

Linfoma de Hodgkin clássico: perfil de duas décadas em hospital de referência de uma cidade do nordeste do Brasil

Classic Hodgkin lymphoma: profile of two decades in a reference hospital in a city in Northeast Brazil

Julienne Lima Mesquita¹. Yensy Mariana Zelaya Rosales¹. Yhasmine Delles Oliveira Garcia¹. Maria da Silva Pitombeira¹. Acy Telles de Souza Quixadá². Jacqueline Holanda de Souza². Fernando Barroso Duarte³. Marta Maria de França Fonteles¹. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes¹.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (SESA), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

Objetivos: descrever o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com Linfoma de Hodgkin Clássico (LHc) tratados com o protocolo ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) associando-os aos fatores que interferem na mortalidade e na sobrevida global (SG). **Metodologia:** estudo descritivo e retrospectivo dos pacientes diagnosticados com LHc, atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) no período de 2000 a 2018. As análises univariada e multivariada foram realizadas para estabelecer a associação entre os fatores prognósticos e o desfecho óbito. A SG foi determinada usando o método Kaplan-Meier. **Resultados:** População com predominância do sexo masculino (50,64%), idade menor ou igual a 45 anos (88,54%), subtipo histológico Esclerose Nodular (EN) (74,52%) e tratamento com ciclos de ABVD (56,37%). Na análise dos fatores preditivos de proteção ao óbito foram significativos, para idade menor ou igual a 45 anos (OR 3,152; IC95% 1,198–8,292; p=0,02), utilização da radioterapia (RT) (OR 0,345; IC95% 0,158-0,753; p=0,008) e a Resposta Completa (RC) (OR 0,090; IC95% 0,038-0,216; p=0,000) ao tratamento. As variáveis que apresentaram associação a uma maior SG estão relacionadas a idade menor ou igual a 45 anos (IC95% 85,61-89,02; p=0,0252), utilização da RT (IC95% 92,37; p=0,0002), RC ao tratamento (IC95% 94,51-95,43; p<0,0001) e tempo menor ou igual a 1 ano do diagnóstico (IC95% 92,55-96,25; p<0,0001). **Conclusão:** Os pacientes com LHc no serviço eram predominantemente homens jovens com subtipo EN. Os fatores associados a proteção ao óbito foram a idade menor ou igual a 45 anos, utilização da RT e a RC ao tratamento. Fatores que proporcionaram melhor SG foram a idade menor ou igual a 45 anos, utilização da radioterapia, resposta completa ao tratamento e tempo de diagnóstico menor ou igual a 1 ano.

Palavras-chave: Linfoma de Hodgkin. Análise de sobrevida. Características da população. Tratamento quimioterápico.

ABSTRACT

Objective: to describe the epidemiological and clinical profile of patients with Classic Hodgkin's Lymphoma (CHL) treated with the ABVD protocol (doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine), associating them to factors that interfere with mortality and overall survival (OS). **Methods:** Descriptive and retrospective study of patients diagnosed with CHL, seen at the Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) from 2000 to 2018. Univariate and multivariate analysis were performed to establish the association between prognostic factors and the outcome of death. OS was determined using the Kaplan-Meier method. **Results:** predominance of males (50.64%), aged less than or equal to 45 years (88.54%), histological subtype Nodular Sclerosis (NS) (74.52%) and treatment with cycles of ABVD (56.37%). In the analysis of the predictive factors of death protection, they were significant for age less than or equal to 45 years (OR 3.152; 95%CI 1.198–8.292; p=0.02), use of radiotherapy (RT) (OR 0.345; 95%CI 0.158-0.753; p=0.008) and the Complete Response (CR) (OR 0.090; 95%CI 0.038-0.216; p=0.000). The variables that were associated with a higher OS are related to age less than or equal to 45 years (95%CI 85.61- 89.02; p=0.0252), use of RT (95% CI 92.37; p=0.0002), CR to treatment (95%CI 94.51-95.43; p<0.0001) and time less than 1 year from diagnosis (95%CI 92.55-96.25; p<0, 0001). **Conclusion:** The CHL patients at the institution were predominantly young men with the NS subtype. The factors associated with death protection were age less than or equal to 45 years, use of RT and CR at treatment. Factors for the better OS were age less than or equal to 45 years, use of radiotherapy, complete response to treatment and time of diagnosis less than or equal to 1 year.

Keywords: Hodgkin lymphoma. Survival Analysis. Population Characteristics. Chemotherapy Treatment.

Autor correspondente: Julienne Lima Mesquita, Universidade Federal do Ceará (UFC), Rua Pastor Samuel Munguba, 1210, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-372. Telefone: +55 85 3366-8058. E-mail: julmesq@gmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 02 Nov 2020; Revisado em: 22 Jan 2022; Aceito em: 14 Mar 2022.

INTRODUÇÃO

Os linfomas, neoplasias malignas do sistema linfopoiético, constituem um grupo heterogêneo que diferem na apresentação clínica, morfologia, imunofenótipo e alterações genéticas. Os linfomas estão divididos em Linfomas não Hodgkin (LNH) e Linfomas de Hodgkin (LH).¹ O LH é um tipo de câncer hematológico, que se origina nos linfonodos, surge quando um linfócito se transforma em uma célula maligna que cresce de forma descontrolada. A doença apresenta diversos sintomas, tais como aumento dos linfonodos, sudorese noturna e perda de peso, que devem ser investigados através de exames clínicos e laboratoriais para o diagnóstico preciso e tratamento específico.²

As formas de tratamento do LHc dependem do estadiamento da doença, consiste em quimioterapia (QT), radioterapia (RT) ou associação de ambos, assim como em alguns casos de doença refratária ou recidivada o paciente realiza Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH).³ Os tratamentos farmacológicos, associados ou não a radioterapia, continuam a evoluir desde as últimas décadas, com esquemas quimioterápicos mais específicos, menores efeitos colaterais e maiores benefícios na sobrevida e cura do paciente.⁴

Atualmente a classificação do LHc considera as características clínicas e morfológicas da doença, como as diferenças histopatológicas e da composição do infiltrado celular encontrado no linfonodo acometido. Por isso, o diagnóstico histopatológico e o estudo imunohistoquímico apresentam-se como ferramentas importantes para a caracterização correta do LH orientando o prognóstico e tratamento.⁵

O linfoma de Hodgkin pode surgir em qualquer parte do organismo, mas geralmente o primeiro sinal é uma linfadenopatia que aparece sem uma causa conhecida e os sintomas dependem da sua localização. Podem surgir linfonodos indolores na região do tórax e da pelve ou no abdômen.⁶

Dessa forma, classifica-se o LH em dois grupos, considerando diferenças morfológicas e clínicas: linfoma nodular com predominância linfocitária (LHNPL) e o LH clássico (LHc). O grupo LH clássico se divide em subgrupos, de acordo com a histologia celular e imunofenotipagem em: esclerose nodular (EN); celularidade mista (CM); rico em linfócitos (RL); depleção linfocitária (DL).⁷

Os fatores que determinam a escolha do tratamento dependem do tipo histológico do LH, estadiamento, fatores prognósticos e sintomas apresentados pelos pacientes.⁶ O tratamento geralmente consiste em quimioterapia, radioterapia ou associação de ambos, assim como em alguns casos o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH).⁸

Atualmente, para o tratamento do LHc, o protocolo ABVD (Doxorrubicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina) é utilizado como tratamento de primeira linha, substituindo o

protocolo MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona e prednisona) devido a redução das toxicidades cardiopulmonares e menores taxas de infertilidade e progressão neoplasias hematológicas. Outras opções alternativas de protocolos são o BEACOPP (Bleomicina, Etoposídeo, Adriamicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazona e Prednisona) e o STANFORD V (Doxorrubicina, Bleomicina, Vimblastina/Vincristina, Mecloretamina, Etoposídeo e Prednisona).^{3,9}

Nos últimos anos, a RT apresentou avanços no tratamento que repercutiram na diminuição do campo envolvido, redução de doses nos tecidos vizinhos saudáveis e menores efeitos adversos. Além disso, a combinação quimioterapia e radioterapia melhorou o controle tumoral, bem como permitiu a redução do campo de RT e dos ciclos de QT ocasionando redução das toxicidades, efeitos colaterais e neoplasias secundárias. A incorporação da RT ao tratamento deve ser individualizada, verificando características do paciente e da doença.⁸

Nesse contexto, considera-se importante investigar sobre as características clínicas e tratamento LHc e de suas mudanças ao longo dos anos, e analisar as variáveis que podem influenciar na resposta ao tratamento e no prognóstico.¹⁰ Com isso, o presente estudo teve como finalidade analisar o perfil dos pacientes com LHc em tratamento com ABVD e verificar a interferência dos fatores preditivos na mortalidade e na sobrevida global (SG).

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo quantitativo e retrospectivo dos pacientes com diagnóstico de LHc entre janeiro de 2000 a dezembro de 2018, tratados com a terapia ABVD, no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) em Fortaleza, Ceará.

Os critérios de inclusão foram os pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de LHc, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, em tratamento na instituição com o protocolo ABVD com ou sem associação a RT e diagnosticados no período de 2000 a 2018. Foram considerados critérios de exclusão os pacientes diagnosticados com Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocitária Nodular (LHPLN), tratamento com outros esquemas de quimioterapia e dados incompletos no prontuário.

A coleta de dados foi realizada através de consulta em prontuários. As variáveis foram compostas por dados dos pacientes: características dos pacientes (sexo, idade) e da doença (sintomas B), data do diagnóstico, tipo histopatológico (de acordo com a *World Health Organization - WHO*), estadiamento clínico (*Ann Arbor*),⁸ tipos de tratamento com quimioterapia e radioterapia, e resposta obtida ao tratamento (critérios de *Lugano*), ocorrência de recidiva e data da última consulta. O tempo até o diagnóstico foi definida pelo tempo da presença dos primeiros sintomas até a data da primeira consulta.

O diagnóstico histopatológico foi classificado por biópsia de linfonodo na investigação da doença. De acordo com a classificação da *WHO*: rico em linfócitos (RL), esclerose nodular (EN), celularidade mista (CM) e depleção linfocitária (DL).⁷

O estadiamento clínico caracterizado de acordo com o sistema de *Ann Arbor* e inclui exame de imagem através de radiografia e/ou tomografia computadorizada no momento do diagnóstico. Foi definido como doença inicial para os estágios clínicos IA, IB e IIA e avançada para os estágios clínicos IIB, IIIA, IIIB, IVA e IVB.

As modalidades de tratamento foram QT, RT e quimioterapia associada a radioterapia. O protocolo de quimioterapia foi o ABVD. A resposta ao tratamento foi avaliada pelos critérios revisados de *Lugano*: remissão completa (RC), a resolução dos tumores, anormalidades bioquímicas e de imagem conferidas à doença, que permaneceram estáveis por três meses; remissão parcial (RP), quando anormalidades atribuídas à doença persistiram no final do período de tratamento; não resposta (NR) ou doença estável (DE), sem controle da doença ou menos de <50 de redução da captação no exame de imagem; progressão da doença (PD), presença de novas lesões.¹¹

Os dados foram compilados no Microsoft Excel (2007) e analisados no *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* 20.0 e *Prism-GraphPad* 7.05.

O teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi realizado para estabelecer a associação entre os possíveis preditores de mortalidade. Foi analisada a associação entre as variáveis com desfecho óbito através da análise univariada e posteriormente uma análise multivariada dos preditores que apresentaram associação significativa através da regressão logística binária.

O intervalo de confiança de 95% (IC95%) considerado para todos os métodos estatísticos com nível de significância estatística de $p < 0,05$. O cálculo da razão de chance (*odds ratio*) foi realizada. A sobrevida global (SG) foi considerada como o tempo da data do diagnóstico até o óbito ou a data da última consulta com *follow up* em meses. Para sobrevida utilizou-se o método *Kaplan-Meier* teste *Log-Rank Mantel-Cox*. Foi calculado a taxa mediana da SG com o *follow up* em meses.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará (UFC), CAAE: 95289418.0.0000.5054 e parecer: 2.989.167, amparada nos critérios da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

A análise das características demográficas e clínicas dos 314 pacientes foram descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos pacientes com LHc na instituição distribuído por décadas.

	2000-2009		2010-2018		Total	
	N (183)	%	N (131)	%	N (314)	%
Média ± Desvio Padrão	30,55±12,80		29,17±10,73		29,98±12,00	
Idade (anos)						
≤ 45	158	86,34	120	91,60	278	88,54
> 45	25	13,66	11	8,40	36	11,46
Sexo						
Feminino	82	44,81	73	55,73	155	49,36
Masculino	101	55,19	58	44,27	159	50,64
Procedência						
Urbano	128	69,95	76	58,02	204	65,0
Rural	55	30,05	55	41,98	110	35,0
Estadiamento Clínico ¥						
I	9	4,92	6	4,58	15	4,78
II	77	42,08	47	35,88	124	39,49
III	55	30,05	36	27,48	91	28,98
IV	42	22,95	42	32,06	84	26,75
Sintomas Constitucionais μ						
A	58	31,69	26	19,85	84	26,75
B	125	68,31	105	80,15	230	73,25

Continua.

Conclusão.

Tabela 1. Características dos pacientes com LHC na instituição distribuído por décadas.

	2000-2009		2010-2018		Total	
	N (183)	%	N (131)	%	N (314)	%
Subtipo Histológico £						
Celularidade Mista	39	21,31	20	15,27	59	18,79
Depleção Linfocitária	3	1,64	2	1,53	5	1,59
Esclerose Nodular	131	71,58	103	78,63	234	74,52
Rico em Linfócitos	10	5,46	6	4,58	16	5,10
Estágio da doença ¤						
Inicial	48	26,23	21	16,03	69	21,97
Avançado	135	73,77	110	83,97	245	78,03
Esquema terapêutico ¶						
ABVD	87	47,54	90	68,70	177	56,37
ABVD + Radioterapia	96	52,46	41	31,30	137	43,63
Resposta ao tratamento ¨						
Não resposta	32	17,49	37	28,24	69	21,97
Resposta Completa	124	67,76	73	55,73	197	62,74
Resposta Parcial	27	14,75	21	16,03	48	15,29
Recidiva						
Sim	25	13,66	32	24,43	57	18,15
Não	158	86,34	99	75,57	257	81,85
Transplante de células tronco hematopoiéticas						
Sim	23	12,57	55	41,98	78	24,84
Não	160	87,43	76	58,02	236	75,26
Óbito						
Sim	31	16,94	8	6,11	39	12,42
Não	152	83,06	123	93,89	275	87,58
Tempo de diagnóstico β						
≤ 1 ano	152	80,06	112	85,50	264	84,08
> 1 ano	31	16,94	19	14,50	50	15,92

Nota: ¥ estadiamento de acordo com Ann Arbor modificado por Cotswolds: I: envolvimento de uma região linfonodal ou um órgão/local extranodal sem envolvimento nodal; II: envolvimento de ≥ 2 regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma; III: envolvimento nodal em ambos os lados do diafragma; IV: envolvimento difuso ou disseminado ≥ um órgão/tecido extra nodal além de tecido/órgão extra linfático contíguo±linfonodo envolvido;

μ Sintomas constitucionais refere-se a presença de sintomas B: sintomas sistêmicos, como a febre acima de 38°C, sudorese noturna, perda ponderal de 10% do peso por mais de seis meses.

£ Tipo Histológico de acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde de 2008.

¤ Estádio da doença Inicial (IA, IB e IIA) e avançado (IIB, IIIA, IIIB, IVA e IVB).

¶Protocolo ABVD: doxorubicina 25mg/m², bleomicina: 10UI/m², vimblastina: 6mg/m², dacarbazina: 375mg/m² no dia 1 e 15 a cada 28 dias.

¨ Avaliação da resposta segundo os critérios de Lugano. Remissão completa: Resposta metabólica completa com resolução dos tumores através de exames de imagem. Remissão parcial: redução em múltiplas lesões ≥ 50%. Não resposta ou doença estável: sem presença de alterações na captação. Progressão da doença: doença metabólica progressiva e presença de novas lesões. β Tempo da doença considerado da data do início dos sintomas até a data do diagnóstico definitivo.

FATORES PREDITIVOS DE MORTALIDADE

Quanto aos fatores preditivos de mortalidade, a faixa etária de idade menor ou igual a 45 anos foi fator de proteção para o desfecho óbito quando comparado aos pacientes com mais de 45 anos através da análise univariada (OR 2,756; IC95% 1,184-6,411; $p=0,0273$) o qual foi confirmada com a análise multivariada (OR 3,152; IC95% 1,198– 8,292; $p=0,02$).

Em relação ao tipo de resposta ao tratamento, a resposta completa foi fator de proteção ao óbito em comparação a não resposta, com significância na análise univariada ($p<0,0001$)

e multivariada (OR 0,090; IC95% 0,038-0,216; $p<0,0000$) (Tabela 2).

Quando avaliado a influência da radioterapia no esquema terapêutico para a mortalidade, pacientes que fizeram uso do tratamento sem a radioterapia apresentaram 3,56 vezes mais chances de irem a óbito do que os que fizeram uso da RT ($p=0,0011$), confirmando essa relação na análise multivariada (OR 0,345; IC95% 0,158-0,753; $p=0,000$) (Tabela 2).

O tempo de diagnóstico não apresentou diferença quanto a sua associação com o óbito dos pacientes estudados ($p=1$).

Tabela 2. Preditores de mortalidade dos pacientes com Linfoma de Hodgkin de 2000 a 2018 (n = 314).

Preditores	Análise univariada*				Multivariada**				Sobrevida global (SG)***		
	n (%)	Valor p^+	OR	95% CI	Valor p^+	OR	95% CI	Valor p^+	mediana (%)	95% CI	mediana (meses)
Óbito											
Idade (anos)											
≤ 45	278 (88.54)	0.0273	2.756	(1.184–6.411)	0.02	3.152	(1.198–8.292)	0.0252	87.58	(85.61 – 89.02)	46.5
> 45	36 (11.46)								77.82	(74.12 – 86.08)	16.5
Sexo											
Feminino	155 (49.36)	0.1241	0.5686	(0.2860-1.131)	-	-	-	0.0958	84.21	(81.10 – 86.98)	48
Masculino	159 (50.64)								89.28	(87.65 – 91.54)	58
Estadiamento clínico ¶											
I	15 (4.78)	0.4939	-	-	-	-	-	0.5301	90.91	(90.91 – 100.0)	57
II	124 (39.49)								87.48	(87.48 – 90.20)	56.5
III	91 (28.98)								87.97	(81.21 – 93.64)	57.50
IV	84 (26.75)								83.64	(82.58 – 86.47)	42
Sintomas constitucionais µ											
A	84 (26.75)	0.7003	1.25	(0.5668 – 2.757)	-	-	-	0.4228	87.64	(84.51 – 89.83)	50.5
B	230 (73.25)								84.41	(83.31 – 87.68)	58
Subtipo histológico £											
Celularidade Mista	59 (18.79)	0.4888	-	-	-	-	-	0.5261	79.82	(79.82 – 87.43)	52.5
Depleção Linfocitária	5 (1.59)								100	(100.0 – 100.0)	57

Continua.

Conclusão.

Tabela 2. Preditores de mortalidade dos pacientes com Linfoma de Hodgkin de 2000 a 2018 (n = 314).

Preditores	Análise univariada*				Multivariada**			Sobrevida global (SG)***			
	n (%)	Valor p ⁺	OR	95% CI	Valor p ⁺	OR	95% CI	Valor p ⁺	mediana (%)	95% CI	mediana (meses)
Óbito											
Subtipo histológico §											
Esclerose Nodular	234 (74.52)								85.92	(84.83 – 89.19)	72
Rico em Linfócitos	16 (5.10)								93.33	(93.33 – 93.33)	40.5
Estágio da doença ¶											
Inicial	69 (21.97)	1	1.105	(0.4827 – 2.528)	-	-	-	0.5762	87.99	(84.33 – 89.99)	61
Avançado	245 (78.03)								84.51	(83.48 – 88.41)	48
Resposta ao tratamento ¤											
Não resposta (ref)	69 (21.97)				< 0.0001			< 0.0001	73.43	(62.08 – 86.02)	23
Resposta Completa	197 (62.74)	< 0.0001	-	-	0.000	0.090	(0.038 – 0.216)		94.51	(94.51 – 95.43)	64
Resposta parcial	48 (15.29)				0.117	0.493	(0.204 – 1.194)		86.68	(78.61 – 86.68)	41
Esquema terapêutico ¶¶											
ABVD (ref)	177 (56.37)	0.0011	3.559		0.000			0.0002	81.47	(78.78 – 84.84)	39
ABVD + radioterapia	137 (43.63)				0.008	0.345	(0.158 – 0.753)		92.37	(92.37 – 92.37)	73
Tempo de diagnóstico §§											
≤ 1 ano	258 (84.08)	1	1.009	(0.4208 – 2.419)	0.627	0.786	(0.297 – 2.079)	< 0.0001	96.25	(92.55 – 96.25)	21.31
> 1 ano (ref)	56 (15.92)								83.90	(82.51 – 87.61)	3.07

Nota: Abreviações: OR: odds ratio; 95%. IC: intervalo de confiança de 95%. n: pacientes

*Análise por qui-quadrado ou análise de Fisher. **Análise pela regressão logística binária ***Análise pelo teste Log-rank (Mantel-Cox). + Valor p < 0,05 considerado estatisticamente significativo.

¶ Estadiamento de acordo com Ann Arbor modificado por Cotswolds: I: Envolvimento de uma região linfonodal ou um órgão/local extranodal sem envolvimento nodal; II: Envolvimento de ≥ 2 regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma; III: Envolvimento nodal em ambos os lados do diafragma; IV: Envolvimento difuso ou disseminado ≥ um órgão/tecido extranodal além de tecido ou órgão extralinfático contíguo, ± linfonodo associado envolvido;

µ Sintomas constitucionais refere-se a presença de sintomas B: sintomas sistêmicos, como a febre acima de 38°C, sudorese noturna, perda ponderal de 10% do peso.

§ Tipo histológico de acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde de 2008.

¶ Estádio da doença inicial (IA, IB e IIA) e avançado (IIB, IIIA, IIIB, IVA e IVB).

¤ Avaliação da resposta segundo os critérios revisados de Lugano. Remissão completa: Resposta metabólica completa com resolução dos tumores através de exames de imagem. Remissão parcial: redução em múltiplas lesões ≥ 50%. Não resposta ou doença estável: sem presença de alterações da doença e na captação da imagem. Progressão da doença: doença metabólica progressiva e presença de novas lesões.

¶¶ Protocolo ABVD: Doxorrubicina 25mg/m², Bleomicina: 10UI/m², Vimblastina: 6mg/m², Dacarzabina: 375mg/m² no dia 1 e 15 a cada 28 dias.

§§ Tempo da doença considerado da data do início dos sintomas até a data do diagnóstico definitivo.

SOBREVIDA GLOBAL

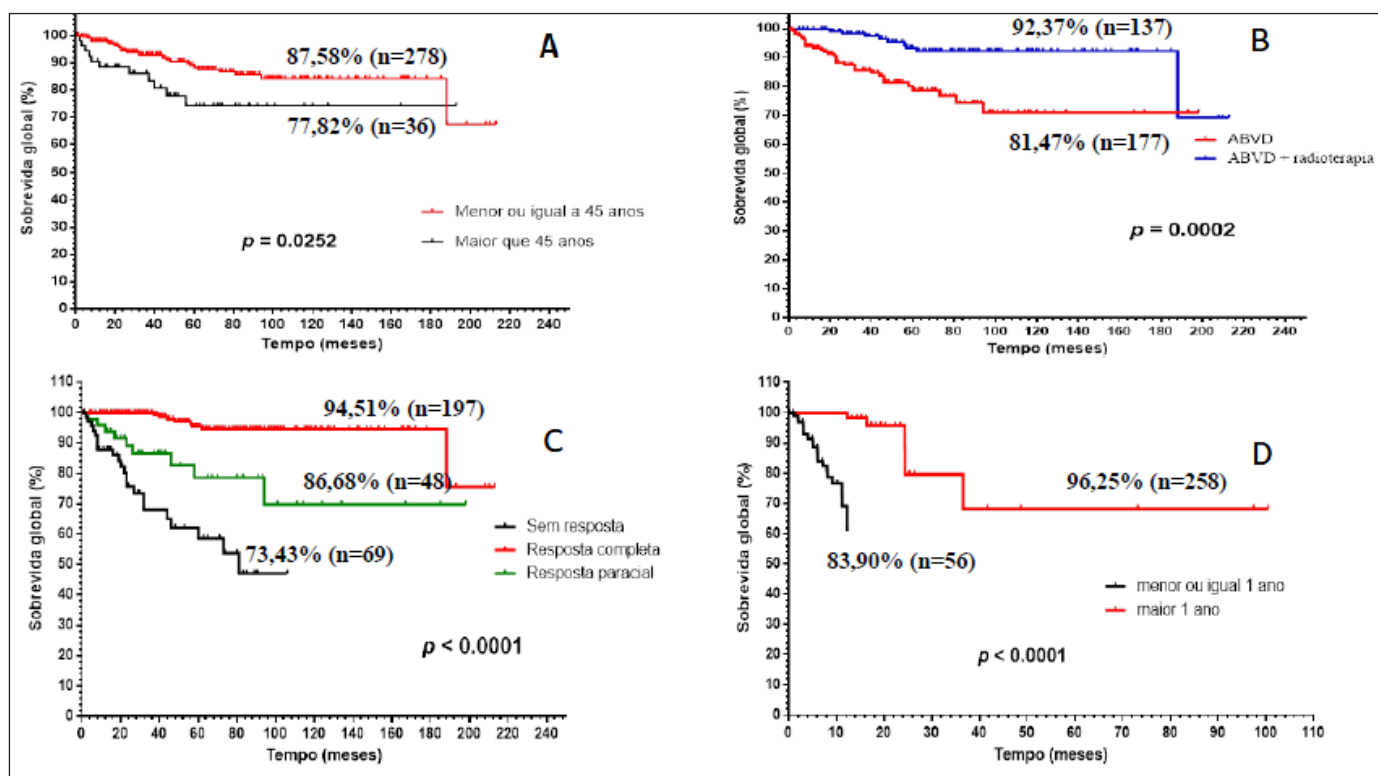
Os fatores que influenciaram a SG estatisticamente significante estão relacionados a idade ($p=0,0252$), utilização da radioterapia ($p=0,0002$), resposta ao tratamento ($p<0,0001$) e tempo até o diagnóstico ($p<0,0001$). A curva SG demonstrou que pacientes com idade menor ou igual a 45 anos apresentaram uma melhor taxa de SG de 87,58% (IC95% 85,61-89,02), com mediana de *follow up* de 46,5 meses em relação ao grupo maior de 45 anos que apresentou taxa de SG 77,82% (IC95% 74,12-86,08) com mediana de 16,5 meses ($p=0,0252$) (Tabela 2) (Figura. 1a).

Outro fator analisado foi a utilização da radioterapia no tratamento, demonstrou um aumento da SG com taxa de 92,37% (IC95% 92,37-92,37%) mediana de *follow up* de 73

meses em relação a quimioterapia isolada com taxa de 81,47% (IC95% 78,78-84,84) com mediana de 39 meses ($p=0,0002$) (Tabela 2) (Figura.1b).

A RC ao tratamento ABVD influenciou de forma positiva para uma melhor SG com 94,51% (IC95% 94,51-95,43) e mediana de *follow up* de 64 meses ($p<0,0001$) em relação a resposta parcial 86,68% (IC95% 78,61-86,68) e sem resposta 73,43% (IC95% 62,08-86,02) (Tabela 2) (Figura.1c). O tempo dos primeiros sintomas até o diagnóstico menor ou igual a um ano teve associação na melhor SG dos pacientes com 96,25% (IC95% 92,55-96,25) com mediana de 21,31 meses de *follow up* em relação ao grupo com tempo maior ou igual a um ano, com taxa de 83,90% (IC95% 82,51-87,61) e mediana de 3,07 meses ($p<0,0001$) (Tabela 2) (Figura.1d).

Figura 1. Curvas de sobrevida global por Kaplan-Meier de 2000 a 2018 (n= 314). Fig. A: SG segundo a idade. Fig.B: SG segundo o uso da radioterapia. Fig.C: SG segundo a resposta ao tratamento. Fig.D SG segundo o tempo até o diagnóstico.



DISCUSSÃO

O estudo demonstrou o cenário da LHc e a evolução da doença e tratamento ao longo dos anos. Segundo o Instituto Nacional do Câncer – INCA,¹² a doença apresenta uma curva bimodal de incidência em adultos até os 39 anos e em maiores de 75 anos, enquanto Ansell⁶ relata que a incidência nos pacientes ocorre entre 15 e 30 anos e naqueles com mais de 55 anos. A média de idade do estudo nos anos de 2000 a 2018, foi de 29,98 anos corroborando com estudos de Kwan *et al.*,¹³ Shahid *et al.*,¹⁴ Biasoli *et al.*,¹⁵ Massoud *et al.*¹⁶ e Pitombeira¹⁷ o qual

demonstraram a prevalência da doença em jovens adultos com idade similar. No entanto, foi diferente da idade mais jovem apresentada por Shafi *et al.*,¹⁸ Lopes *et al.*,¹⁹ Jaime-Perez *et al.*²⁰ e à pacientes com idade mais avançada descrito por Sjoberg *et al.*²¹ A faixa etária foi menor ou igual a 45 anos.^{13-20,22}

A característica em relação ao sexo masculino foi semelhante ao trabalho de Lopes *et al.*¹⁹ no sudeste do Brasil, porém diferente de Giesta *et al.*⁵ com maioria do sexo feminino no Ceará e de Biasoli *et al.*¹⁵ no registro brasileiro de LH. No contexto mundial, a maior frequência da doença foi no sexo masculino.^{13-14,16,18,20-21,23}

O subtipo histológico EN foi o mais frequente, semelhante a estudos brasileiros de Giesta *et al.*,⁵ Biasoli *et al.*¹⁵ e Lopes *et al.*¹⁹ em populações semelhantes. Apresentou similaridade com o descrito em outros países por Kwan *et al.*,¹³ Massoud *et al.*,¹⁶ Shafi *et al.*¹⁸ e Jaime-Perez *et al.*²⁰ Porém foi divergente da CM encontrada por Shahid *et al.*¹⁴ e Maddi *et al.*²³

No Brasil, dos anos 80 até os dias atuais, ocorreu uma transição do subtipo histológico de CM, descrito por Pitombeira¹⁷ como maioria, para o subtipo EN, com maior prevalência atualmente. Como observado neste estudo, houve a diminuição da frequência da CM dos anos de 2000 a 2009 para 2010 a 2018. Os estudos sugerem que o porquê desta transição ocorreu pela diminuição da infecção do EBV e subtipo histológico CM, seguindo a tendência dos países desenvolvidos.²²

A população apresentou presença de sintomas B^{5,18} e a presença da doença avançada,^{13,15,18,20,23} características que podem ser explicadas pela dificuldade ou atrasos do exame diagnóstico, demora nos encaminhamentos das unidades de saúde ao hospital de referência e o início do tratamento como demonstrado por Jaime-Pérez *et al.*²⁰ no qual as diferenças sociais e econômicas podem explicar as características da doença. Além disso, segundo Giesta *et al.*,⁵ a presença de sintomas B pode estar relacionado a um pior prognóstico e Glimelius *et al.*¹⁰ o estágio avançado da doença foi associado a um pior prognóstico.

O tempo da doença demonstrou que a maior parte dos pacientes apresentaram o tempo do diagnóstico menor ou igual a 1 ano. Os estudos de Biasoli *et al.*¹⁵ e Gaiolla²⁴ argumentam que em países em desenvolvimento os pacientes podem ter dificuldade no acesso aos serviços públicos de saúde, fato que pode contribuir na demora da identificação e no diagnóstico, o que aumenta o número de LH em estágio avançado. Neste contexto, melhorar o acesso dos pacientes ao sistema de saúde é de fundamental importância para o diagnóstico precoce e tratamento adequado no LH.²⁰

A primeira linha de tratamento foi com o protocolo ABVD.^{16,23} Nesse trabalho, a RC ao tratamento com ABVD foi de 62,74%, achado semelhante encontrado por Massoud *et al.*¹⁶ no oriente médio, com utilização do esquema ABVD onde a RC foi de 69,5%. Quando a RC do estudo foi comparada as de outras regiões do país, a porcentagem foi menor como demonstrado por Lopes *et al.*¹⁹ com taxa de RC de 91% e Biasoli *et al.*¹⁵ com 73% e de outros países por Glimelius *et al.*¹⁰ com 91% e Maddi *et al.*²³ com 88,7% em pacientes tratados com o protocolo ABVD. Entretanto, a taxa de resposta desse estudo foi superior ao apresentado por Jaime-Perez *et al.*,²⁰ no México, no qual apresentou RC de 57%.

As características estudadas foram semelhantes ao estudo multicêntrico de Biasoli *et al.*¹⁵ sobre pacientes com LH no Brasil, que teve como finalidade apresentar as características clínicas dos pacientes. Estes demonstraram predominância do sexo masculino, estadiamento da doença avançado, presença de sintomas B, tipo histológico esclerose nodular, sua maioria em tratamento com ABVD e nível de RC em 73% dos pacientes.

Podemos verificar que as instituições do sul e sudeste, regiões mais desenvolvidas, e os países desenvolvidos apresentaram uma taxa de resposta completa maior.^{15,20}

Os países da Europa utilizam tanto o ABVD como o BEACOPP escalonado como terapia padrão de tratamento no LH.¹³ O BEACOPP não demonstrou superioridade na SG.²⁵⁻²⁶ Além da alta taxa de resposta que explica a utilização do protocolo ABVD, a preferência pelo esquema pode estar relacionada a fatores tais como menor risco de toxicidade, baixa frequência de internações por complicações ao tratamento, e do fato de que todos os medicamentos são administrados por via intravenosa, o que reduz a não adesão do paciente.¹⁵

No estudo, 12,42% pacientes foram a óbito por não responderem ao tratamento, no qual a doença progrediu ocasionando complicações, e apenas dois pacientes em RC, por motivos não relacionados ao LH. Ou seja, a principal causa de óbito foi a doença em atividade.²⁷

O tratamento do LHc no estágio avançado apresenta um desafio no manejo clínico da doença, no qual existem grupos de pacientes que necessitam de novas abordagens terapêuticas, como os que são refratários aos tratamentos, os que não apresentam remissão completa após o TCTH e aqueles grupos de pacientes que não toleram terapia com altas doses devido à idade avançada e comorbidades.²⁸

Os preditores associados a mortalidade, como a idade, radioterapia, resposta ao tratamento e tempo de diagnóstico, foram semelhantes ao demonstrar que a idade avançada no diagnóstico é um fator associado a maior mortalidade, porém, diferente quando os fatores prognósticos foram o IPS alto, envolvimento da medula óssea e doença volumosa, que resultaram em alta taxa de mortalidade.¹⁰

Em relação a SG dos pacientes, o tempo de sobrevivência em 5 anos foi de 89,28% no sexo masculino. A SG de pacientes descritas por Glimelius *et al.*¹⁰ foi de 94% e por Lopes *et al.*,¹⁹ na região sudeste do Brasil, a SG foi maior que 90% em 5 anos. Outros estudos demonstraram que a SG com grupo que realizou o tratamento com o protocolo ABVD pode variar de 81,5% a 93%,^{10,16,19-20} diferente do relatado por Pitombeira,¹⁷ o qual demonstrou que a SG em 5 anos foi de 35,1% para os pacientes, com diferentes tratamentos daquela década, o que pode ser explicado pela evolução dos tratamentos ao longo dos anos.

A SG favorável foi demonstrada em pacientes mais jovens (≤ 45 anos) no qual apresentaram características para uma melhor sobrevida corroborando com Gerber *et al.*²⁹ o que fornece evidências de que a idade pode funcionar como variável de prognóstico. A curva de sobrevida e sua associação na faixa etária >45 anos apresentou diferenças significativas, demonstrando uma menor SG nos pacientes com idade avançada,^{10,18,21,27,30} o qual demonstra que a idade avançada pode ser um fator prognóstico ruim e contribuir na diminuição da SG.

O LHc em pacientes com idade avançada, apresenta fatores prognósticos desfavoráveis relacionados a uma menor

tolerância a quimioterapia e com maior toxicidade que podem ocasionar a redução da dose, comprometendo o tratamento e a sobrevida, tornando-a menor. São necessários estudos nesta faixa de idade para melhoria do tratamento deste grupo.^{10,18,21,27,30}

A sobrevida parece ter melhorado nos últimos anos nos países desenvolvidos, o que pode ser explicado pela implementação de novas tecnologias de diagnóstico e de acompanhamento clínico, assim como o desenvolvimento e aprovação de novas drogas.^{10,16,30}

CONCLUSÃO

O perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico no serviço apresentou predominância

do sexo masculino, com idade menor ou igual a 45 anos e subtipo histológico esclerose nodular da doença. Os fatores associados a proteção ao óbito foram a idade menor ou igual a 45 anos, utilização da radioterapia e a resposta completa ao tratamento. A melhor sobrevida global foi associada a idade menor ou igual a 45 anos, utilização da radioterapia, resposta completa ao tratamento e tempo de diagnóstico menor ou igual a 1 ano.

O estudo demonstrou as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com LHc em tratamento em uma instituição de referência no país, contribuindo assim na melhoria do conhecimento sobre as características clínicas e prognósticas atuais e no estabelecimento da associação das variáveis com a mortalidade e fatores que tiveram influência na sobrevida global.

REFERÊNCIAS

- Huh J. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. *Korean J Hematol.* 2012;47(2):92-104.
- Batlevi CL, Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology.* 2013; 1: 394-99.
- Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, et al. Hodgkin lymphoma, version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(6):755-81.
- Diehl V, Thomas RK, RE D. Part II: Hodgkin's lymphoma - diagnosis and treatment. *Lancet Oncol.* 2004;5(1):19-26.
- Giesta RP, Rocha FD Filho, Ferreira VD, Quixadá AT, Heukelbach J, Giesta M. Influência do CD 20 na refratariedade do linfoma de Hodgkin clássico ao tratamento inicial com o esquema ABVD, no Ceará, Brasil. *J Bras Patol Med Lab.* 2009;45(3):247-52.
- Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012;87(12):1096-1103.
- Swerdlow S, Campo E, Pileri S, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood Adv.* 2016;127(20):2375-90.
- Xavier FD, Ferreira FS, Abreu CE, Bonifácio LA. Linfomas de Hodgkin. In: Santos M, Editor. *Diretrizes oncológicas.* 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019. p. 405-51.
- Bröckelmann PJ, McMullen S, Wilson JB, Muller K, Goring S, Stamatoullas A, et al. Patient and physician preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma in Germany, France and the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2018;184(2):202-14.
- Glimelius I, Ekberg S, Jerkeman M, Chang E, Björkholm M, Andersson T, et al. Long-term survival in young and middle-aged Hodgkin lymphoma patients in Sweden 1992-2009-trends in cure proportions by clinical characteristics. *Am J Hematol.* 2015;90(12):1128-34.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz L, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;20(27):3059-68.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019 [acesso em: 10 jan 20]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
- Kwan A, Chadwick N, Hancock B. Improving survival of patients with hodgkin lymphoma over 4 decades: experience of the British National Lymphoma Investigation (BNLI) with 6834 patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(2):108-19.
- Shahid R, Gulzar R, Avesi L, Hassan S, Danish F, Mirza T. Immunohistochemical profile of hodgkin and non-hodgkin lymphoma. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 2016;26(2):103-7.
- Biasoli I, Castro N, Delamain M, Silveira T, Farley J, Simões PB, et al. Lower socioeconomic status is independently associated with shorter survival in hodgkin lymphoma patients - an analysis from the Brazilian Hodgkin Lymphoma Registry. *Int J Cancer.* 2017;142(5):883-90.
- Massoud M, Kerbage F, Nehme J, Sakr R, Rached L, Zeghondy J, et al. Survival pattern of hodgkin lymphoma patients in the last 25 years in Lebanon. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17:88-91.
- Pitombeira MS. Doença de hodgkin. Análise de uma experiência [Tese]. Fortaleza. Universidade Federal do Ceará; 1980.
- Shafi RG, Al-Mansour MM, Kanfar S, Al Hashmi H, Alsaeed A, Al-Foheidi M, et al. Hodgkin lymphoma outcome: a retrospective study from 3 tertiary centers in Saudi Arabia. *Oncol Res Treat.* 2017;40(5):288-92.
- Lopes GC, Moreira WB, Soares AN. Avaliação dos resultados do tratamento de pacientes portadores de linfoma de hodgkin com esquema ABVD em primeira linha. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica.* 2018;8(29):112-20.
- Jaime-Pérez JC, Gamboa-Alonso CM, Padilla-Medina JR, Jiménez-Castillo RA, Olguín-Ramírez LA, Gutiérrez-Aguirre CH, 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 Hematol Hemoter.* 2017;39(4):325-30.

21. Sjöberg J, Halthur C, Kristinsson SY, Landgren O, Nygell UA, Dickman PW, et al. Progress in hodgkin lymphoma: a population-based study on patients diagnosed in Sweden from 1973-2009. *Blood.* 2011;119(4):990-6.

22. Beco MP. Estudo do microambiente tumoral e da infecção pelo EBV no linfoma de hodgkin clássico no Nordeste e Sudeste brasileiro [Tese]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2019.

23. Maddi R, Linga V, Iyer K, Chowdary JS, Gundeti S, Digumarti R, et al. Clinical profile and outcome of adult hodgkin lymphoma: experience from a tertiary care institution. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2015;36(4):255-60.

24. Gaiolla, RD. Hodgkin's lymphoma in developing countries: can we go further? *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2017;39(4):299-300.

25. Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated

BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(5):1-107.

26. Crombie JL, Lacasce, AS. Current considerations in AYA hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology.* 2018; 184(1): 72-81.

27. Böll B, Görden H. The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. *Br J Haematol.* 2018;184(1):82-92.

28. Lim SH, Johnson P. Optimizing therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131(15):1679-88.

29. Gerber NK, Atoria CL, Elkin EB, Yahalom J. Characteristics and outcomes of patients with nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma versus those with classical hodgkin lymphoma: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol.* 2015;92(1):76-83.

30. Pulte D, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleccek B, Katalinic A, et al. Improved population level survival in younger hodgkin lymphoma patients in Germany in the early 21st century. *Br J Haematol.* 2014;164(6):851-7.

Como citar:

Mesquita JL, Rosales YM, Pitombeira MS, Quixadá AT, Souza JH, Duarte FB, et al. Linfoma de Hodgkin clássico: perfil de duas décadas em hospital de referência de uma cidade do nordeste do Brasil. *Rev Med UFC.* 2022;62(1):1-10.