] a SLD foi maior comparada aos que não receberam, com média de sobrevida livre de doenças de 97,0 meses ($DP \pm 3,4$ meses). E, aqueles que não receberam radioterapia sobreviveram menos [HaR ajustado: 3,93 (1,94-7,95), $p<0,001$] e SLD de 97,2 meses ($DP \pm 3,4$ meses) (Figura 8B e 8C).

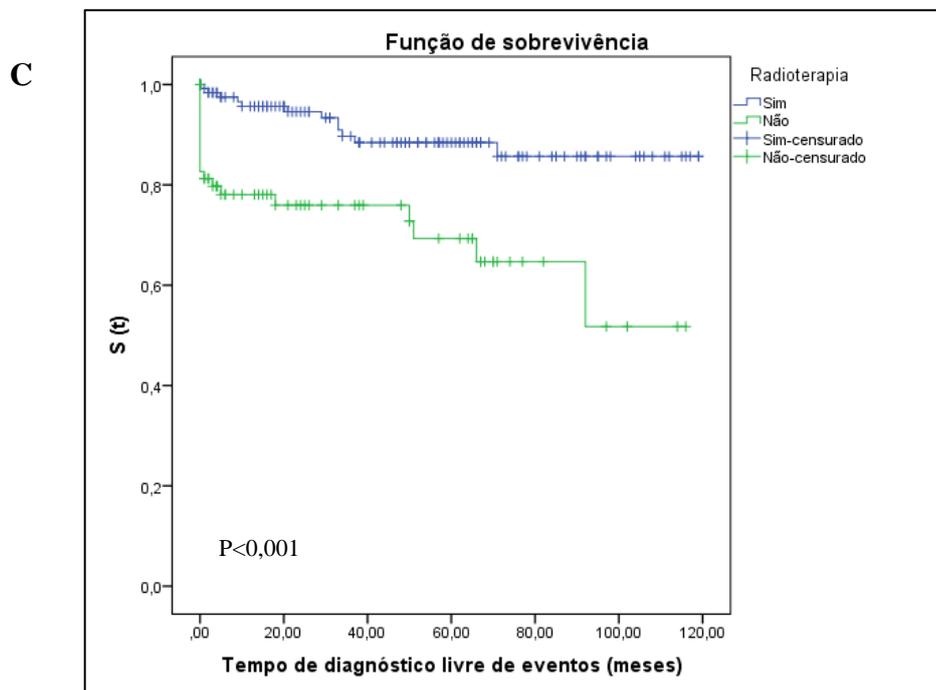
Figura 8: Curvas de Sobrevida Livre de Doenças por *Kaplan-Meier* de 2003-2021 (n: 246). Fig. A: segundo a comorbidade HAS (n: 131); Fig. B: segundo pacientes submetidos a quimioterapia-ABVD (n: 171); Fig. C: segundo pacientes submetidos a radioterapia (n: 169). (*) Log-Rank- significativo se $p < 0,050$



Fonte: próprio autor.



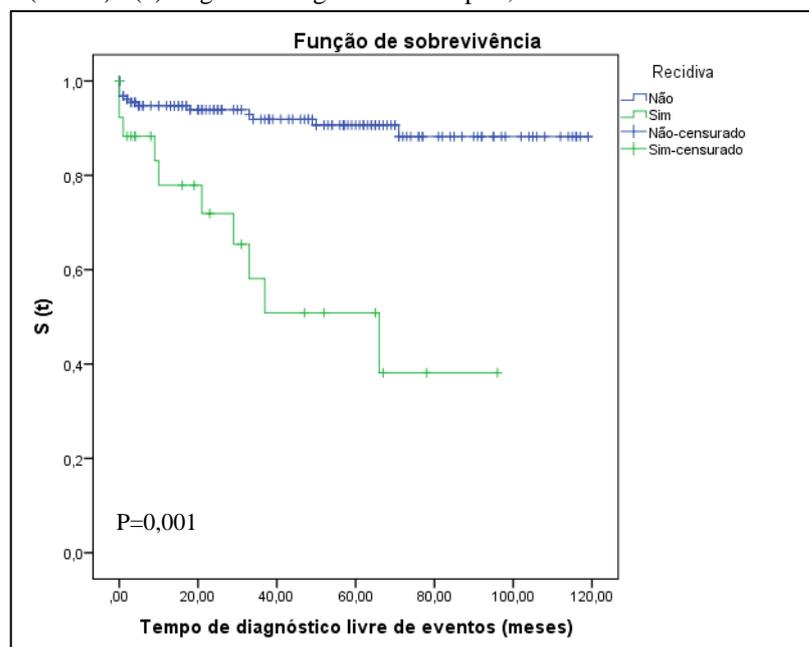
Fonte: próprio autor.



Fonte: próprio autor.

Quanto ao desfecho recidiva foi possível avaliar sua influencia na SLD dos pacientes, com média de sobrevida de 102,4 meses (DP \pm 3,2 meses). Foi possível avaliar que os pacientes que tiveram recidiva apresentaram SLD menor [HaR ajustado: 1,44 (0,86-2,40), $p<0,001$] comparado aos que não tiveram (Figura 9).

Figura 9: Curvas de Sobrevida Livre de Doenças por *Kaplan-Meier* de 2003-2021 (n: 246), segundo o desfecho recidiva (n: 160). (*) Log-Rank- significativo se $p<0,050$



Fonte: próprio autor.

6. DISCUSSÃO

6.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E DE TRATAMENTO DOS PACIENTES

O Linfoma de Hodgkin Clássico (LHc) é um tipo de câncer caracterizado pela presença de células clonais malignas, conhecidas como células de Hodgkin e de Reed-Sternberg com origem dos linfócitos B do centro germinativo pré-apoptótico, as quais são dispersas em um fundo heterogêneo e rico em células inflamatórias não neoplásicas (KUPPERS, 2012; SWERDLOW *et al.*, 2016).

Nas últimas décadas, principalmente nos últimos 50 anos, diversas pesquisas foram realizadas a fim de desenvolver novos esquemas terapêuticos contra a doença supracitada. Por isso, o LHc é considerado hoje uma alteração potencialmente curável, resultando em uma maior expectativa de vida para a maioria dos pacientes, para tal o delineamento das características epidemiológicas e clínicas, bem como dos fatores prognósticos, são de extrema importância, visto que proporcionam abordagens terapêuticas singulares a cada paciente (DIEHL *et al.*, 2004; MASSOUD *et al.*, 2017).

Neste trabalho foi realizada uma análise retrospectiva das características sociodemográficas, clínicas e de tratamento dos doentes com LHc tratados no setor de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia-MG, Brasil, nos últimos 18 anos.

Dentre as características avaliadas nesta pesquisa, em relação ao sexo, houve uma predominância do sexo masculino dentre os pacientes. Esta informação corrobora com dados brasileiros demonstrados por MONTEIRO *et al.* (2016) no Norte, LOPES *et al.* (2018) no Sudeste e MESQUITA (2020) no Nordeste do Brasil, porém se contrapõe com dados de GIESTA *et al.* (2009) no Nordeste e BIASOLI *et al.* (2017) no registro brasileiro de LH. A nível mundial, está de acordo com estudos como o de MADDI *et al.* (2015) na Índia, de SHAFI *et al.* (2017) na Arábia Saudita, de KWAN *et al.* (2017) nos Estados Unidos, de FERLAY *et al.* (2019) na Austrália e Nova Zelândia, e de BRAY *et al.* (2018) nos países Europeus.

Em relação a faixa etária dos pacientes, a média de idade demonstrada no presente estudo foi de 30 anos, informação esta que se assemelha a de outros estudos, como o descrito por SHAHID *et al.* (2016) de 30,18 anos, 30 anos por BIASOLI *et al.* (2017) e de 29,98 anos por MESQUITA (2020). Em contrapartida, SJOBERG *et al.* (2011) e LOPES *et al.* (2018), demonstraram uma média de 45 e 27 anos, respectivamente.

Segundo ANSELL (2015), a incidência de LHc nos pacientes ocorre, em seu primeiro pico, em adultos jovens entre 15 e 30 anos e, em seu segundo pico, em adultos com mais de 55

anos. Em outro estudo, PITOMBEIRA (1980) demonstrou uma incidência em adultos jovens de 25 a 30 anos e após os 65 anos, enquanto o INCA (2019) relata a ocorrência da doença com o primeiro pico entre os 15 e 39 anos e o segundo em adultos acima de 75 anos. BECO (2019) evidência em seu estudo uma maior prevalência de casos entre pacientes com faixa etária menor ou igual a 45 anos. Sendo assim, os dados corroboram com os resultados deste estudo que apresentou uma maior prevalência em indivíduos com idade menor ou igual a 45 anos.

As taxas de incidência não parecem variar entre americanos de etnias diferentes como demonstrado por HOWLADER *et al.* (2017). Porém, um estudo realizado no Brasil por FERNANDES *et al.* (2020) demonstrou uma maior taxa entre pacientes da cor/raça Branca (46%), valor próximo ao encontrado neste estudo (57,3%).

Ainda não se sabe o porquê de a doença ser mais frequente em homens, porém verifica-se alguns fatores que aumentam o risco de o paciente desenvolver a neoplasia, como a faixa etária (tendo um primeiro pico em adultos jovens entre 15 e 39 anos, e o segundo em adultos acima de 75 anos), o sexo (maior frequência entre homens), presença de infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e/ou HIV, histórico familiar e a presença de hábitos, por exemplo o tabagismo. Contudo, pode-se observar o surgimento da doença em pessoas que não estão em nenhum grupo de risco (BROCKELMANN *et al.*, 2018).

Quanto ao subtipo histológico, o subtipo Esclerose Nodular foi o mais frequente, corroborando com outros estudos do Brasil, como o de GIESTA *et al.* (2009), MONTEIRO *et al.* (2016), BIASOLI *et al.* (2017) e MESQUITA (2020), ambos com amostras semelhantes, e com estudos internacionais desenvolvidos por KWAN *et al.* (2017), SHAFI *et al.* (2017), JAIME-PEREZ *et al.* (2017) e GAUDIO *et al.* (2018). Esses dados, se contraditam aos demonstrados por MADDI *et al.* (2015) e SHAHID *et al.* (2016), os quais verificaram uma maior frequência do subtipo celularidade mista. Essa divergência pode ser explicada em decorrência das populações dos países desenvolvidos em relação aos em desenvolvimento. O subtipo menos frequente foi o Depleção Linfocitária, se contrapondo com todos os estudos acima citados. Essa diferença pode ser explicada devido a faixa etária da amostra deste estudo, uma vez que este subtipo é mais frequente na população idosa e corresponde a cerca de 1% dentre os casos de LHc e está fortemente associado a infecção pelo HIV, condição observada em apenas 12 (4,9%) pacientes desta pesquisa (PITOMBEIRA, 1980; KUMAR *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2019).

As linfonodomegalias estavam presentes em praticamente todos os casos no início do estudo, sendo o local mais comum os gânglios cervicais (73,6%), semelhante aos estudos relatados por ULTMAN *et al.* (1973), CHANDI *et al.* (1998), JAIN *et al.* (2015) e VOLKER

et al. (2020). Em relação ao acometimento extranodal verificou-se a presença em 26,8% dos casos, taxa menor em relação as relatadas por JAIN *et al.* (2015) com 37%, VOLKER *et al.* (2020) com 29% e MESQUITA (2020) com 62,4%. Essas discrepâncias podem ser em decorrência do maior número de casos em estágios avançados relatados pelos outros estudos.

Os sintomas B presentes em 52,4% da amostra desta pesquisa corrobora com GIESTA *et al.* (2009) e SHAFI *et al.* (2017). A presença de estadiamento clínico II foi mais predominante também na pesquisa de GLIMELIUS *et al.* (2015). A presença da doença avançada (III e IV) foi semelhante a estudos de BIASOLI *et al.* (2017), MADDI *et al.* (2015), KWAN *et al.* (2017), SHAFI *et al.* (2017), JAIME-PEREZ *et al.* (2017) e GAUDIO *et al.* (2018). Enquanto LOPES *et al.* (2018) encontraram a doença em estágio inicial (I e II) mais prevalente com 56,2%.

A alta taxa de doença avançada e dos sintomas B neste estudo, podem ser explicados pelas dificuldades ou atrasos na realização dos exames hematológicos e/ou de imagens, bem como pela demora no referenciamento dos pacientes das unidades básicas de saúde ao profissional especialista ou ao hospital de referência para início do tratamento como JAIME-PEREZ *et al.* (2017) demonstraram em sua pesquisa. As características sociodemográficas dos pacientes devem ser elucidadas, uma vez que elas podem explicar as características da doença. Além disso, GIESTA *et al.*, (2009) demonstraram que a presença de sintomas B, pode estar correlacionado a um pior prognóstico. O linfoma em estágio avançado também foi associado a um pior prognóstico (GLIMELIUS *et al.*, 2015; NCCN, 2017; BRASIL, 2020).

Neste estudo foi possível constatar que o protocolo terapêutico mais utilizado no tratamento do LHc foi o protocolo ABVD (95,1%), esquema padronizado na instituição a partir do ano de 2003. Essa informação corrobora com os estudos de MADDI *et al.* (2015), MASSOUD *et al.* (2017), GAUDIO *et al.* (2018) e MESQUITA (2020). Em relação a resposta ao tratamento, as taxas de RC com regime ABVD relatadas na literatura variam de 68% a 92%, sendo o maior dos quais um ensaio intergrupos desenvolvido nos Estados Unidos por DUGGAN *et al.* (2003). No presente trabalho, foi demonstrado uma taxa de remissão completa de 80,1% dos casos, resultado este que se encontra entre o intervalo mostrado pela literatura e se aproxima de outros estudos, como o de JAIN *et al.* (2015) na Índia com 76% e de MADDI *et al.* (2015) com 88,7% e GAUDIO *et al.* (2018) com 82% em países da Europa. Porém, quando comparado a outros estudos pode-se observar uma maior discrepância dessas taxas, como o de MASSOUD *et al.* (2017) no oriente médio com 69,5%, de JAIME-PEREZ *et al.* (2017) no México com 57% e de pesquisas brasileiras, como de BIASOLI *et al.* (2017) com 73% e de LOPES *et al.* (2018) com 91%. Essas diferenças podem ser explicadas quanto ao

tempo decorrido até o diagnóstico e, conseqüentemente, até o início do tratamento ou devido ao abandono do tratamento por parte dos pacientes.

A doença refratária ou recidivada apresenta uma taxa de cura de em torno 50% dos casos através de regimes de resgate e TACT (VASSILAKOPOULOS, ANGELOPOULOU, 2013; BROCCOLI, ZINZANI, 2018; XAVIER *et al.*, 2018). Neste estudo, 8,9% dos pacientes realizaram TACT, frente a outros estudos semelhantes este apresenta uma baixa taxa (LIM, JOHNSON, 2018; BROCCOLI, ZINZANI, 2018). Além disso, 36 (14,6%) pacientes foram a óbito, sendo o principal fator causal a doença em atividade, o que corrobora com o descrito por BOLL, GORDEN (2013). Entretanto, essa proporção foi maior do que a de outras pesquisas, como a de BIASOLI *et al.* (2017) com índice de mortalidade de 3% e de MESQUITA (2020) com índice de 12,42%. Essa desigualdade pode ser fundamentada nas dificuldades de tratamento da doença em estágios avançados (III e IV) como descrito na maioria dos casos desse estudo, bem como a presença de outras enfermidades preexistentes nos pacientes que foram a óbito.

6.2. ANÁLISE DOS FATORES PREDITORES DE RECIDIVA E ÓBITO E SOBREVIVAS

Em Epidemiologia, um fator de risco pode ter dois significados principais, um atributo ou exposição que aumenta a probabilidade de ocorrência de doença ou outro desfecho específico, sendo chamado como determinante, e um atributo ou exposição associados com o aumento da probabilidade de ocorrência de doença ou outro desfecho específico, não necessariamente como um fator causal, sendo denominado como um marcador, preditor ou indicar de risco (LAST, 1988; NORELL, 1992).

Um marcador prognóstico pode ser definido como qualquer marcador capaz de, no momento do diagnóstico da neoplasia, fornecer informações a respeito da sua evolução clínica. Para tal, este marcador deve estar relacionado a determinadas características biológicas envolvidas na transformação celular neoplásica, no crescimento tumoral ou no processo da cascata metastática. Este mesmo marcador poderá ser considerado como preditivo, quando fornecer informações úteis na seleção de pacientes susceptíveis à determinada terapêutica específica (NORELL, 1992).

Dessa forma, a taxa de mortalidade geral encontrada neste estudo foi de 14,6% e aqueles que tiveram como fator causal da morte o LHc em atividade foi de 9,8%. Esses valores, quando comparado as taxas de óbitos pelo LHc, estão acima da média. No Brasil, entre 2015 e 2019 pode-se notar uma redução da mortalidade pela doença. Em 2015 a taxa foi de 5,12%, em 2016

de 5,41%, em 2017 de 4,02%, em 2018 de 3,75% e em 2019 de 3,58% (PULS, 2020). A taxa foi maior também do que a relatada por FERNANDES *et al.* (2020) com 6,2%. Em contrapartida, a taxa de mortalidade pela doença em atividade, demonstrada nesta pesquisa, foi menor do que a relatada por MESQUITA (2020) com 19,94%, em um estudo similar. As discrepâncias nos resultados podem ser explicadas pelo tempo decorrido até o diagnóstico, início do tratamento, bem como pela falta de medicamento, uma vez que neste estudo pode-se observar a ausência do medicamento Bleomicina, presente no esquema ABVD, em 17,1% dos casos e a presença de outras doenças pregressas que impossibilitaram o seguimento do tratamento nestes pacientes que foram a óbito.

Os preditores associados ao óbito neste estudo foram idade, sexo, HAS, estadiamento clínico e acometimento extralinfático, havendo uma maior prevalência entre aqueles menores ou igual a 45 anos e do sexo masculino. Esse dado se contrapõe ao relatado por MESQUITA (2020). Os preditores deste estudo, foram divergentes dos apresentados por GLIMELIUS *et al.* (2015) os quais descreveram a doença avançada, envolvimento da medula óssea e doença volumosa como preditores de mortalidade, ou seja, que resultaram em alta taxa de mortalidade. Entretanto, o presente trabalho foi similar ao descrever a idade no diagnóstico como um fator associado ao óbito (GLIMELIUS *et al.*, 2015). A diferença entre o estadiamento da doença e acometimento extralinfático com a mortalidade pode ser explicada pelas dificuldades no acesso aos exames de imagem e hematológicos necessários para definição precisa da doença, dessa forma prejudicando a relação com os fatores relacionados.

O acometimento extranodal é definido como infiltração de células neoplásicas em órgãos extralinfático e classificado como estadiamento clínico IV, apresentando um pior prognóstico devido ao diagnóstico tardio e, conseqüentemente, maiores chances de recidiva (CHESON *et al.*, 2014).

As doenças cardiovasculares representam a segunda maior causa de morbimortalidade a longo prazo entre indivíduos com câncer (CURIGLIANO *et al.*, 2016). Muitos pacientes portadores de neoplasias, dentre eles portadores de LHc, podem apresentar doença cardíaca clínica ou subclínica no momento do diagnóstico do câncer, comorbidade esta que pode progredir mais rapidamente durante ou após o tratamento (GIZA *et al.*, 2017). O processo quimioterápico, ao mesmo tempo que proporciona um aumento da sobrevida, resulta em uma maior exposição a diversos outros fatores de riscos cardiovasculares, como o potencial cardiotoxíco que alguns quimioterápicos possuem (FILHO *et al.*, 2011).

Diversos quimioterápicos, como as antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina, idarrubicina), dentre essas pode-se destacar a doxorrubicina presente no esquema

ABVD, estão associados a um aumento do risco de mortalidade e morbidade cardiovascular (FILHO *et al.*, 2011; GIZA *et al.*, 2017; JAIN *et al.*, 2017). Com base nisso, ACCORDINO *et al.* (2014) demonstraram em um estudo retrospectivo que fatores de riscos cardiovasculares, como histórico de HAS, diabetes mellitus ou doença arterial coronariana, aumentam o risco de desenvolvimento de cardiotoxicidade por antraciclinas.

Segundo a diretriz publicada pela Sociedade Americana de Oncologia clínica (ASCO), em 2017, os principais fatores de risco para o desenvolvimento de disfunção cardíaca, podendo levar o paciente a óbito, estão relacionados àquele indivíduo que está em tratamento com baixa dose de antraciclina associado a um dos seguintes itens: múltiplos fatores de risco cardiovasculares - dois ou mais destes: tabagismo, HAS, diabetes, dislipidemia e obesidade - durante ou após quimioterapia (ARMENIAN *et al.*, 2017). Segundo DARBY *et al.* (2010) e GIZA *et al.* (2017) o risco e a gravidade da cardiotoxicidade são mais prevalentes em indivíduos adultos jovens e a presença de fatores cardiovasculares pregressos. Sendo assim, o exposto acima pode ser uma possível explicação para pacientes hipertensos irem a óbito 5,2 vezes mais do que um paciente normotenso, conforme demonstrado neste estudo.

A taxa de recidiva encontrada nesta pesquisa (12,6%) está ligeiramente abaixo do descrito na literatura. Estudos mostram uma taxa de recidiva variando de 13% a 70% (NADALI *et al.*, 1994; MOLOT *et al.*, 1994; KERSTEN *et al.*, 2021). Porém, maior que a taxa encontrada por GIESTA (2012) com 9,7%. Por mais que a taxa de recidiva do presente estudo esteja ligeiramente abaixo das descritas por outras pesquisas, esse número de casos recidivados (31: 12,6%) pode estar relacionado a falta de bleomicina em 42 (17,1%) dos 246 casos, a ausência de radioterapia em 88 (35,8%) casos, uma vez que estes foram considerados como fatores de proteção frente a recidiva. A presença de 81 (32,9%) pacientes com estadiamento clínico IV, também pode estar correlacionada, demonstrando que muitos pacientes chegam ao hospital com doença em estágio avançado, o que gera impactos negativos no prognóstico deles.

Dentre os fatores que influenciam o paciente a não apresentar remissão completa frente ao tratamento destaca-se a presença de diabetes mellitus tipo 2. De acordo com este estudo, pacientes que possuem esta comorbidade apresentam 82,7 vezes menos chances de apresentarem remissão completa em comparação a quem não possui. As explicações para o aumento da resistência ao tratamento contra o câncer em pacientes com diabetes não estão totalmente elucidadas, porém há a hipótese de que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia possam desempenhar funções importantes na proliferação celular e no crescimento tumoral. E, além disso, a própria hiperglicemia parece favorecer a carcinogênese (SORANNA *et al.*, 2012; LI, KONG, 2014). A insulina pode influenciar diretamente na tumorigênese, sendo

indiretamente influenciada por outros moduladores, tais como hormônios sexuais, fatores de crescimento semelhantes à insulina e adipocinas. Outros fatores de risco que também podem ser compartilhados por diabetes e câncer, são: obesidade, hábitos alimentares insatisfatórios e tabagismo (FRANCIOSI *et al.*, 2013).

Uma condição existente em pacientes submetidos a tratamentos antineoplásicos é a administração de glicocorticoides junto à quimioterapia a fim de prevenir possíveis reações alérgicas. Entretanto, costumam elevar os níveis séricos de glicemia, por meio do aumento da resistência à insulina. Sendo assim, todos os pacientes com história pregressa de diabetes devem ser monitorados antes, durante e após o tratamento. Outra hipótese que pode justificar esse declínio na resposta terapêutica em pacientes diabéticos é a utilização de menores doses dos agentes quimioterápicos ou até mesmo a redução do tempo dos ciclos de tratamento frente ao quadro clínico que o paciente portador de diabetes possa apresentar, uma vez que este apresenta diversas alterações fisiológicas/metabólicas (MEI *et al.*, 2014).

A quimioterapia e a radioterapia são considerados padrão ouro de tratamento contra o LHc. Antes do advento da quimioterapia combinada, este era uma malignidade implacável e muitas das vezes fatal, com uma sobrevida em 10 anos inferior a 10% (JACOBS *et al.*, 1968). Com o avanço dos estudos para compreensão da biologia da doença e na melhoria das modalidades de quimioterapia e radioterapia houve uma melhoria na sobrevida dos pacientes em todos os estágios (HOWLADER *et al.*, 2017).

Neste estudo, foi possível constatar que a bleomicina se constitui como um fator de proteção frente a recidiva, dessa forma corroborando com o estudo de BEHRINGER *et al.* (2015) os quais demonstraram em seu estudo randomizado e multicêntrico que a bleomicina não pode ser omitida com segurança do esquema ABVD, com uma redução significativa na sobrevida livre de doenças. A eficácia deste medicamento, e a proteção frente a recidiva, está relacionada ao seu mecanismo de ação, uma vez que ele se liga ao material genético das células tumorais resultando em quebra de suas cadeias e, conseqüentemente, impedimento da divisão celular. Portanto, deve-se ter cautela ao utilizá-la em pacientes com insuficiência renal ou com função pulmonar comprometida devido ao seu potencial de toxicidade, podendo desencadear no paciente fibrose pulmonar e, conseqüente, óbito. (BROCKELMANN *et al.*, 2018).

Em relação a sobrevida global (SG) média dos pacientes, o tempo de sobrevivência em 10 anos foi de 69,3%. Enquanto a SG descrita por GLIMELIUS *et al.* (2015) foi de 94%. No estudo de LOPES *et al.* (2012), na região sudeste do Brasil, apresentou uma SG maior de 90% em 10 anos. Outras pesquisas demonstraram que a sobrevida global de grupos que realizaram o tratamento com o protocolo ABVD pode variar de 81,5% a 93% (GLIMELIUS *et al.*, 2015;

JAIME-PEREZ *et al.*, 2017; MASSOUD *et al.*, 2017; LOPES *et al.*, 2018). Já no que foi relatado por PITOMBEIRA (1980) a SG em 10 anos foi de 35,1%, com diferentes estadiamentos e tratamentos daquela década. O estudo demonstra uma baixa sobrevida média comparada a outros estudos que pode ser explicada por meio de deficiências nos tratamentos oncológicos, como abandono ao tratamento, diagnóstico tardio, bem como a presença de comorbidades (HAS) pregressas.

Nesse contexto, a SG favorável foi demonstrada em pacientes normotensos, com sorologia negativa para o HIV, portadores do subtipo histológico Esclerose Nodular e que foram submetidos a tratamentos com RT e QT no qual apresentaram características para uma maior sobrevida, dessa forma corroborando com SJOBERG *et al.* (2011), PULTE *et al.* (2014), GLIMELIUS *et al.* (2015), GERBER *et al.* (2015), SHAFI *et al.* (2017) e BOLL, GORGEN (2018), o que fornece evidências de que estes podem funcionar como variáveis de prognóstico.

No que diz respeito a sobrevida livre de doença (SLD) média em 10 anos, o tempo de sobrevivência foi de 52,8%. Enquanto o relatado por SHANBHAG, AMBINDER (2018) demonstraram uma SLD de 72%. As variáveis que influenciaram na SLD foram subtipo histológico, pacientes normotensos, aqueles que receberam QT e RT, enquanto SHAFI *et al.* (2017) apresentaram os fatores que influenciaram na SLD o estágio avançado e o IPS alto demonstraram um pior prognóstico e uma menor sobrevida. Sendo assim, essas desigualdades podem ser esclarecidas pelo emprego de tecnologias de diagnóstico, de tratamento, devido a ausência de bleomicina já que esta é um fator de proteção contra a recidiva, bem como de acompanhamento clínico.

7. CONCLUSÃO

Os dados obtidos neste estudo sugerem que as características sociais e clínicas de indivíduos acometidos pelo LHc influenciam diretamente em sua resposta terapêutica e sobrevida. O acometimento extralinfonodal foi considerado um fator preditivo para os desfechos recidiva e mortalidade. Outra condição que afeta a resposta ao tratamento desses pacientes é a existência de doenças pregressas, como a HAS e o Diabetes Mellitus do tipo II. Vale ressaltar que a abordagem terapêutica também influencia diretamente na resposta e sobrevida.

A pesquisa realizada no setor de oncologia do HC-UFU, uma instituição conhecida no país, contribuiu para a melhoria do conhecimento sobre as características dos pacientes e no estabelecimento da associação entre as variáveis com a mortalidade, remissão completa, recidiva e dos fatores que influenciaram na SG e SLE dos pacientes com LHc atendidos na

instituição, sugerindo que sejam tomadas medidas pela equipe e governo, com o propósito de melhorar a qualidade de vida, planejamento e gestão da saúde desses indivíduos.

Nesse contexto, apesar de trabalhos retrospectivos e descritivos apresentarem limitações comuns a esse tipo de abordagem, no que diz respeito ao tamanho da amostra, falta de dados nos prontuários e pacientes perdidos durante o acompanhamento, os resultados do estudo apresentaram um impacto positivo na identificação das características dos pacientes e do comportamento da doença. Porém, outros estudos prospectivos são necessários para poderem contribuir na definição de fatores prognósticos e de tratamento do LHc.

8. REFERÊNCIAS

ACCORDINO, M. K. *et al.* Cardiac effects of anticancer therapy in the elderly. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 24, p. 2654-2661, 2014.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2013.55.0459>

ALMEIDA, J. M. M. F. *et al.* Células dendríticas foliculares: avaliação imunofenotípica no linfoma de Hodgkin clássico subtipo esclerose nodular. **Ver. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 28, n.1, p. 33-39, 2006.

<https://doi.org/10.1590/S1516-84842006000100009>

ASSIS, E. G. *et al.* O impacto da qualidade do registro hospitalar de câncer na análise de sobrevida dos pacientes diagnosticados com neoplasia: um estudo de caso em um hospital brasileiro. **Braz. J. Hea. Ver.**, v. 3, n. 3, p. 3455-3474, 2020.

<https://doi.org/10.34119/bjhrv3n2-173>

ANSELL, S. M. *et al.* PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 4, p: 311-319, 2015.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411087>

ANSELL, S. M. Hodgkin lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**, v. 87, n 12, p: 1096-1103, 2012.

<https://doi.org/10.1002/ajh.23348>

ARBER, D. A. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2391-2405, 2016.

<https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>

ARMENIAN, S. H. *et al.* Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 8, 2017.

<https://doi.org/10.1200/JOP.2016.018770>

Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia - ABRALE. **Linfoma de Hodgkin - LH**. 2017. Disponível em: <<https://www.abrale.org.br/doencas/linfoma>>. Acesso em: 26 jul. 2020.

BARRINGTON, S. F.; MIKHAEEL, N. G. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? **Br J Haematol.**, v. 164, n. 3, p. 315-328, 2014. <https://doi.org/10.1111/bjh.12601>

BARTLETT, N. L. *et al.* Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. **J. Clin. Oncology**, v. 13, n. 5, p. 1080-1088, 1995.

<https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.5.1080>

BATLEVI, C. L.; YOUNES, A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma. **Hematology**, v. 2013, n. 1, p: 394-399, 2013.

<https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.394>

BECO, M. P. Estudo do microambiente tumoral e da infecção pelo EBV no Linfoma de Hodgkin clássico no Nordeste e Sudeste brasileiro. São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

BEHRINGER, K. *et al.* Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomized, non-inferiority trial. **Lancet.**, v. 385, n. 9976, p. 1418-1427, 2015. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61469-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61469-0)

BIASOLI, I. *et al.* Treatment outcomes for Hodgkin lymphoma: first report from the Brazilian Prospective Registry. **Hematological Oncology.**, v. 36, n. 1, p. 189-195, 2017. <https://doi.org/10.1002/hon.2450>

BOLL, B.; GORGEN, H. The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. **British Journal of Haematology**, v. 184, n. 1, p. 82-92, 2018. <https://doi.org/10.1111/bjh.15652>

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do linfoma de Hodgkin no adulto. Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus (CONITEC). Brasília, 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro: INCA, 2019.

BRAUNINGER, A. *et al.* Typing the histogenetic origin of the tumor cells of lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma in relation to tumor cells of classical and lymphocyte-predominance Hodgkin's lymphoma. **Cancer Res.**, v. 63, n. 7, p. 1644-1651, 2003.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

<https://doi.org/10.3322/caac.21492>

BROCCOLI, A.; ZINZANI, P. L. The role of transplantation in Hodgkin lymphoma. **British Journal of Haematology**, v. 184, n. 1, p: 93-104, 2018.

<https://doi.org/10.1111/bjh.15639>

BROCKELMANN P. J. *et al.* Patient and physician preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma in Germany, France, and the United Kingdom. **British Journal of Haematology**, v.184, n.2, p. 202-214, 2018.

<https://doi.org/10.1111/bjh.15566>

BURKE, J. S. Hodgkin's disease: histopathology and differential diagnosis. In: Knowles DM. **Neoplastic Hematopathology.**, p. 497-533, 1992.

CANELLOS G. P. *et al.* Treatment of Hodgkin lymphoma: a 50-year perspective. **Journal Clinical Oncology**, v. 32, n. 3, p. 163–168, 2014.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.1194>

CATTARUZZA, L. *et al.* Functional coexpression of interleukin (IL)-7 and its receptors (IL-7R) on Hodgkin and Reed–Sternberg cells: involvement of IL-7 in tumor cell growth and microenvironmental interactions of Hodgkin’s lymphoma. **Int J Cancer**, v. 125, n. 5, p. 1092-1101, 2009.

<https://doi.org/10.1002/ijc.24389>

CHANDI, L. *et al.* Hodgkin's disease: A retrospective analysis of 15 years’ experience at a large referral centre. **Natl Med J Ind.**, v. 11, n. 5, p. 212-217, 1998.

CHEMNITZ, J. M. *et al.* Prostaglandin E2 impairs CD4⁺ T cell activation by inhibition of I κ B: implications in Hodgkin’s lymphoma. **Cancer Res.**, v. 66, n. 2, p. 1114-1122, 2006.

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3252>

CHESON, B. D. *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. **J Clin Oncol.**, v. 2, n. 27, p. 3059-3068, 2014.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>

CHIU, J.; ERNST, D. M.; KEATING, A. Acquired Natural Killer Cell Dysfunction in the Tumor Microenvironment of classic Hodgkin Lymphoma. **Frontiers Immunology**, v. 9, n. 267, 2018.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00267>

CURIGLIANO G. *et al.* Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: Epidemiology, Detection, and Management. **CA Cancer J Clin**, v. 66, n. 4, p. 309-325, 2016.

<https://doi.org/10.3322/caac.21341>

DARBY, S. C. *et al.* Radiation-related heart disease: current knowledge and prospects. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 76, n. 3, p. 656-665, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.064>

DIEHL, V. *et al.* Part II: Hodgkin's lymphoma—diagnosis and treatment. **The Lancet Oncology**, v. 5, n. 1, p. 19-26, 2004.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(03\)01320-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(03)01320-2)

DUGGAN, D. B. *et al.* Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an intergroup trial. **J Clin Oncol.**, v. 21, n. 4, p. 607-614, 2003.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2003.12.086>

FERLAY, J. *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International journal of cancer**, New York, v. 144, n. 8, p. 1941-1953, 2019.

<https://doi.org/10.1002/ijc.31937>

FERNANDES, J. F. *et al.* Análise epidemiológica das internações por Linfoma de Hodgkin no Brasil. **Hematol Transfus Cell Ther.**, v. 42, n. 2, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.340>

FERNANDES, S. N. *et al.* Hodgkin's disease internaments and deaths in Paraná's macroregions from 2015 to 2018. **Brazilian Journal of Sugery and Clinical Research**, v. 31, n. 1, p. 14-18, 2020.

FILHO R. K. *et al.* I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, v. 96, n. 1, p. 1-52, 2011.

<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011000700001>

FOSS, H. D. *et al.* Frequent expression of the B-cell-specific activator protein in Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease provides further evidence for its B-cell origin. **Blood**, v. 94, n. 9, p. 3108-3113, 1999.

https://doi.org/10.1182/blood.V94.9.3108.421a21_3108_3113

FRANCIOSI, M. *et al.* Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. **Plos One.**, v. 8, n. 8, p. e71583, 2013.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071583>

GAUDIO, F. *et al.* Extralymphatic Disease Is an Independent Prognostic Factor in Hodgkin Lymphoma. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 18, n. 6, p. 261- 266, 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.04.001>

GELLER, S. A.; TAYLOR, C. R. Thomas Hodgkin: the "man" and "his disease": humani nihil a se alienum putabit (nothing human was foreign to him). **Virchows Archiv**, v. 463, n. 3, p. 353-365, 2013.
<https://doi.org/10.1007/s00428-013-1442-0>

GERBER, N. K. *et al.* Characteristics and Outcomes of Patients with Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma Versus Those with Classical Hodgkin Lymphoma: A Population-Based Analysis. **Inter. J. of Radiation Oncology**, v. 92, n. 1, p. 76-83, 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.02.012>

GIESTA, R. P. *et al.* Influência do CD 20 na refratariedade do linfoma de Hodgkin clássico ao tratamento inicial com o esquema ABVD, no Ceará, Brasil. **J. Brasileiro de Patologia e Med. Laboratorial**, v. 45, n. 3, p. 247-252, 2009.
<https://doi.org/10.1590/S1676-24442009000300010>

GIESTA, R. P. Estudo do valor preditivo e prognóstico de marcadores imunológicos no linfoma de Hodgkin clássico, no Ceará – Brasil. Fortaleza; 2012. [Tese de Doutorado-Instituto do Câncer do Ceará/Fundação Antônio Prudente].

GIZA D. E. *et al.* Cancer as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. **Cur Oncol Rep**, v. 19, n. 39, 2017.
<https://doi.org/10.1007/s11912-017-0601-x>

GLIMELIUS, I. *et al.* Long-term survival in young and middleaged Hodgkin lymphoma patients in Sweden 1992-2009-trends in cure proportions by clinical characteristics. **American J. of Hematology**, v. 90, n. 12, p. 1128-1134, 2015.
<https://doi.org/10.1002/ajh.24184>

GOBBI, P. G. *et al.* Hodgkin lymphoma. **Crit. Rev. Oncol. Hematol.**, v. 85, n. 2, p. 216-237, 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.07.002>

HASENCLEVER, D.; DIEHL, V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. **N Engl J Med.**, v. 339, n. 21, p. 1506-1514, 1998.

<https://doi.org/10.1056/nejm199811193392104>

HENRY-AMAR, M. *et al.* Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. **Ann Intern Med.**, v. 114, n. 5, p. 361-365, 1991.

<https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-5-361>

HODGKIN. On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. **Medical Chirurgical Transactions**, v. 17, p: 68-114, 1832.

<https://doi.org/10.1177/095952873201700106>

HOWLADER, N. N. A. *et al.* Revisão de Estatísticas de Câncer *SEER, 1975-2014*. Instituto Nacional do Câncer; Bethesda, MD: com base no envio de dados SEER de novembro de 2016, publicado no site SEER, abril de 2017.

HUH, J. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. **The Korean Journal of Hematology**, v. 47, n.2, p: 92-9, 2012.

<https://doi.org/10.5045/kjh.2012.47.2.92>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Atlas on-line de mortalidade**. Rio de Janeiro: INCA, c2014.

Instituto Nacional do Câncer - José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

JACOBS, E. M. *et al.* Mecloretamina hcl e ciclofosfamida no tratamento da doença de hodgkin e dos linfomas. **The journal of the american medical association**, v. 203, n. 6, p. 392-398, 1968.

<https://doi.org/10.1001/jama.203.6.392>

JAIME-PÉREZ, J. C. *et al.* High frequency of primary refractory disease and low progression-free survival rate of Hodgkin's lymphoma: a decade of experience in a Latin American center. **Rev. Bras de Hematologia e Hemoterapia**, v. 39, n. 4, p. 325-330, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.08.001>

JAIN, D. *et al.* Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: identification, prevention, and treatment. **Annals of Translational Medicine**, v. 5, n. 17, p. 348, 2017.

<https://doi.org/10.21037/atm.2017.06.35>

JAIN, H. *et al.* Treatment results in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a retrospective study. **J Postgrad Med**, v. 61, n. 2, p. 88-91, 2015.

<https://doi.org/10.4103/0022-3859.150446>

JONES, G. W. An historical review of Hodgkin's disease with special reference to its histology and characteristic cells. **Ann Med Hist.**, v. 2, 1940.

<https://doi.org/10.1093/ehr/LV.CCLXVII.129>

JUSZCZYNSKI, P. *et al.* The AP1-dependent secretion of galectin-1 by Reed–Sternberg cells fosters immune privilege in classical Hodgkin lymphoma. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 104, n. 32, p. 13134-13139, 2007.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0706017104>

KAPLAN, H. S. Hodgkin's Disease. 2nd ed. **Cambridge: Harvard University Press**, p. 1-15, 1980.

KERSTEN, M, J. *et al.* Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II hovan/LLPC transplant brave study. **Haematologica**, v. 106, n. 4, p. 1129-1137, 2021.

<https://doi.org/10.3324/haematol.2019.243238>

KUMAR, V. *et al.* Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition. **Elsevier Health Sciences**; 2014.

KUPPERS, R.; ENGERT, A.; HANSMANN, M. L. Hodgkin Lymphoma. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 122, n. 10, p. 3439-3447, 2012.

<https://doi.org/10.1172/JCI61245>

KUPPERS, R. New insights in the biology of Hodgkin lymphoma. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 328-334, 2012.

<https://doi.org/10.1182/asheducation.V2012.1.328.3798326>

KWAN, A. *et al.* Improving Survival of Patients with Hodgkin Lymphoma Over 4 Decades: Experience of the British National Lymphoma Investigation (BNLI) With 6834 Patients. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 17, n. 2, p. 108-119, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.11.004>

LAURENT, C. *et al.* Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 25, p. e987, 2015.

<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000987>

LAST, J. A dictionary of epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 1988.

LACET, D. F. R. Qual o significado clínico-patológico da imunoexpressão de CD20 no linfoma de Hodgkin clássico. Tese (Doutorado em Patologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu-SP, 2020.

LI, C.; KONG, D. Cancer risks from diabetes therapies: evaluating the evidence. **Pharmacology therapeutics**, v. 144, n. 1, p. 71-81, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.05.006>

LIM, S. H.; JOHNSON, P. Optimizing therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. **Blood**, v. 131, n. 15, p. 1679-1688, 2018.

<https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-772640>

LISTER, T. A. *et al.* Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. **J Clin Oncol.**, v. 7, n. 11, p. 1630-1636, 1989.

<https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.11.1630>

LOPES, G. C. B. *et al.* Avaliação dos resultados do tratamento de pacientes portadores de linfoma de Hodgkin com esquema ABVD em primeira linha. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v.8, n. 29, 2018.

MADDI, R. *et al.* Clinical profile and outcome of adult Hodgkin lymphoma: Experience from a tertiary care institution. **Indian Journal of Medical and Pediatric Oncology**, v. 36, n. 4, p: 255-266, 2015.

<https://doi.org/10.4103/0971-5851.171550>

MARAFIOTI, T. *et al.* Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. **Blood.**, v. 95, n. 4, p. 1443-1450, 2000.

https://doi.org/10.1182/blood.V95.4.1443.004k55_1443_1450

MARVIN, S. J. Thomas Hodgkin: medical immortal and uncompromising idealist. **Bayl Univ. Med. Cent.**, v. 18, n. 4, p. 368-375. 2005.

<https://doi.org/10.1080/08998280.2005.11928096>

MASSOUD, M. *et al.* Survival Pattern of Hodgkin Lymphoma Patients in the Last 25 Years in Lebanon. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 17, p. 88-91, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.03.297>

MEI, Z. *et al.* Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Plos One.**, v. 9, n. 3, p. e91818, 2014.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091818>

MERRYMAN, R. W. *et al.* Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. **Blood**, v. 129, n. 10, p. 1380-1388, 2017.

<https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-738385>

MESQUITA, J. L. Linfoma de Hodgkin Clássico: perfil de duas décadas de um serviço de referência em Fortaleza-Ceará. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2020.

MOCCIA, A. A. *et al.* International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era. **J Clin Oncol.**, v. 20, n. 27, p. 3383-3388, 2012.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0910>

MOHAMMADI, S. A.; MEHRJERDI, A. Z.; BASI, A. The value of B-cell lymphoma 2 and CD20 markers for predicting response to treatment and disease recurrence in patients suffering Hodgkin's disease. **Journal of Preventive Epidemiology**, v. 3, n.2, 2018.

MOLOT, R. J. *et al.* The clinical relevance of L26, a B-cell-specific antibody, in Hodgkin's disease. **Am J Clin Oncol.**, v. 17, n. 3, p. 185-188, 1994.

<https://doi.org/10.1097/00000421-199406000-00001>

MONTEIRO, T. *et al.* Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos e subtipos diagnosticados em um hospital de referência no Estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-amazônica de Saúde**, v. 7, n. 1, p. 27-31, 2016.

<https://doi.org/10.5123/S2176-62232016000100003>

MUSSHOFF, K. Prognostic and therapeutic implications of staging in extranodal Hodgkin's disease. **Cancer Research**, v. 31, n. 11, p. 1814–1827, 1971.

NADALI, G. *et al.* Serum levels of soluble CD30 are elevated in the majority of untreated patients with Hodgkin's disease and correlate with clinical features and prognosis. **J Clin Oncol.**, v. 12, n. 4, p. 793-797, 1994.

<https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.4.793>

National Comprehensive Cancer NETWORK (NCCN) - Clinical practice guidelines in oncology. Hodgkin lymphoma. Version 2.2017. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network – JNCCN**, v. 15, n. 5, 2017.

NAUMANN, R. *et al.* Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. **Br J Cancer.**, v. 90, n. 3, p. 620-625, 2004.

<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601561>

NOORDIJK, E. M. *et al.* Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized controlled trials. **J. Clinical Oncology**, v. 24, n. 19, p. 3128-35, 2006.

<https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.2746>

NORELL, S. A short course in epidemiology. New York: Raven, 1992.

OHSHIMA, K. *et al.* Differential chemokine, chemokine receptor and cytokine expression in Epstein–Barr virus-associated lymphoproliferative diseases. **Leuk Lymphoma**, v. 44, n. 8, p. 1367-1378, 2003.

<https://doi.org/10.1080/1042819031000082984>

PITOMBEIRA, M. S. Doença de Hodgkin. Análise de uma experiência. Universidade Federal do Ceará 1980; [Tese de Doutorado].

PITOMBEIRA, M. S. *et al.* Doença de Hodgkin na infância e na adolescência. **Rev Hosp Clín Fac Med Univ São Paulo**, v. 46, n. 6, p. 253-259, 1987.

POPPEMA, S. Immunobiology and pathophysiology of Hodgkin lymphomas. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 231-238, 2005.

<https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.231>

PULS, M. L. Perfil de Linfomas de Hodgkin de uma instituição médica especializada no interior paulista. **Hematol transfus cell ther**, v. 42, n. 2, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.352>

PULTE, D. *et al.* Improved population level survival in younger Hodgkin lymphoma patients in Germany in the early 21st century. **British Journal of Haematology**, v. 164, n. 6, p. 851-857, 2014.

<https://doi.org/10.1111/bjh.12722>

REED, D. M. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis. **Johns Hopkins Hosp Rep.**, v. 10, p. 133-396, 1902.

REYES, F. Maladie de Hodgkin. **Encycl Med Chir**, 1990.

RODRIGUES, S. C. F. Anatomia aplicada do sistema linfático. In: Pitta GBB, Castro AA, Burihan E. Editores. **Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado**, 2003.

SABATTINI, E. *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. **Pathologica**, v. 102, n. 3, p. 83-87, 2010.

SALATI, M. *et al.* Epidemiological overview of Hodgkin lymphoma across the Mediterranean basin. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 6, n. 1, 2014.

<https://doi.org/10.4084/mjhid.2014.048>

SHAMOON, R. P.; ALI, M. D.; SHABILA, N. P. Overview and outcome of Hodgkin's lymphoma: experience of a single developing country's oncology centre. **Plos One**, v. 13, n. 4, 2018.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195629>

SCHMID, C. *et al.* Expression of B-cell antigens by Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. **Am. J. Pathol**, v. 139, n. 4, p. 701-707, 1991.

SCHRECK, S. *et al.* Prognostic impact of tumour infiltrating Th2 and regulatory T cells in classical Hodgkin lymphoma. **Hematol Oncol.**, v. 27, n. 1, p. 31-39, 2009.

<https://doi.org/10.1002/hon.878>

SHAFI, R. G. *et al.* Hodgkin Lymphoma Outcome: A Retrospective Study from 3 Tertiary Centers in Saudi Arabia. **Oncology Research and Treatment**, v. 40, n. 5, p. 288-292, 2017.

<https://doi.org/10.1159/000460819>

SHAHID, R. *et al.* Immunohistochemical Profile of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, v. 26, n. 2, p. 103-107, 2016.

SHANBHAG, S.; AMBINDER, R. Hodgkin Lymphoma: a review and update on recent progress. **CA cancer J Clin**, v. 68, n. 2, p. 116-132, 2018.

<https://doi.org/10.3322/caac.21438>

SHIELS, M. S. *et al.* Prevalence of HIV Infection among U.S. Hodgkin lymphoma cases. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, v. 23, n. 2, p. 274–281, 2014.

<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0865>

SJOBERG, J. *et al.* Progress in Hodgkin lymphoma: a population-based study on patients diagnosed in Sweden from 1973-2009. **Blood**, v. 119, n. 4, p. 990-996, 2011.

<https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302604>

SORANNA, D. *et al.* Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. **The Oncologist.**, v. 17, n. 6, p. 813-822, 2012.

<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0462>

STAEGE, M. S. A multi-component model of Hodgkin's lymphoma. **Plos One**, v. 10, n. 4, p. e0124614, 2015.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124614>

STEIN, H. *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC: Lyon; Hodgkin lymphomas: introduction; p: 424-42, 2017.

SWERDLOW, S. H. *et al.* The 2016 revision of the World Organization classification of lymphoid neoplasms. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2375-2390, 2016.

<https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>

THOMAS, R. K. *et al.* Hodgkin's lymphoma – molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. **Lancet Oncol**, v. 5, n. 1, p. 11-18, 2004.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(03\)01319-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(03)01319-6)

ULTMANN, J. E. *et al.* Clinical course and complications of Hodgkin's disease. **Arch Intern Med.**, v. 131, n. 3, p. 332-353, 1973.

<https://doi.org/10.1001/archinte.131.3.332>

VASSILAKOPOULOS, T. P.; ANGELOPOULOU, M. K. Advanced and Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: what has been achieved during the last 50 years? **Seminars In Hematology**, v. 50, n. 1, p. 4-14, 2013.

<https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.02.002>

VOLKER, H. V. Extranodale manifestation klassischer Hodgkin Lymphome im HNO-Bereich. **HNO**, v. 68, n. 1, p. 32-39, 2020.

<https://doi.org/10.1007/s00106-019-00781-4>

WANG *et al.* Diagnosis of Hodgkin Lymphoma in the Modern Era. **Br. J. Haematol**, v. 184, n. 1, p. 45-59, 2019.

<https://doi.org/10.1111/bjh.15614>

WEIN, F. *et al.* Complex immune evasion strategies in classical Hodgkin lymphoma. **Cancer Immunol Res.**, v. 5, n. 12, p. 1122-1132, 2017.

<https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0325>

WENDEL, M. *et al.* Natural killer cell accumulation in tumors is dependent on IFN-gamma and CXCR3 ligands. **Cancer Res.**, v. 68, n. 20, p. 8437-8445, 2008.

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1440>

WENIGER, M. A.; KUPPERS, R. Molecular of Hodgkin Lymphoma. **Nature: Leukemia**, v. 35, n. 4, p. 968-981, 2021.

<https://doi.org/10.1038/s41375-021-01204-6>

XAVIER, F. D. *et al.* Linfomas De Hodgkin. Capítulo 28. P 405- 451. Diretrizes Oncológicas. 2018.

YOUNG, L. S.; YAP, L. F.; MURRAY, P. G. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. **Nature Reviews Cancer** **16**, p. 789-802, 2016.

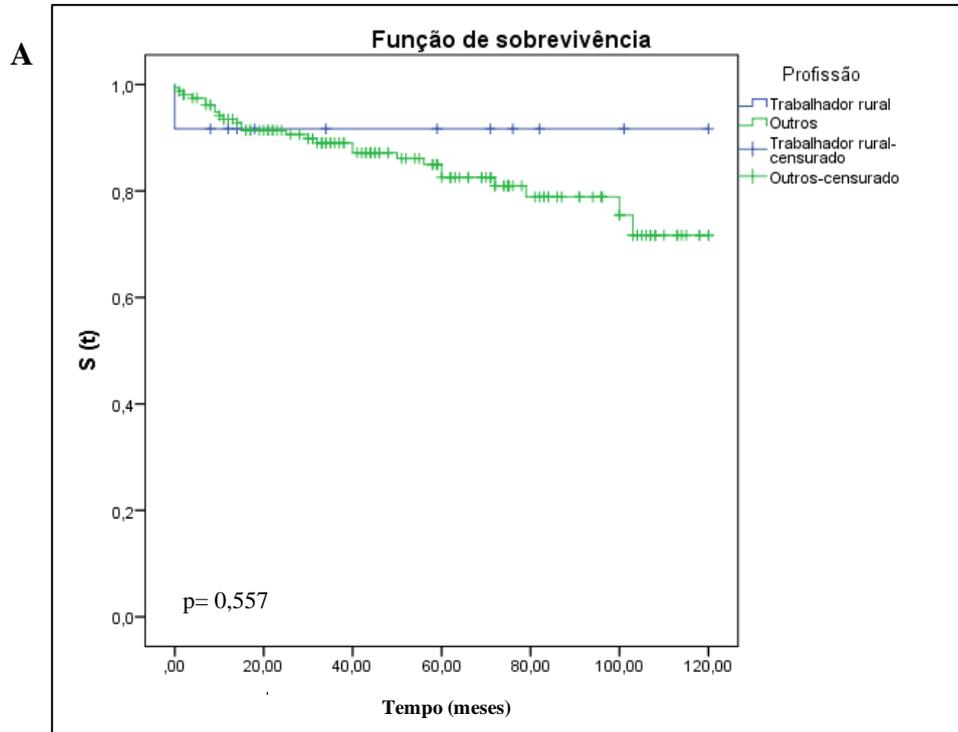
<https://doi.org/10.1038/nrc.2016.92>

YOUNES, A. *et al.* Results of a pivotal phase II study of Brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. **Journal of clinical oncology**, v. 30, n. 18, p. 2183-2189, 2012.

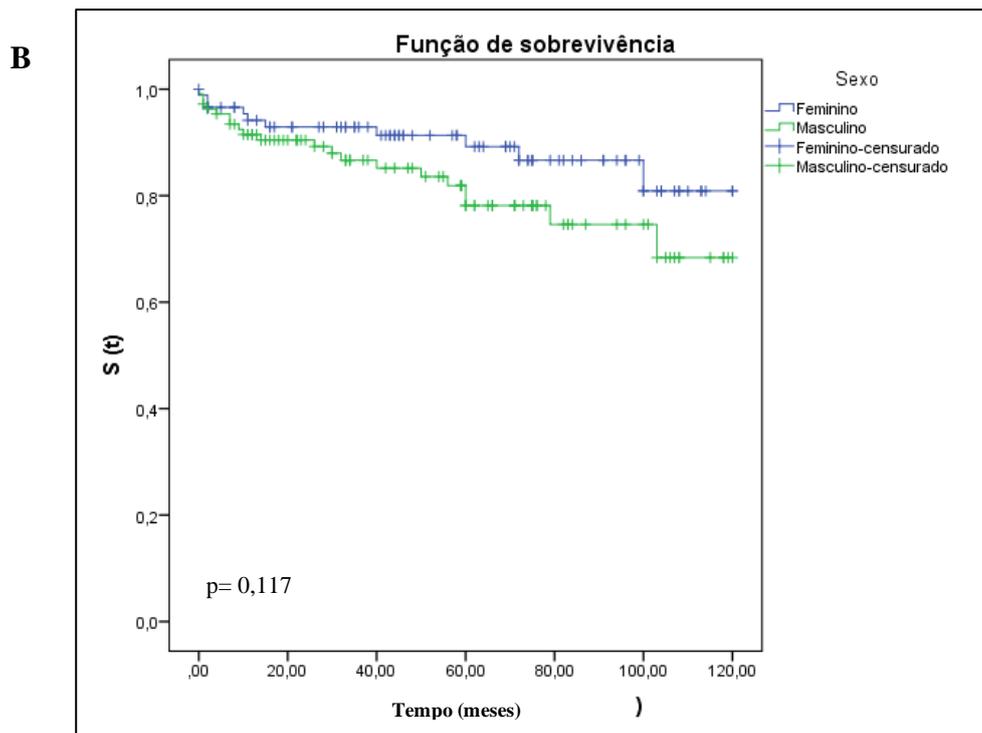
<https://dx.doi.org/10.1200%2FJCO.2011.38.0410>

APÊNDICE A- CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL E LIVRE DE DOENÇAS

Figura 1: Curvas de Sobrevida Global por *Kaplan-Meier* de 2003-2021 (n: 246). Fig. A: segundo o sexo; Fig. B: segundo a profissão. (*) Log-Rank- significativo se $p < 0,050$



Fonte: próprio autor.



Fonte: próprio autor.

Figura 2: Curva de Sobrevida Global por *Kaplan-Meier* de 2003-2021, segundo acometimento por diabetes (n: 122)

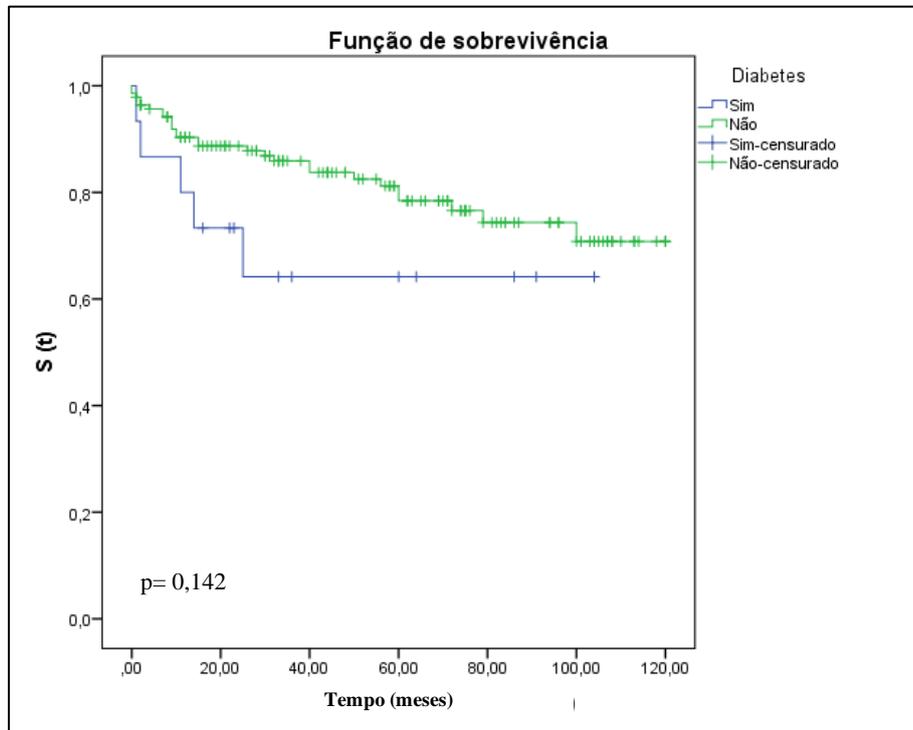
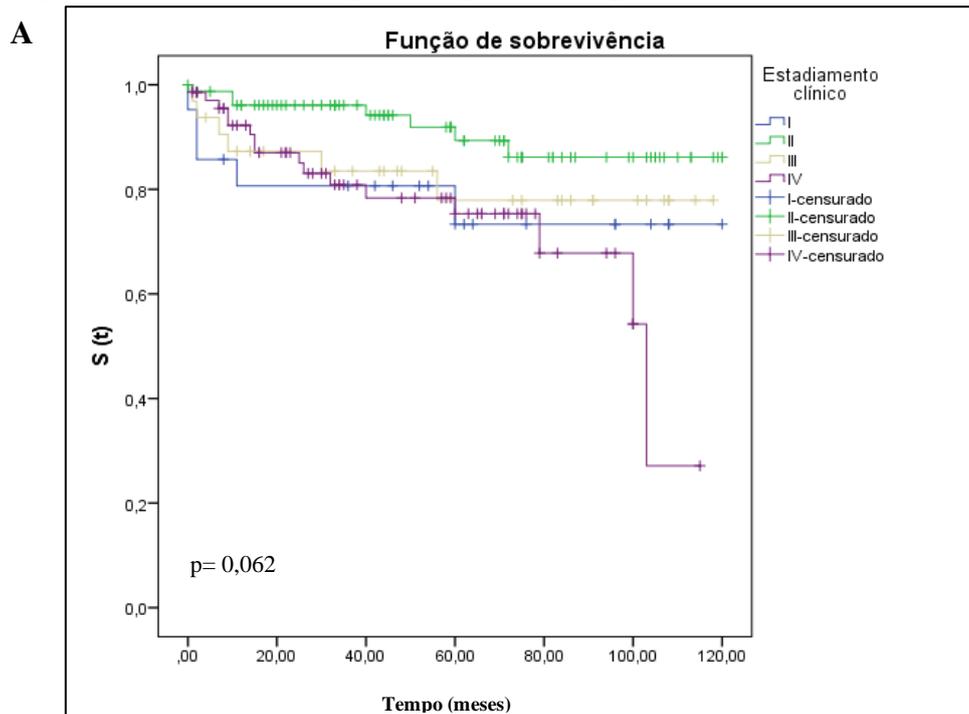
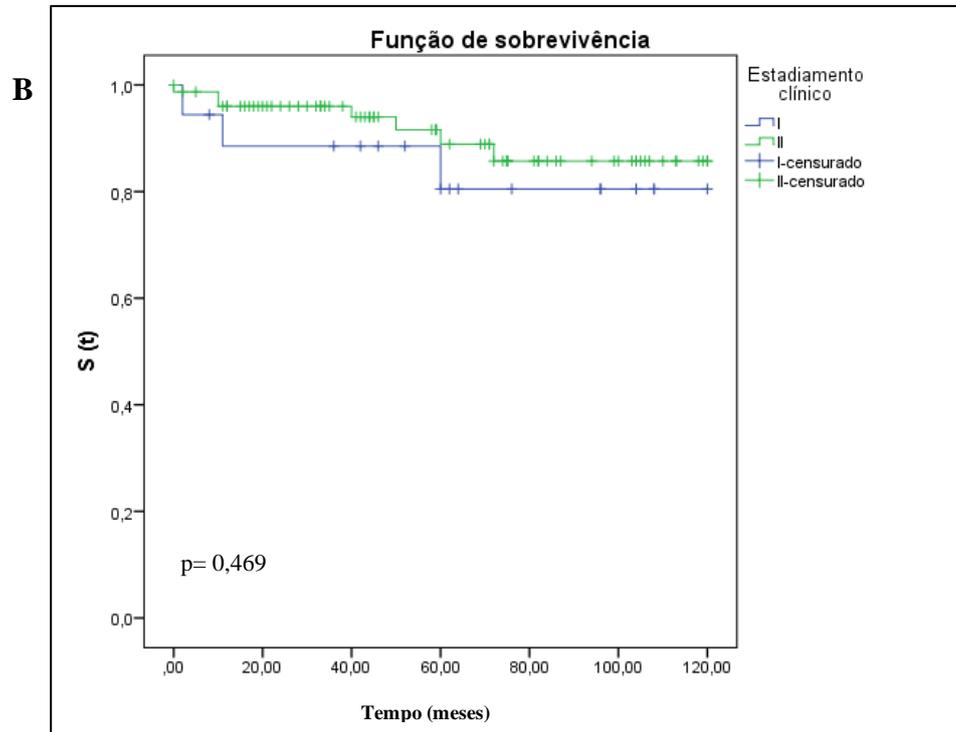


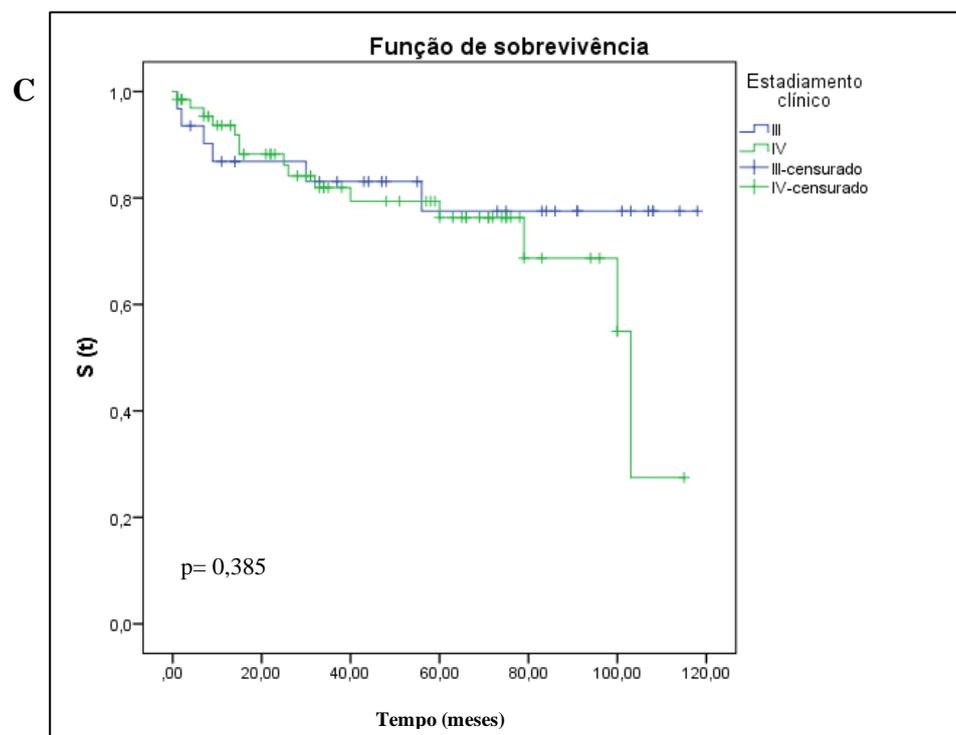
Figura 3: Curvas de Sobrevida Global por *Kaplan-Meier* de 2003-2021. Fig. A: segundo todos os Ecs (n: 167); Fig. B: segundo EC em estágios iniciais (I e II- n: 85); Fig. C: segundo EC em estágios avançados (III e IV- n: 77) (*) Log-Rank- significativo se $p < 0,050$



Fonte: próprio autor.



Fonte: próprio autor.



Fonte: próprio autor.

Figura 4: Curva de Sobrevida Global por *Kaplan-Meier* de 2003-2021, segundo desfecho transplante autólogo de células-tronco (n: 167). (*) Log-Rank- significativo se $p < 0,050$

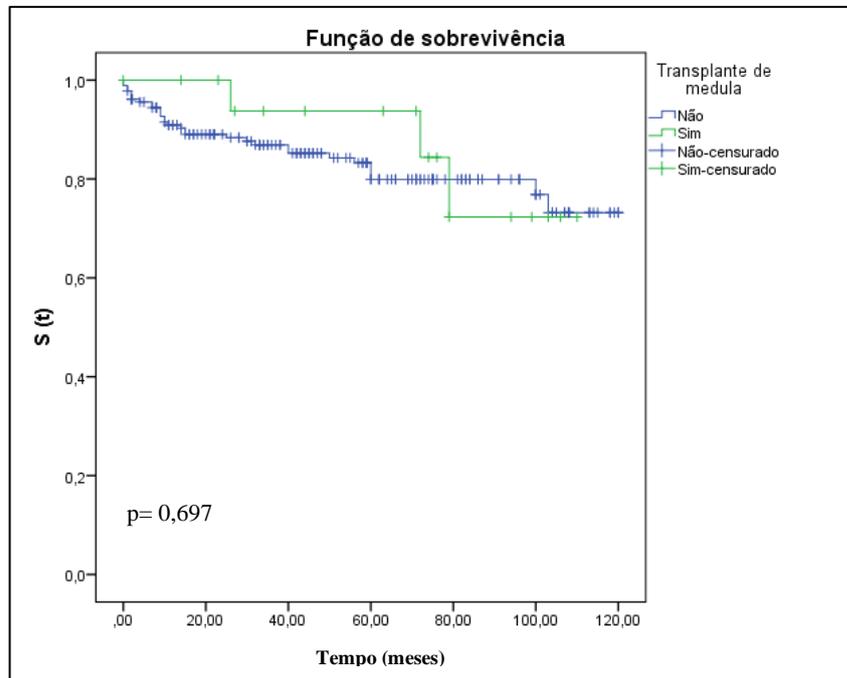
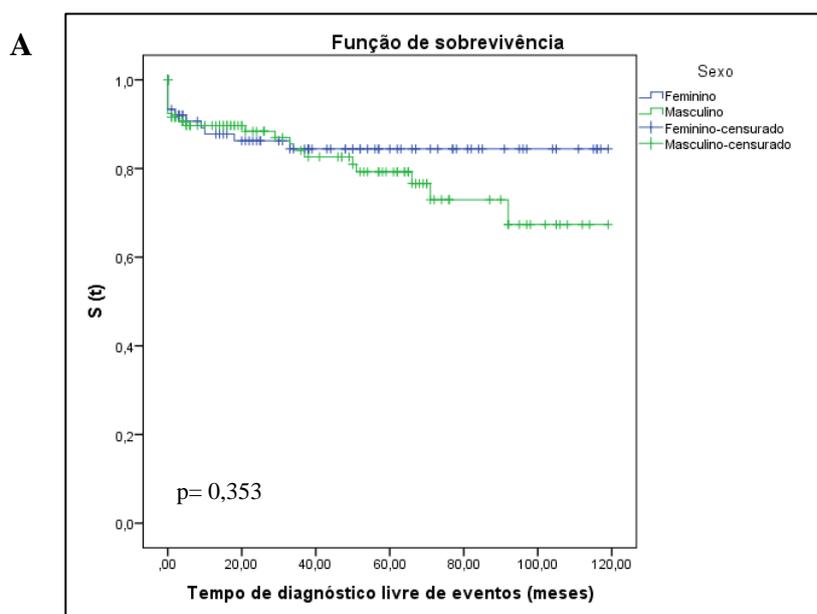
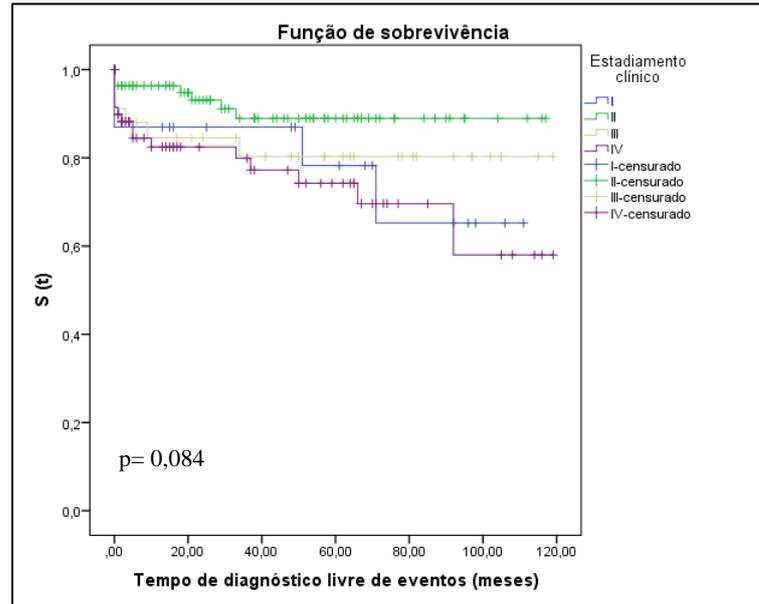
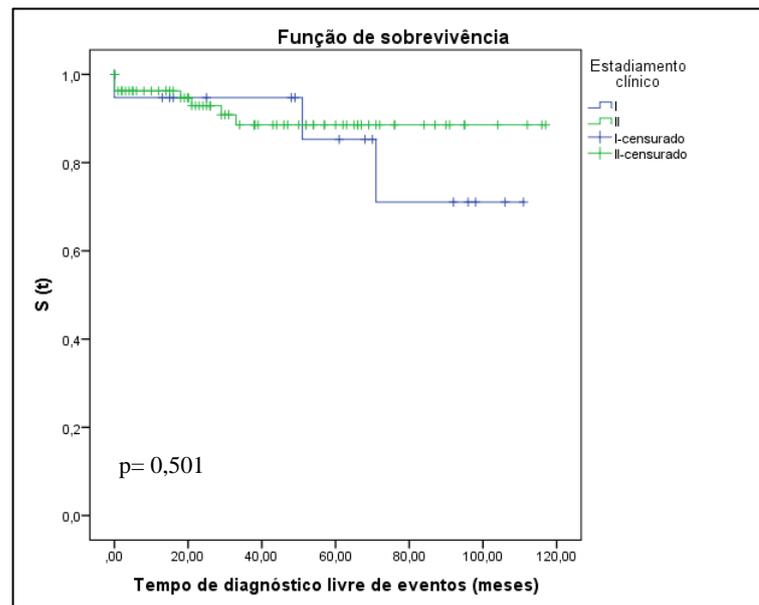


Figura 5: Curvas de Sobrevida Livre de Doenças por *Kaplan-Meier* de 2003-2021 (n: 246). Fig. A: segundo desfecho Sexo; Fig. B: segundo todos os ECs; Fig. C: Segundo EC I e II; Fig. D: segundo EC III e IV; Fig. E: segundo desfecho transplante autólogo de células-tronco; Fig. F: segundo comorbidade diabetes; Fig. G: segundo comorbidade HIV; Fig. H: segundo profissão. (*) Log-Rank- significativo se $p < 0,050$

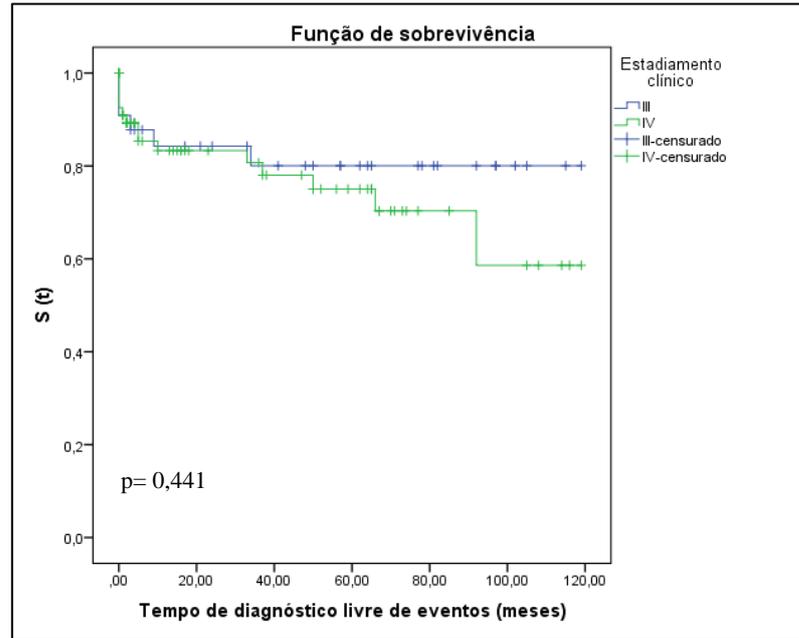


B

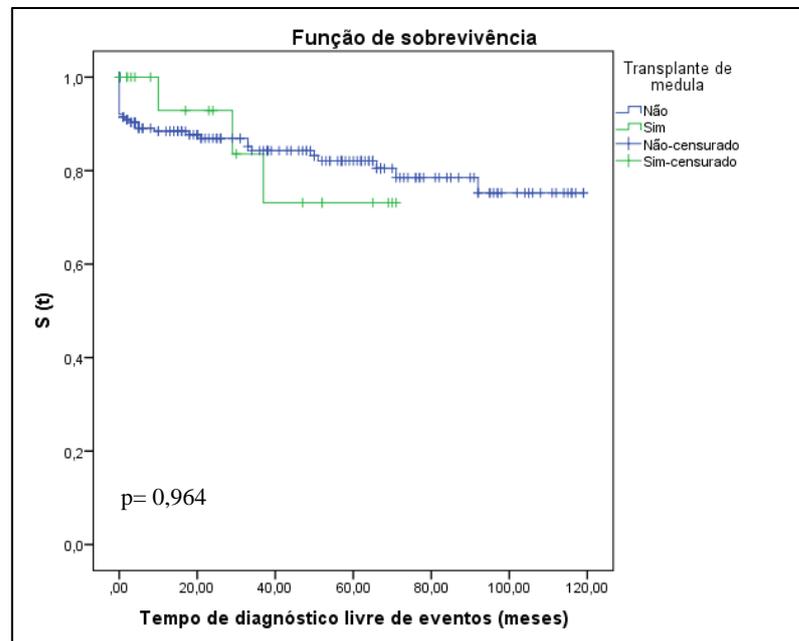
Fonte: próprio autor.

C

Fonte: próprio autor.

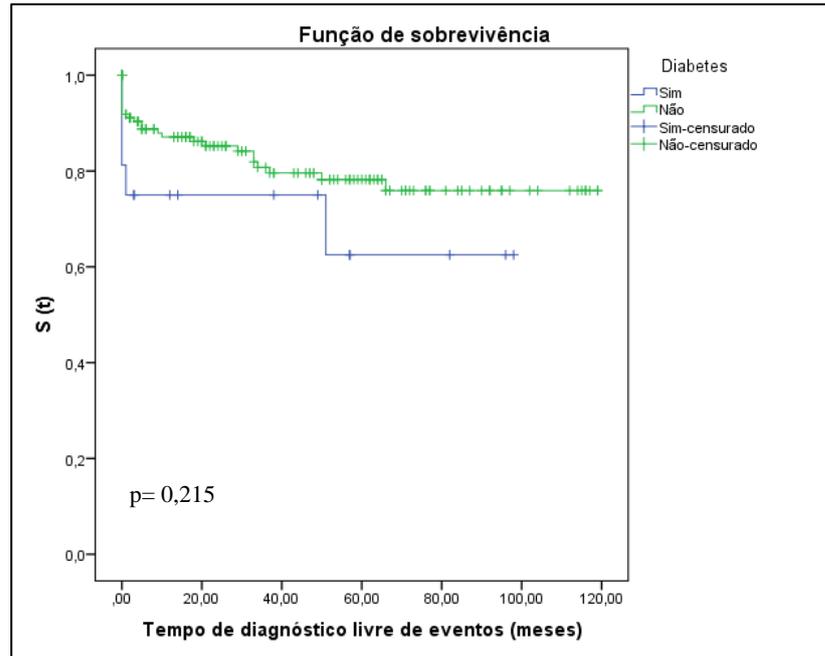
D

Fonte: próprio autor.

E

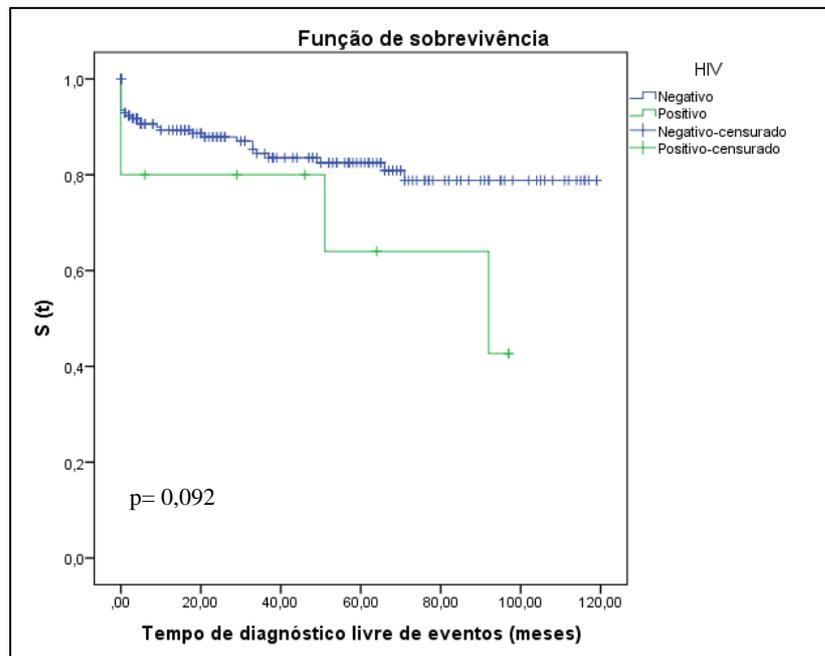
Fonte: próprio autor.

F



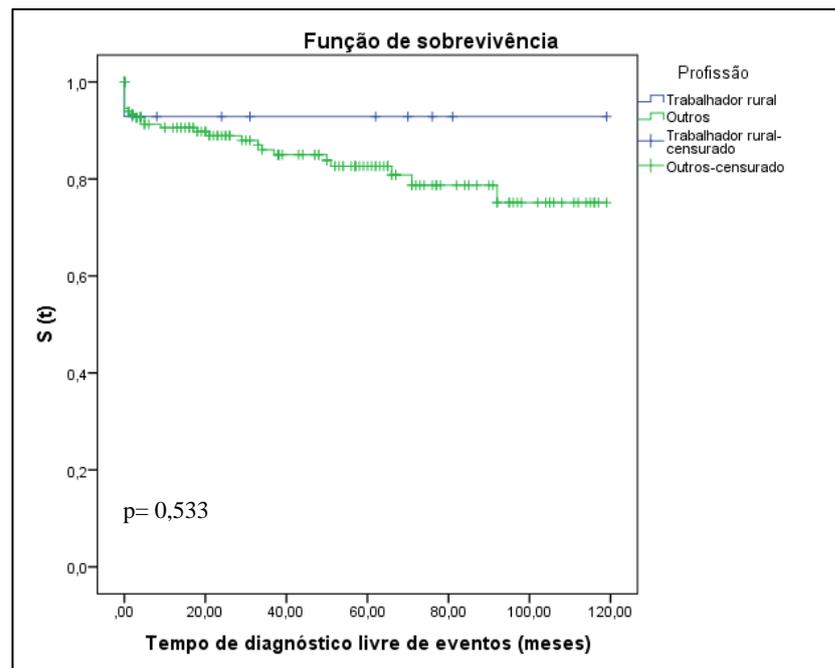
Fonte: próprio autor.

G



Fonte: próprio autor.

H



Fonte: próprio autor.

ANEXO 1- PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
TRIÂNGULO - UNITRI

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da relação de moléculas de adesão como marcadores prognósticos de leucemias e validação de um método de screening em leucemias

Pesquisador: Marcelo José Barbosa Silva

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 53769315.3.0000.5565

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: ASSOCIACAO MEMBROS GR L V PRO E CONST AMP C M HOS C UDI

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.016.815

Apresentação do Projeto:

O projeto intitulado "Avaliação da relação de moléculas de adesão como marcadores prognósticos de leucemias e validação de um método de screening em leucemias" retorna a este comitê em sua quinta versão, e um novo adendo, com proposta inovadora para controle e monitoramento das leucemias, utilizando-se de ferramentas moleculares com proposta de redução de custos especialmente no contexto do Sistema Único de Saúde. O tema é relevante dado ao aumento do número de casos de leucemia principalmente entre crianças e adolescente, bem como por Uberlândia ser um centro de referência no enfrentamento da doença através do Hospital do Câncer vinculado ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme relatado no projeto anexado à plataforma brasil o objetivo primário do trabalho é correlacionar os níveis de marcadores solúveis (sE-caderina, sN-caderina, sCD44 e sEpCAM) com as populações de blastos (estaminais, precursoras, progenitoras) em leucemias em pacientes infantis, juvenis e adultos como ferramenta para acompanhar o tratamento e a evolução da doença no setor de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Validação de um painel de 14 marcadores preparados em tubo, denominado DuraClone®, como ferramenta para screening e diagnóstico das principais leucemias linfóides e mielóides. OS objetivo secundários versam sobre avaliar o número de células tronco leucêmicas circulantes antes, durante e após o

Endereço: Av. Nicomedes Alves dos Santos, 4545

Bairro: MORADA DA COLINA

CEP: 38.411-106

UF: MG

Município: UBERLANDIA

Telefone: (34)4009-9039

E-mail: fmarcia385@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.016.815

tratamento da Leucemia Linfóide, Mielóide ou Bifenotípica, Aguda ou Crônica; quantificar os marcadores solúveis E-caderina, CD44, EpCAM e N-caderina no soro de pacientes com Leucemia Linfóide, Mielóide ou Bifenotípica, Aguda ou Crônica antes, durante e após o tratamento; fenotipar linhagens mais diferenciadas (precursoras, progenitoras e outras subpopulações) e correlacionar com os níveis séricos das proteínas solúveis E-caderina, CD44, EpCAM e N-caderina; avaliar a acurácia do tubo DuraClone® em categorizar as Leucemias Linfóide, Mielóide ou Bifenotípica, aguda ou Crônica, comparado aos diagnóstico pelo laboratório de referência; avaliar a sensibilidade e especificidade da tecnologia DuraClone® em comparação aos anticorpos líquidos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos relatados estão relacionados à quebra de sigilo que serão minimizados pelo acesso restrito aos dados pelos pesquisadores. Outro risco estaria relacionado à coleta de sangue, porém esta será feita conjuntamente a exames que os participantes da pesquisa já seriam submetidos, por profissional qualificado e não aumentaria os riscos inerentes à realização do exame pela participação na pesquisa. Os pesquisadores relatam que os benefícios se darão a partir da confirmação da análise proposta no estudo será possível direcionar e monitorizar o tratamento dos pacientes com as Leucemias referidas baseado nos níveis dessas proteínas séricas, portanto por meios menos invasivos e com resultados mais rápidos do que o utilizado atualmente por

aspirado medular. Também, validação de um método de screening (triagem) em único tubo para direcionamento mais rápido e facilitado das Leucemias, bem como exclusão de demais doenças oncohematológicas e linfoproliferativas com prospectiva implementação no Setor de Oncologia do Hospital de Clínicas da universidade Federal de Uberlândia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional, analítico e transversal. O número amostral de 303 pacientes tem sua viabilidade demonstrada por dados nosológicos apresentados no projeto. A amostra mínima foi calculada, bem como os critérios para encerramento da pesquisa. Os benefícios sobrepujam os riscos, e estes últimos tem propostas para minimização. A metodologia a ser utilizada é clara e não fere do ponto de vista ético, nenhum princípio ou diretriz regulamentados pela resolução 466/12. O cronograma proposto é adequado, com vistas à avaliação pelo CEP. Apesar de ser um projeto oneroso do ponto de vista financeiro, o mesmo possui financiamento de parceiros aprovado e demonstrado no projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos e termos estão adequados conforme resolução 466/12, no que diz respeito à

Endereço: Av. Nicomedes Alves dos Santos, 4545

Bairro: MORADA DA COLINA

CEP: 38.411-106

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)4009-9039

E-mail: fmarcia385@gmail.com

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
TRIÂNGULO - UNITRI**



Continuação do Parecer: 3.016.815

redação e apresentação.

Recomendações:

Recomenda-se que em uma próxima submissão a brochura do projeto venha sem a demonstração das correções.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto relevante e com possibilidade de transformação da realidade de pessoas com câncer. Não existem empecilhos éticos para a realização deste projeto a partir da análise deste comitê.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_122628_2_E3.pdf	28/09/2018 09:02:39		Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoMarcelo.pdf	28/09/2018 08:55:43	Marcelo José Barbosa Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEsNovos.docx	28/09/2018 12:09:45	Marcelo José Barbosa Silva	Aceito
Outros	Adendo.docx	28/09/2018 12:09:36	Marcelo José Barbosa Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoAdendo.docx	28/09/2018 12:08:51	Marcelo José Barbosa Silva	Aceito
Outros	CURRICULO.docx	24/09/2018 16:28:27	Marcelo José Barbosa Silva	Aceito
Outros	Retirada_de_Protocolo.jpg	20/09/2016 21:59:49	Marcelo José Barbosa Silva	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Ficha.doc	02/03/2016 12:58:30	Marcelo José Barbosa Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	6.pdf	19/11/2015 15:58:24	Marcelo José Barbosa Silva	Aceito
Declaração do Patrocinador	5.pdf	19/11/2015 15:58:05	Marcelo José Barbosa Silva	Aceito
Outros	4.pdf	19/11/2015 15:57:23	Marcelo José Barbosa Silva	Aceito
Outros	3.pdf	19/11/2015 15:55:51	Marcelo José Barbosa Silva	Aceito
Declaração de Manuseio Material	2.pdf	19/11/2015 15:55:07	Marcelo José Barbosa Silva	Aceito

Endereço: Av. Nicomedes Alves dos Santos, 4545

Bairro: MORADA DA COLINA

CEP: 38.411-106

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)4009-9039

E-mail: fmarcia385@gmail.com

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
TRIÂNGULO - UNITRI**



Continuação do Parecer: 3.016.815

Biológico / Biorepositório / Biobanco	2.pdf	19/11/2015 15:55:07	Marcelo José Barbosa Silva	Aceito
Outros	1.pdf	19/11/2015 15:54:40	Marcelo José Barbosa Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 12 de Novembro de 2018

Assinado por:
Márcia Alves Ferreira
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Nicomedes Alves dos Santos, 4545

Bairro: MORADA DA COLINA

CEP: 38.411-106

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)4009-9039

E-mail: fmarcia385@gmail.com