



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**  
**DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**JULIENE LIMA MESQUITA**

**LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO: PERFIL DE DUAS DÉCADAS DE UM  
SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM FORTALEZA-CEARÁ**

**FORTALEZA, CE**

**2020**

JULIENE LIMA MESQUITA

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO: PERFIL DE DUAS DÉCADAS DE UM SERVIÇO  
DE REFERÊNCIA EM FORTALEZA-CEARÁ

Dissertação apresentada a Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção de título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes

Co-Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marta Maria de França Fonteles

FORTALEZA, CE

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- M544l Mesquita, Juliene Lima.  
LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO: PERFIL DE DUAS DÉCADAS DE UM SERVIÇO DE  
REFERÊNCIA EM FORTALEZA-CEARÁ / Juliene Lima Mesquita. – 2020.  
84 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e  
Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Fortaleza, 2020.

Orientação: Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes .

Coorientação: Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles.

1. Linfoma de Hodgkin. 2. Análise de sobrevivência. 3. Características da população. 4. Tratamento. I. Título.

CDD 610.73

---

JULIENE LIMA MESQUITA

**LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO: PERFIL DE DUAS DÉCADAS DE UM  
SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM FORTALEZA-CEARÁ**

Dissertação apresentada a Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção de título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Dr<sup>a</sup>. Maria do Patrocínio Ferreira Grangeiro Beco  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Fernando Barroso Duarte  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por estar presente em todos os momentos da minha vida, ajudando-me a superar todos os obstáculos.

Aos meus pais Raimundo Soares Mesquita e Maria Eliene Maia Lima por tudo que fizeram por mim até chegar aqui, e ao meu irmão Valter Lima Mesquita.

A Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes e a Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles pelas valiosas orientações prestadas para execução da dissertação.

Ao Prof. Dr. Fernando Barroso Duarte, Profa. Dra. Maria Helena da Silva Pitombeira e Maria do Patrocínio Beco nos assuntos relacionados a hematologia.

As médicas hematologistas Dra. Acy Telles, Dra. Jacqueline Holanda e Dra. Clara pelo excelente atendimento prestado no ambulatório de Linfoma de Hodgkin.

Aos integrantes do Laboratório de Pesquisa em Hemoglobinopatias e Genética das Doenças Hematológicas (LPHGDH -UFC) pela colaboração na pesquisa.

As amigas Dra. Yhasmine Delles e Yensy Mariana companheiras do Programa de Pós-Graduação na Ciências Farmacêuticas (PPGCF).

A Anna Thawany pela qualidade das análises estatísticas e esclarecimentos das dúvidas.

Aos funcionários da Patologia, Morfologia, HUWC e HEMOCE pela ajuda na coleta de dados nos prontuários e materiais necessários para pesquisa.

A Fundação Cearense de apoio ao desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pelo apoio financeiro.

A todos que me ajudaram nesta jornada e que torceram muito por mim. Obrigada!

## RESUMO

O Linfoma de Hodgkin Clássico (LHc), tipo de câncer que se origina nos linfonodos, surge quando um linfócito se transforma em uma célula maligna que cresce de forma descontrolada e acomete as cadeias linfonodais. O estágio do LHc pode variar do I ao IV de acordo com a extensão da doença. As formas de tratamento do LHc dependem do estadiamento da doença, podendo ser através da quimioterapia (QT), radioterapia (RT) e/ou transplante de células tronco hematopoieticas (TCTH). O objetivo do estudo foi descrever as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes submetidos ao tratamento com o protocolo ABVD associando-os a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE). Estudo descritivo e retrospectivo dos pacientes diagnosticados com LHc, atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) no período de 2000 a 2018 que realizaram o tratamento com o protocolo ABVD. Os pacientes foram agrupados em décadas de 2000 a 2009 e de 2010 a 2018, e em pacientes com e sem exame de imunohistoquímica. O teste qui-quadrado foi realizado para estabelecer a associação entre as variáveis de mortalidade e recidiva por meio da análise univariada. Posteriormente uma análise multivariada dos preditores através da regressão logística binária. A sobrevivência foi determinada usando o método Kaplan-Meier teste Log-Rank. Foram incluídos no estudo um total de 314 pacientes no grupo de pacientes de 2000 a 2018. A faixa etária com maior incidência da doença foi a menor e/ou igual de 45 anos 278 (88,54%), com maioria do sexo masculino 159 (50,5%), subtipo histológico EN com 234 (74,52%), presença de sintomas B em 230 (73,25%), tratamento de primeira linha com 6 ciclos de ABVD em 145 (45,8%), a RT foi utilizada em 133 (42,2%) e resposta completa em 197(62,74). Quando distribuídos por décadas, de 2000 a 2009 e 2010 a 2018, observou-se semelhanças na média de idade dos pacientes, com predominância da faixa etária menor de 45 anos, procedência urbana, estadiamento II, presença de sintomas B, estadiamento avançado e subtipo esclerose nodular. No grupo do total de pacientes, na análise bivariada foram fatores preditivos de mortalidade, a idade superior a 45 anos ( $p=0,0273$ ), estadiamento clínico IIIB e IVB ( $p=0,0064$ ), o uso da radioterapia ( $p<0,0011$ ) e a resposta completa ( $p=0,0001$ ) apresentaram significância. A análise multivariada confirmou que a idade maior de 45 anos ( $p=0,02$ ) apresentou maior chance de óbito. Enquanto a resposta completa ( $p=0,000$ ) e o uso da radioterapia ( $p=0,008$ ) foram fatores de proteção ao óbito. Na análise univariada dos preditores de recidiva o tratamento sem radioterapia ( $p=0,0080$ ) e tempo maior de 1 ano para o diagnóstico ( $p=0,0040$ ) apresentaram maior chance de recidiva enquanto a resposta completa ( $p<0,0001$ ) apresentou menor associação com a recidiva. Na multivariada, os pacientes sem resposta a terapia ( $p=0,001$ ), terapia com ABVD sem RT ( $p=0,009$ ) e tempo do diagnóstico maior de 1 ano ( $p=0,012$ ) apresentaram maior chance de recidiva. As variáveis que influenciaram a SG estão relacionadas a idade menor de 45 anos ( $p=0,0252$ ), utilização da RT ( $p=0,0002$ ), resposta ao tratamento completa ( $p<0,0001$ ) e tempo menor igual a 1 ano do diagnóstico ( $p<0,0001$ ) tiveram uma maior SG. Em relação a SLE, o tempo maior a 1 ano do diagnóstico ( $p=0,0106$ ) influenciou de maneira negativa. O estudo demonstrou prevalência do sexo masculino, com idade igual e/ou inferior a 45 anos, subtipo EN, estadiamento avançado, presença de sintomas B e que apresentaram resposta completa ao ABVD. Os fatores que influenciaram no maior óbito foram a idade superior a 45 anos, o tratamento sem uso da RT, a não resposta a terapia e o tempo do diagnóstico maior de 1 ano. Os fatores que influenciaram na maior recidiva foram o tratamento sem RT e o tempo de diagnóstico maior de 1 ano. Os preditores que influenciaram na diminuição da SG foram a idade maior de 45 anos, tratamento sem uso da RT, não resposta ao tratamento e tempo do diagnóstico maior de 1 ano.

**Palavras-chave:** Linfoma de Hodgkin, Análise de sobrevida, Características da população, Tratamento,

## ABSTRACT

Classical Hodgkin's lymphoma (CHL), a type of cancer that originates in lymph nodes, arises when a lymphocyte turns into an uncontrolled malignant cell that affects the lymph node chains. The stage of CLH may vary from I to IV according to the extent of the disease. The ways of treating CHL depend on the stage of the disease, which may be through chemotherapy (CT), radiotherapy (RT) and / or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The aim of the study was to describe the epidemiological and clinical characteristics of patients undergoing treatment with the ABVD protocol associating them with overall survival (OS) and event free survival (EFS). Descriptive and retrospective study of patients diagnosed with CHL seen at the Walter Cantídio University Hospital (HUWC) from 2000 to 2018 who underwent ABVD treatment. Patients were grouped in decades from 2000 to 2009 and from 2010 to 2018, and into patients with and without immunohistochemically examination. Chi-square test was performed to establish the association between mortality and relapse variables through univariate analysis. Subsequently a multivariate analysis of predictors through binary logistic regression. Survival was determined using the Kaplan-Meier Log-Rank test method. A total of 314 patients were included in the study group from 2000 to 2018. The age group with the highest incidence of the disease was the less and/or equal of 45 years 278 (88.54%), with a majority of males 159 (50.5%), NE histological subtype with 234 (74.52%), presence of B symptoms in 230 (73.25%), first-line treatment with 6 cycles of ABVD in 145 (45.8%), RT treatment was used in 133 (42.2%) and complete response in 197 (62.74). When distributed over decades, from 2000 to 2009 and 2010 to 2018, similarities were observed in the mean age of patients, with a predominance of the age group younger than 45 years, urban origin, stage II, presence of symptoms B, advanced stage and subtype nodular sclerosis. In the total patient group, bivariate analysis were predictive factors for mortality, age over 45 years ( $p = 0.0273$ ), clinical staging IIIB and IVB ( $p = 0.0064$ ), use of radiotherapy ( $p < 0.0011$ ) and the complete answer ( $p = 0.0001$ ) were significant. Multivariate analysis confirmed that the age greater than 45 years ( $p = 0.02$ ) had a higher chance of death. While the complete response ( $p = 0.000$ ) and the use of radiotherapy ( $p = 0.008$ ) were protective factors for death. In the univariate analysis of relapse predictors, treatment without radiotherapy ( $p = 0.0080$ ) and time longer than 1 year for diagnosis ( $p = 0.0040$ ) had a higher chance of recurrence while complete response ( $p < 0.0001$ ) presented less association with relapse. In the multivariate, patients without response to therapy ( $p = 0.001$ ), ABVD therapy without RT ( $p = 0.009$ ) and time of diagnosis greater than 1 year ( $p = 0.012$ ) had a higher chance of relapse. The variables that influenced OS were related to age below 45 years ( $p = 0.0252$ ), use of RT ( $p = 0.0002$ ), response to complete treatment ( $p < 0.0001$ ) and time less than 1 year of diagnosis ( $p < 0.0001$ ) had a higher OS. Regarding EFS, the time greater than 1 year after diagnosis ( $p = 0.0106$ ) had a negative influence. The study showed a prevalence of males, aged 45 and under, with subtype NE, advanced stage, presence of symptoms B and presented complete response to ABVD. The factors that influenced the highest death were age over 45 years, treatment without the use of RT, non-response to therapy and diagnosis time greater than 1 year. The factors that influenced the highest recurrence were treatment without RT and the diagnosis time greater than 1 year. Predictors that influenced the decrease in OS were older than 45 years, treatment without RT, non-response to treatment and diagnosis time greater than 1 year.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma, Survival Analysis, Population Characteristics, Treatment,

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABVD	Doxorrubicina, Bleomicina, Vimblastina, Dacarbazina
BEACOPP	Bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, procarbazona e prednisona
BV	Brentuximabe Vedotin
CM	Celularidade mista
DHAP	Cisplatina, citarabina e dexametasona
DL	Depleção linfocitária
EBV	Vírus Epstein-Barr
ESHAP	Etoposídeo, metilprednisona, cisplatina, citarabina
EFRT	Radioterapia de campo estendido
EN	Esclerose nodular
GVD	Gencitabina, Vinorelbina, doxorrubicina lipossomal.
GVHD	Doença do enxerto contra o hospedeiro
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	Vírus T-linfotrófico humano
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
ICE	Ifosfamida, carboplatina e etoposídeo
IFRT	Radioterapia de campo reduzido
IHC	Imunohistoquímica
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPS	Índice de Prognóstico Internacional
LDH	Lactato Desidrogenase
LH	Linfoma de Hodgkin
LHc	Linfoma de Hodgkin Clássico
LHNPL	Linfoma Nodular com Predominância Linfocitária
MOPP	Mecloretamina, vincristina, procarbazona e prednisona
mAb	Anticorpo monoclonal
NR	Não resposta
OMS	Organização Mundial da Saúde
PD	Progressão de doença
PD-1	Proteína morte programada
PD-L1	Ligando da proteína da morte programada
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
QT	Quimioterapia
RL	Rico em linfócitos
RS	Reed-Sternberg
RT	Radioterapia
RC	Resposta Completa
RP	Resposta Parcial
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida Livre de Doença
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
STANFORD V	Doxorrubicina, bleomicina, vimblastina, mecloretamina, etoposídeo e Prednisona
TC	Tomografia computadorizada
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
TCTHA	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas Autólogo
VHS	Velocidade de Hemossedimentação



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1: Classificação do Linfoma de Hodgkin segundo OMS.....	16
Quadro 2: Estadiamento de Ann Arbor modificado por Cotswolds.....	18
Quadro 3: <i>Internacional Prognostic Score (IPS)</i> .....	19
Figura 1: Algoritmo de tratamento do Linfoma de Hodgkin.....	20
Figura 2: Algoritmo de tratamento do LH refratário ou recidivado.....	21
Quadro 4: Critérios de <i>Lugano</i> para avaliação da resposta ao tratamento no linfoma.....	22
Figura 3: Fluxograma de coleta de dados.....	28
Figura 4: Curvas de Sobrevida Global de 2000 a 2018.....	55
Figura 5: Curvas de Sobrevida Livre de Eventos de 2000 a 2018.....	56
Figura 6: Curvas de Sobrevida Global de 2000 a 2009.....	60
Figura 7: Curvas de Sobrevida Livre de Eventos de 2000 a 2009.....	61
Figura 8: Curvas de Sobrevida Global de 2010 a 2018.....	62
Figura 9: Curvas de Sobrevida Livre de Eventos de 2010 a 2018.....	63
Figura 10: Curvas de Sobrevida Global com imunohistoquímica .....	65
Figura 11: Curvas de Sobrevida Livre de Eventos com imunohistoquímica.....	66
Figura 12: Curvas de Sobrevida Global sem imunohistoquímica.....	67
Figura 13: Curvas de Sobrevida Livre de Eventos sem imunohistoquímica .....	68

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com LHc no HUWC distribuídas por décadas.....	32
Tabela 2. Características clínicas e de tratamento dos pacientes com LHc no HUWC distribuídas por décadas.....	33
Tabela 3: Preditores de mortalidade nos pacientes com LHc de 2000 a 2018 .....	38
Tabela 4: Preditores de recidiva nos pacientes com LHc de 2000 a 2018.....	40
Tabela 5: Preditores de mortalidade nos pacientes com LHc de 2000 a 2009.....	44
Tabela 6: Preditores de recidiva nos pacientes com LHc de 2000 a 2009.....	45
Tabela 7: Preditores de mortalidade nos pacientes com LHc de 2010 a 2018.....	46
Tabela 8: Preditores de recidiva nos pacientes com LHc de 2010 a 2018.....	47
Tabela 9: Preditores de mortalidade nos pacientes com Imunohistoquímica.....	50
Tabela 10: Preditores de recidiva nos pacientes com Imunohistoquímica.....	51
Tabela 11: Preditores de mortalidade nos pacientes sem Imunohistoquímica.....	52
Tabela 12: Preditores de recidiva nos pacientes sem Imunohistoquímica.....	53

## SUMÁRIO

<b>1.INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>1.1 História Do Linfoma De Hodgkin</b> .....	13
<b>1.2 Epidemiologia Mundial</b> .....	14
<b>1.3 Fisiopatologia Do Linfoma De Hodgkin</b> .....	15
<b>1.4 Características Clínicas</b> .....	16
<b>1.5 Classificação Do Linfoma De Hodgkin</b> .....	17
<b>1.6 Diagnóstico</b> .....	19
<b>1.7 Tratamentos</b> .....	21
<b>1.8 Transplante De Celulas Tronco Hematopoiéticas</b> .....	25
<b>1.9 Novas Terapias</b> .....	26
<b>3.OBJETIVOS</b> .....	27
<b>3.1 Objetivo Geral</b> .....	27
<b>4.2 Objetivos Específicos</b> .....	27
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	28
<b>4.1 Tipo De Estudo</b> .....	28
<b>5.3 Seleção Da Amostra</b> .....	29
<b>5.3.1 Critérios De Inclusão:</b> .....	29
<b>5.3.2 Critérios De Exclusão</b> .....	29
<b>5.4 Coleta De Dados</b> .....	29
<b>5.5 Análise De Dados</b> .....	30
<b>5.6 Aspectos Éticos</b> .....	31
<b>6. RESULTADOS</b> .....	32
<b>7. DISCUSSÃO</b> .....	59
<b>8. CONCLUSÃO</b> .....	76
<b>9. REFERÊNCIAS</b> .....	77
<b>10. Anexo 1: Parecer Consubstanciado do CEP</b> .....	81

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer representa um problema de saúde pública que demanda intervenções prioritárias nas políticas de prevenção, assim como no diagnóstico e tratamento. Nas últimas décadas, os avanços nas pesquisas de exames diagnósticos e tratamentos mais específicos, aumentaram as taxas de cura e sobrevida, bem como melhoraram as condições de saúde e qualidade de vida dos pacientes (INCA, 2018).

Os linfomas, neoplasias malignas do sistema linfo-hematopoiético, 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) (HUH, 2012). O Linfoma de Hodgkin (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 (BATLEVI; YOUNES, 2013).

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) (NCCN, 2017). 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. Até o final dos anos 50, a doença apresentava uma evolução grave e letal, porém com o desenvolvimento das terapias atualmente a doença apresenta alta taxa de cura, cerca de 70-80%, porém 20-30% apresentam refratariedade ao tratamento ou recidiva da doença, o que muitas vezes possui um difícil manejo (PITOMBEIRA, 1980; DIEHL *et al.*, 2004).

Nesse contexto, o LHc continua a estimular novas pesquisas sobre as características clínicas, tratamentos e suas mudanças ao longo dos anos, no qual considera importante analisar variáveis que podem influenciar na resposta ao tratamento e no prognóstico (GLIMELIUS *et al.*, 2015).

## 1.1 HISTÓRIA DO LINFOMA DE HODGKIN

Historicamente o linfoma de Hodgkin foi referido pela primeira vez pelo médico Thomas Hodgkin no ano de 1832, quando descreveu as características clínicas e patológicas de sete pacientes foram a obito com sintomas de febre, emagrecimento acentuado, comprometimento nos linfonodos e baço que apresentaram quadro clínico e histológico peculiares descrito em seu trabalho intitulado “*On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen*” (HODGKIN, 1832; GELLER; TAYLOR, 2013).

Em seguida, no ano de 1865, Samuel Wilks, relatou alguns casos com as características semelhantes descritas por Hodgkin, com aumento dos gânglios e baço, e designou como uma nova classe de Doença de Hodgkin. Posteriormente em 1898, o pesquisador patologista Carl Sternberg seguida por Dorothy Reed em 1902, descreveram a presença de uma célula grande e binucleada, conhecida como as células de Reed-Sternberg (RS), observadas nos tecidos de pacientes acometidos pela doença. Dentre os tratamentos a radioterapia foi utilizada como tratamento em 1902, por Pusey e a quimioterapia por De Vitta em 1963 levando de 20 a 80% de taxas de remissão (GELLER; TAYLOR, 2013).

As células de RS são o elemento neoplásico de todas as formas do LHc e atualmente são essenciais para diagnóstico histopatológico, porém não patognômico. As células de RS, apresenta-se tipicamente volumosa e binucleada. As vezes com vários nucléolos eosinofílicos, com citoplasma abundante e basófilo (GIESTA *et al.*, 2009). Atualmente um diagnóstico mais preciso e uma combinação de terapias com cirurgia, poliquimioterapia, radioterapia e/ou transplante de células tronco hematopoiéticas são utilizadas no tratamento do LH, possibilitando altas taxas de cura e promovendo melhores porcentagens de remissão ao longo das últimas décadas (NCCN, 2017).

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL

Segundo a Agencia Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde (OMS), o número estimado de novos casos em 2018, de ambos os sexos e todas as idades no continente europeu foi de 19.193, na América do Norte de 10.178 e na América Latina de 10.685 (IARC, 2017). Segundo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) em 2019, estima-se que haverá 8.110 novos casos de linfoma de Hodgkin, equivalente a 0,5% todos os novos casos de câncer nos Estados Unidos e cerca de 1.000 pessoas morrerão desta doença correspondendo 0,2% de todas as mortes por câncer (NCI, 2019).

Os estudos epidemiológicos com dados do número de novos casos, óbitos e sobrevivência ao longo do tempo podem auxiliar os pesquisadores a entender a progressão da doença. Além disso, as taxas de novos casos de LH vêm caindo, em torno de 1,8% ao ano nos últimos 10 anos e de mortalidade em média 4,0% a cada ano. O percentual de sobrevivência em 5 anos correspondeu a 86,6% dos pacientes de 2009 a 2015 (NCI, 2019).

No Sistema Europeu de Informação sobre Câncer (ECIS) em 2018 a incidência estimada foi de 2,7 de indivíduos de ambos os sexos e todas as idades por 100.000 habitantes. Enquanto que a taxa de mortalidade foi de 0,5 a cada 100.000. A média europeia de sobrevida em cinco anos para sexo masculino com linfoma de Hodgkin foi de 80% e feminino foi de 82%, e pode variar dependendo do país (ECIS, 2019).

No Brasil os dados estimam-se 2.470 casos novos deste linfoma, sendo 1.480 no sexo masculino (1,46/100.000 habitantes) e 1.050 no feminino (0,93/100.000 habitantes) cada ano do biênio 2018-2019 e segundo os dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) em 2016, ano mais atualizado, a doença resultou na morte de 555 indivíduos (312 do sexo masculino e 243 do feminino) (INCA, 2018).

No estado do Ceará, as estimativas do ano de 2018 no número de casos novos de câncer, de ambos os sexos apresentou incidência de 1,68 do sexo masculino e 0,77 do sexo feminino por 100 mil habitantes. A doença acomete em maior número o sexo masculino, e pode ocorrer em qualquer faixa etária, porém é mais frequente entre adolescentes, adultos jovens (15 a 29 anos), adultos (30 a 39 anos) e entre adultos mais velhos (maiores de 75 anos) (INCA, 2018).

### 1.3 FISIOPATOLOGIA DO LINFOMA DE HODGKIN

A etiopatogenia do LH, durante muitos anos, apresentou-se controversa, com duas visões uma de natureza inflamatória e outra neoplásica. A inflamatória apoia-se em elementos clínicos e laboratoriais que favoreciam essa hipótese, assim como a histologia demonstrou um polimorfismo celular com granuloma inflamatório e fibrose. Em compensação, os aspectos neoplásicos são incontestáveis sobre as características da doença, como a extensão progressiva, não resposta a tratamento convencionais e alterações anatômicas de malignidade. Além disso a função da genética e ação de agentes físicos e químicos tem sido amplamente estudado até os dias de hoje (PITOMBEIRA, 1980).

As células tumorais no LHc são caracterizadas pela presença das células de RS. Estas apresentam rearranjos de genes das imunoglobulinas do paciente, comprovando assim sua origem clonal das células B, no entanto, apresentam perdas na expressão fenotípicas específicas destas células, expressando assim marcadores modificados (SCHMITZ *et al.* 2009; FARRELL; JARRETT 2011; BECO, 2019). O LHc apresenta cerca de 1% de células neoplásicas que são responsáveis pelo aumento do volume do linfonodo, no qual as outras células do seu microambiente celular constituem-se de grande infiltrado de células inflamatórias como fibroblastos, eosinófilos, mastócitos, células B, plasmócitos e células T (SCHMITZ *et al.* 2009). As células inflamatórias, segundo os estudos, são essenciais para a sobrevivência da célula RS e do seu microambiente tumoral do LH (SCHMITZ *et al.* 2009; BECO, 2019).

Várias são vias de desregulação de sinalização celular do microambiente, estas promovem o aumento da proliferação celular, reduzir a apoptose e promove um ambiente celular favorável, através da libertação de múltiplas citocinas e quimiocinas, colaborando com a sobrevivência das células RS (POPPEMA, 2005). Dentre as múltiplas vias de desregulação da sinalização e fatores de transcrição, incluem por exemplo os receptores de tirosina quinase (SCHMITZ *et al.* 2009; BECO, 2019). Apesar dos avanços dos estudos nos últimos anos, muitas são as dúvidas sobre as células RS, porém sabe-se que atraem outras células que promovem um suporte para sua sobrevivência e escape do sistema imunológico (FARRELL; JARRETT 2011).

## 1.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Os estudos sobre os linfomas de Hodgkin clássico (LHc) nos últimos anos demonstraram que a doença corresponde a neoplasia com características particulares, dentre estes, os aspectos clínicos como a progressão por contiguidade e aspetos morfológicos, como a presença de intenso infiltrado inflamatório em associação as células neoplásicas. As investigações sobre o microambiente tumoral são amplamente desenvolvidas, com a finalidade de melhorar a compreensão da biologia e na elaboração de novos alvos terapêuticos (BECO, 2019).

Atualmente a classificação do LHc considera as características clínicas e morfológicas da doença, como a as diferenças na 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 (LARA-TORRES; ORTIZ-HIDALGO, 2009).

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. Pode surgir linfonodos indolores na região do tórax e da pelve ou no abdômen (GOBBI *et al.* 2013; ANSELL, 2015).

Dentre os sinais e sintomas mais comuns podem incluir: fadiga, febre, prurido, calafrios intermitentes, falta de apetite, sudorese noturna abundante, perda de peso sem motivo assim como tosse e dores no peito. A doença pode se disseminar para os gânglios próximos e posteriormente para o baço, fígado e medula óssea. (GOBBI *et al.* 2013; ANSELL, 2012).

Os sintomas B, são conhecidos quando o paciente refere sintomas sistêmicos, como a febre acima de 38°C, sudorese noturna, perda ponderal de 10% do peso, por mais de seis meses, mais frequentemente nos estágios avançados (ANSELL, 2012).



## 1.5 CLASSIFICAÇÃO DO LINFOMA DE HODGKIN

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) (Quadro 1). No grupo dos LHNPL, há o predomínio de linfócitos B benignos e a presença células gigantes diferentes das Reed-Sternberg. 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) (STEIN et al, 2017; ABRALE, 2018; INCA, 2018).

Quadro 1 - Classificação do Linfoma de Hodgkin (OMS 2008).

<p>Linfoma Hodgkin</p> <p>    Linfoma Hodgkin predominância linfocítica nodular (LHNPL)</p> <p>    Linfoma Hodgkin Clássico (LHc)</p>
<p>        Linfoma Hodgkin clássico esclerose nodular</p> <p>        Linfoma Hodgkin clássico rico em linfócitos</p> <p>        Linfoma Hodgkin clássico celularidade mista</p> <p>        Linfoma Hodgkin clássico depleção linfocítica</p>

Fonte: Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2008.

O Linfoma de Hodgkin Nodular de Predomínio Linfocítico (LHNPL) apresenta padrão morfológico nodular e em alguns casos também pode observar áreas difusas de crescimento. As células de RS apresentam característica imunofenotípica com positividade de CD45, CD20 e EMA (> 50%), PAX5 e BCL6 e negatividade de CD15 e CD30 (STEIN *et al.*, 2008; KUMMAR *et al.*, 2014)

No LHc, as células de Reed-Sternberg apresentam contornadas por um infiltrado inflamatório de linfócitos e neutrófilos, o qual apresentam a expressão de CD15 (75%-85%), CD30 (~100%), PAX5 (95%) e MUM1 e pela ausência de CD45, CD20 (~70%-80%), EMA e BCL6 (IARC, 2017). Portanto, as células RS do LHc na maioria das vezes expressam CD30, a expressão de CD15 ocorre em 75% a 85% dos casos e em geral não expressam CD45. A marcação do CD30 e CD15 é característica, exibindo um padrão de membrana. Em 30% a 40% dos casos, pode haver expressão de CD20, mas em geral em poucas células e com intensidade variável. Além disso, a maioria das células RS expressam o antígeno associado a proliferação nuclear, o Ki 67 (STEIN *et al.* 2017; BECO, 2019).

No linfoma de Hodgkin Clássico, o subtipo Esclerose Nodular, é o mais comum, com cerca de 75-80%, e acomete principalmente adultos jovens. O subtipo se caracteriza por atingir preferencialmente os gânglios cervicais, supraclaviculares e o mediastino (cerca de 80% dos casos), pouco associado ao EBV e de melhor prognóstico dentre os LHc (BECO, 2019). A característica imunofenotípica é a positividade para CD15 e CD30 e negativas para CD45 de marcadores de células B e T (KUMMAR *et al.*, 2014).

A Celularidade Mista, é o segundo subtipo mais comum do LHc, representando 20-30% dos casos. Essa variante é mais frequentemente associada à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e ao Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV). Atinge os grupos etários extremo, como jovens e idosos. Normalmente apresenta-se como doença avançada, sendo os sintomas B comuns. O imunofenótipo apresenta-se semelhante ao encontrado no subtipo esclerose nodular (KUMMAR *et al.*, 2014). Na histologia caracteriza-se por células de RS dispersas em um fundo inflamatório difuso, sem fibrose esclerosante nodular (BECO, 2019).

O Rico em Linfócitos é o subtipo incomum, representando cerca de 6% dos casos de LHc e acomete mais idosos, associado ao EBV em 40% dos casos. A presença de células RS positivas para CD15, CD30 e negativas para CD45 e CD20 (KUMMAR *et al.*, 2014). Apresenta células de RS dispersas em um fundo celular difuso, e com ausência de eosinófilos e neutrófilos (BECO, 2019).

Na Depleção Linfocitária é a apresentação morfológica menos comum do LHc, com menos de 5% dos casos. É encontrada em indivíduos idosos, nos infetados pelo HIV, e com uma associação elevada à infecção pelo EBV. A doença é geralmente sintomática, sendo de prognóstico o menos favorável em relação aos outros subtipos (KUMMAR *et al.*, 2014). Variedade histológica caracterizada por poucos linfócitos e histiocitos, e abundância de células reticulares atípicas com cromatina grosseira e nucléolos gigantes. São observadas áreas de necrose e fibrose difusa (PITOMBEIRA, 1980).

## 1.6 DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico, estadiamento e avaliação prognóstica são necessários diversos exames, principalmente a biópsia do linfonodo comprometido para avaliação morfológica e imunohistoquímica. Além disso também são solicitados exames laboratoriais como hemograma completo, função hepática e renal, velocidade de hemossedimentação (VHS), lactato desidrogenase (LDH) e albumina (GOBBI *et al.* 2013; EICHENAUER *et al.*, 2014).

Os exames de imagem, como tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdômen e pelve. Ao mesmo tempo que as sorologias para os vírus da Hepatite B e C, HIV, sífilis, HTLV e EBV são importantes (GOBBI *et al.* 2013; EICHENAUER *et al.*, 2014; XAVIER *et al.*, 2018).

A avaliação diagnóstica minuciosa da doença necessita de exames físicos, avaliação da *performance status*, presença ou não de sintomas B e análise da história familiar. A biópsia do linfonodo, no entanto a de medula óssea somente quando presente as citopenias. Os exames de imagem através do PET/TC, na indisponibilidade, solicitar TC de pescoço, tórax e abdome superior (ABRALE, 2017; INCA, 2017).

O estadiamento da doença é fundamental para a decisão da terapia. Apresenta variação de I, que envolve apenas uma região do linfonodo ao IV caracterizado por comprometimento extralinfonodal (ABRALE, 2017; INCA, 2017). O estadiamento fundamenta-se em *Ann Arbor* modificado por *Cotswolds* (Quadro 2) (CARBONE *et al.*, 1971; LISTER *et al.*, 1989).

Quadro 2: 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 $\geq 2$ regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma Obs.: Hilar esquerda e direita são duas áreas.
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; X = Bulky, 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

Fonte: CARBONE *et al.*, 1971; LISTER *et al.*, 1989; XAVIER *et al.*, 2018

A doença pode ser localizada, no caso de estádios I ou II, classificada em favorável ou desfavorável enquanto os pacientes com doença avançada, os estádios III ou IV, devem ser classificados conforme o *IPS – International Prognostic Score*. Segundo o Índice Prognóstico Internacional (IPS), os fatores desfavoráveis que representam uma doença avançada são descritos no quadro 3 (XAVIER et al., 2018).

A pontuação do IPS estima a Sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) do paciente em 5 anos (HASENCLEVER *et al.*, 1998). Cada pontuação estima-se uma redução na sobrevida por ano, com variação de 01 ponto com estimativa de SLP de 77% e SG de 90% até 05 a 07 pontos com SLP de 42% e SG de 56% (HASENCLEVER *et al.*, 1998).

Quadro 3: International Prognostic Score - IPS	Pontuação
Albumina menor que 4g/dL	01
Hemoglobina menor 10,5 g/dL	01
Sexo masculino	01
Doença em estágio IV	01
Idade maior ou igual a 45 anos	01
Leucocitose (leucócitos $\geq 15.000/\text{mm}^3$ )	01
Linfocitopenia (linfócitos $<600/\text{mm}^3$ ).	01

Fonte: HASENCLEVER *et al.*, 1998

## 1.7 TRATAMENTOS

Os fatores que determinam a escolha do tratamento dependem do tipo histológico do LH, estadiamento (inicial ou avançado), fatores prognósticos e sintomas apresentados pelos pacientes (ANSELL, 2012). O tratamento geralmente consiste em quimioterapia (QT), radioterapia (RT) ou associação de ambos, assim como em alguns casos o paciente realiza Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) do tipo autólogo.

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, procarbazina e prednisona) devido a redução das toxicidades cardiopulmonares e menores taxas de infertilidade e progressão para neoplasias hematológicas. Outras opções alternativas de protocolos são o BEACOPP (Bleomicina, Etoposídeo, Adriamicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina e Prednisona) e o STANFORD V (Doxorrubicina, Bleomicina, Vimblastina/Vincristina, Mecloretamina, Etoposide e Prednisona) (NCCN, 2017; BRÖCKELMANN *et al.*, 2018).

Na radioterapia (RT), as opções terapêuticas para o tratamento do LH são: a radioterapia de campo reduzido (IFRT) e a radioterapia de campo estendido (EFRT). Nos últimos anos, vários foram os 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 da quimioterapia e radioterapia melhorou o controle tumoral, bem como permitiu a redução do campo de RT e dos ciclos de QT ocasionando redução da toxicidades, efeitos colaterais e neoplasias secundárias. A incorporação da RT ao tratamento deve ser individualizada, verificando características do paciente e da doença (NOORDIJK *et al.*, 2006; XAVIER *et al.*, 2018).

Para o tratamento do estágio clínico IA e IIA com doença localizada e prognóstico favorável recomenda-se como terapia padrão de dois ou três ciclos de ABVD + RT. A terapia combinada de QT +RT permitiu redução de número de ciclos e apresenta superioridade às terapias isoladas. Uma alternativa é omitir a RT, e realizar de três a seis ciclos de AVBD, se contraindicado a RT ao paciente. Para avaliação da RC o PET/TC deve ser realizado com três meses após o término do tratamento. (NOORDIJK *et al.*, 2006; NCCN, 2017)

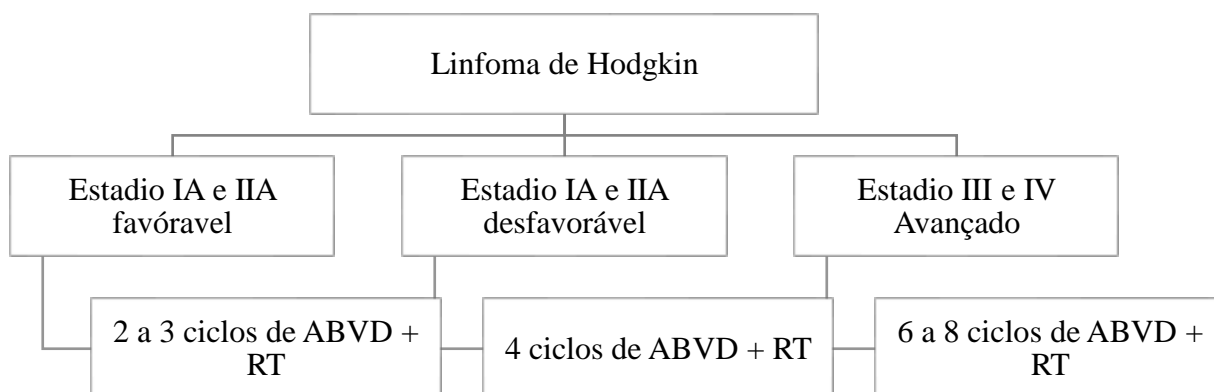
O tratamento do estágio IA e IIA localizado e desfavorável sem *bulky*, o tratamento padrão considera quatro ciclos de ABVD seguidos de RT. Caso seja contraindicado a RT, recomenda-se seis ciclos de ABVD.

Outras opções são consideradas como 2 ciclos de BEACOPP escalonado seguido de 2 ciclos ABVD associado ao RXT, protocolo Stanford V ou 2 ciclos de ABVD seguidos de 4 ciclos de AVD associada a radioterapia. Em pacientes com *bulky* a terapia é semelhante, mas RT não deve ser suprimida (XAVIER et al., 2018; NOORDIJK *et al.*, 2006; NCCN, 2017) (Figura 1).

No estágio clínico avançado III e IV (diagnosticado segundo IPS) o tratamento baseia-se na quimioterapia combinada com radioterapia, esta associação apresenta um papel importante na doença avançada. O esquema ABVD de seis até oito ciclos, é a terapia padrão para pacientes com LH avançado. Outras opções de terapia podem ser consideradas como o BEACOPP, BEACOPP escalonado associada ou não a RT, ou Stanford V por 12 semanas com RT (XAVIER *et al.*, 2018).

A incorporação da RT no esquema de tratamento deve ser individualizada, de acordo com o sexo e idade do paciente bem como a localização da doença e do campo a ser irradiado. Mesmo com essas alternativas, no Brasil, o esquema padrão de tratamento é o ABVD pois os medicamentos procarbazina do esquema BEACOPP e a mecloretamina do Stanford V estão indisponíveis no país (XAVIER *et al.*, 2018; NOORDIJK *et al.*, 2006; NCCN, 2017).

Figura 1: Algoritmo de tratamento do linfoma de Hodgkin



Fonte: XAVIER, *et al.*, 2018. Linfoma de Hodgkin Resumido e adaptado.

Nota: ABVD: doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina). RT: Radioterapia

O linfoma de Hodgkin apresenta grande probabilidade de cura, e se torna mais provável se for diagnosticada e tratada em seus estágios iniciais. São necessários acompanhamentos e avaliações periódicas por anos depois do tratamento para investigar sinais do câncer e quaisquer efeitos de longo prazo do tratamento (RASSIDAKIS *et al.*, 2002).

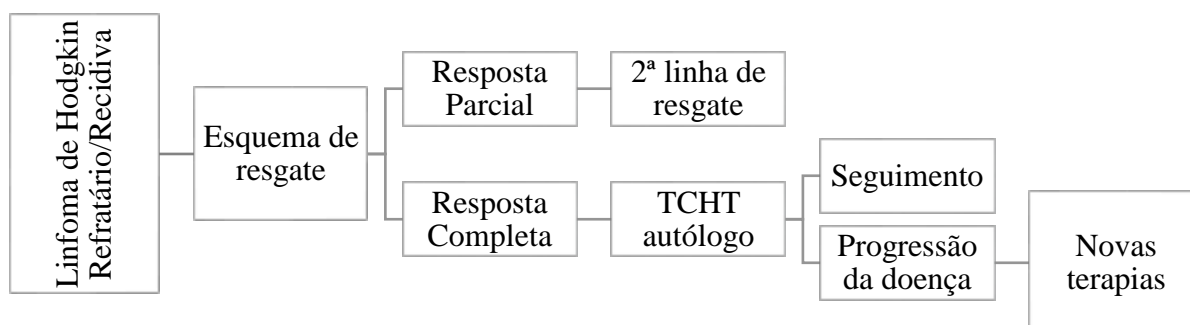
Embora o LH apresente uma alta taxa de cura com o tratamento de 1ª linha, cerca de 10 a 15% são refratários a terapia inicial e cerca de 15 a 30% irão apresentar recidivas após Resposta Completa (RC). Na progressão e na recidiva da doença torna-se necessário uma nova biopsia para verificar a ocorrência de mudança histológica e o novo estadiamento, por *Ann Arbor*, para indicar o tratamento mais adequado (XAVIER *et al.*, 2018)

No tratamento do LH refratário ou recidivado, a terapia padrão combina esquema de resgate, e quimioterapia em altas doses (condicionamento) seguida de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Os pacientes que responderem a terapia, apresentando uma RC indicado nos exames de PET/TC após a quimioterapia de resgate, seguem para o TCTH autólogo (BIASOLI; SPECTOR, 2017).

A terapia de resgate preferida é o protocolo ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposídeo) devido a sua eficácia e menor toxicidade em relação aos outros esquemas, o esquema GDP (gencitabina, cisplatina e dexametasona) e DHAP (cisplatina, citarabina, dexametasona) também se enquadram nos mais utilizados no Brasil. (XAVIER *et al.*, 2018; BROCCOLI; ZINZANI, 2018). Além desses, outros esquemas podem ser utilizados como o ESHAP (etoposídeo, metilprednisolona, cisplatina e citarabina), GVD (gencitabina, vinorelbina e doxorrubicina lipossomal), GDP (gencitabina, cisplatina e dexametasona) e DEXA-BEAM (dexametasona, carmustina, etoposídeo, citarabina e melfalano).

O tratamento consiste de dois a quatro ciclos da quimioterapia de resgate, associado ou não a RT, seguidos de TCTH autólogo (XAVIER *et al.*, 2018) (Figura 2).

Figura 2: Algoritmo de tratamento do LH refratário/Recidivado



Fonte: XAVIER *et al.*, 2018. Linfoma de Hodgkin Resumido e adaptado. Nota: TCTH: Transplante de células tronco hematopoiéticas.

O PET/TC é importante para avaliar a resposta ao tratamento, baseado nos critérios de *Lugano* (Quadro 4), classificando-os em resposta completa (RC), resposta parcial (RP), doença estável (DE) ou sem resposta (SR) e progressão de doença (PD) (CHESON *et al.*, 2014). Segundo os critérios para avaliação de respostas de acordo com *Lugano* apresentado por CHESON *et al.* (2014) demonstraram os seguintes conceitos (CHESON *et al.*, 2014; BARRINGTON; MIKHAEEL, 2014):

- a) 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;
- b) A Resposta Parcial (RP) o PET/TC resposta metabólica parcial e no TC uma remissão parcial em  $\geq 50\%$  de redução em múltiplas lesões;
- c) A 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;
- d) A Progressão da doença (PD) baseado no PET/TC apresenta uma doença metabólica progressiva e no TC uma nova progressão ou de lesões não pré-existent

Quadro 4: Critérios de *Lugano* para avaliação da resposta ao tratamento do linfoma.

Resposta	Definição	Resposta no PET e TC
Resposta Completa (RC)	Ausência de evidência de doença	PET/TC a resposta metabólica completa pode ser inferida se a captação em locais de envolvimento inicial não for superior à do tecido normal circundante. A resposta radiológica completa baseada na TC no qual as massas nodais devem regredir $\leq 1,5$ cm no LDi. Nenhum sítio de doença extranodal
Resposta Parcial (RP)	Regressão de doença mensurável e ausência de novas lesões.	No PET absorção reduzida em comparação ao basal e massa residual de qualquer tamanho. No final do tratamento, esses achados indicam doença residual. No TC $\geq 50\%$ de diminuição de até 6 maiores linfonodos e sítios extranodais.
Doença Estável (DE)	Falência em atingir RC/RP ou doença estável.	No PET sem alteração significativa na absorção de FDG a partir da do basal ou no final do tratamento No TC diminuição de $< 50\%$ do basal dos 6 linfonodos e sítios extra nodais dominantes mensuráveis; nenhum critério para progressão de doença
Progressão da doença (PD)	Qualquer nova lesão ou aumento de lesão prévia $\geq 50\%$ .	No PET/TC Novos focos ávidos de FDG consistentes com linfoma na avaliação interim ou de final de tratamento No TC Um linfonodo/lesão individual deve ser anormal com: LDi $> 1,5$ cm; com Aumento em $\geq 50\%$ das lesões.

Fonte: Adaptado e resumido de CHESON *et al.* (2014). Nota: PET-TC: tomografia por emissão de pósitron. LDi: diâmetro transversal mais longo de uma lesão. IHQ: imuno-histoquímica. FDG: fluorodesoxiglicose.



## 1.8 TRANSPLANTE DE CELULAS TRONCO HEMATOPOIETICAS

Os pacientes que apresentam fatores prognósticos desfavoráveis no diagnóstico e na recaída são candidatos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, com prioridade para tratamento primeiramente com o transplante de células tronco hematopoiéticas autólogo (TCTHA), e caso necessite, paciente com recaída ou progressão após o TCTH autólogo, o transplante alogênico (PAZ *et al.*, 2012; XAVIER *et al.*, 2018).

Os avanços do tratamento do LHC refratário e recidivado tornou curável muitos pacientes através dos esquemas de resgate e, principalmente o TCTH autólogo, refletindo na melhoria das taxas de sobrevida e de cura (VASSILAKOPOULOS; ANGELOPOULOU 2013, BIASOLI; SPECTOR, 2017). O TCTH autólogo é uma estratégia eficaz para as recidivas, proporcionando um aumento na taxa de sobrevida global em torno de 80% em cinco anos (CORTEZ *et al.*, 2010).

Nos pacientes refratários e com recidiva, quando elegíveis, o TCTH autólogo é considerado o tratamento padrão (CARELLA, 2012). O manejo após falha do TCTH autólogo é um desafio terapêutico. A recaída ou progressão da doença está associada a um prognóstico ruim e a uma menor sobrevida global e o TCTH alogênico representa a única opção curativa (BIASOLI; SPECTOR, 2017). No transplante alogênico, os pacientes devem ser selecionados criteriosamente nos casos refratários ou recidivas após TCTHA, devido a uma maior taxa de mortalidade relacionada ao procedimento e da doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD), o que torna um desafio essa escolha (CORTEZ *et al.*, 2010).

Os principais esquemas de quimioterapia em altas doses pré-transplante, também denominadas como de condicionamento, o mais utilizado é o protocolo BEAM. O transplante autólogo promove taxa de cura em 50% dos LH recaídos/refratários, porém 30% podem recair após TCTHA, necessitando assim de novas terapias, com um novo transplante agora alogênico e terapias direcionadas com anticorpos monoclonais (PAZ *et al.*, 2012)

Os protocolos de quimioterapia em altas doses pré-TCTHA mais utilizados são o BEAM (carmustina, etoposido, citarabina e melfalano), CBV (ciclofosfamida, etoposido e carmustina) e FEAM (fotoemustina, etoposido, citarabina e melfalano) (PAZ *et al.*, 2012; XAVIER *et al.*, 2018).

## 1.9 NOVAS TERAPIAS

O entendimento da patogênese do LHc levou ao desenvolvimento de novos alvos terapêuticos moleculares que apresentam um potencial de aprimorar os resultados do tratamento dos pacientes com LH refratário e recidivado. Estes pacientes têm alternativas terapêuticas limitadas por isso novas abordagens são importantes (VASSILAKOPOULOS; ANGELOPOULOU, 2013; ANSELL *et al.*, 2015; VRANIC *et al.*, 2016; BOLL; GORGEN, 2018). As pesquisas com anticorpos monoclonais (mAbs) como terapia alvo estão sendo estudados para o tratamento do câncer, visto que apresentam melhor eficácia e segurança (CHEN, HAN, 2015). Como as novas terapias, como o Brentuximabe vedotin (BV), um anti-CD30 e a terapia anti-PD-1, o nivolumab, e o pembrolizumabe (ANSELL *et al.*, 2015; YOUNES *et al.*, 2016; KEUDELL; YOUNES, 2018).

No LHc, o marcador de superfície CD30 das Células de Reed-Sternberg, é um alvo terapêutico efetivo, no qual o anticorpo anti-CD30 se liga ao CD30 (VASSILAKOPOULOS; ANGELOPOULOU, 2013; LIM; JOHNSON, 2018). Além disso no LH ocorre o aumento da expressão da proteína PD-1 nos linfócitos T. Nesta via, ocorre a interação do receptor de morte programado 1 (PD-1) com seu ligante de morte programado 1, o PD-L1 ou PD-L2 expressos no tumor (ZITVOGEL L, KROEMER G, 2012; MULLARD, 2013; ATANACKOVIC; LUETKENS, 2018). A farmacologia dessas terapias é baseada em mecanismos moleculares específicos, com isso espera-se tratamentos com menores efeitos adversos (CORTES; CONSTANZA, 2012). Por isso, são necessários novos estudos com a incorporação de novos agentes, de forma isolada ou associadas com o esquema padrão de melhorar a qualidade de vida do paciente (VASSILAKOPOULOS; ANGELOPOULOU, 2013; SHARMA; ALISSON, 2015; LIM; JOHNSON, 2018; BRÖCKELMANN *et al.*, 2018).

Nesse contexto, uma melhor compreensão da biologia dos linfomas e do tratamento, permitiu novas pesquisas sobre a doença, e estudar as características dos pacientes e suas mudanças ao longo dos anos apresentam uma grande importância para sociedade. A partir disso, identificar as variações no comportamento e tratamento da doença, pode contribuir no conhecimento das características epidemiológicas e clínicas do paciente, assim como conhecer os fatores que interferem na resposta ao tratamento e na sobrevida. Considerando as características da doença, o estudo apresenta o intuito de melhorar o conhecimento sobre as variáveis clínicas dos pacientes com LH do estado do Ceará, bem como verificar a interferência dos fatores na sobrevida.

### **3.OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar o perfil clínico e a sobrevida dos pacientes com Linfoma de Hodgkin Clássico em tratamento com protocolo ABVD (Doxorrubicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina) ao longo de duas décadas de um serviço de referência em Fortaleza-Ceará.

#### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Apresentar o perfil sociodemográfico, clínico e de tratamento os pacientes com LHc no período de 2000 a 2018.

Descrever o perfil dos pacientes distribuídos nas duas décadas (2000 a 2009 e de 2010 a 2018).

Explicar a influência das variáveis na sobrevida global (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE) do total dos pacientes.

Determinar a influência das variáveis na sobrevida global (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE) por décadas de 2000 a 2009 e de 2010 a 2018.

Identificar a influência das variáveis na sobrevida global (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE) por com e sem exame imunohistoquímico.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

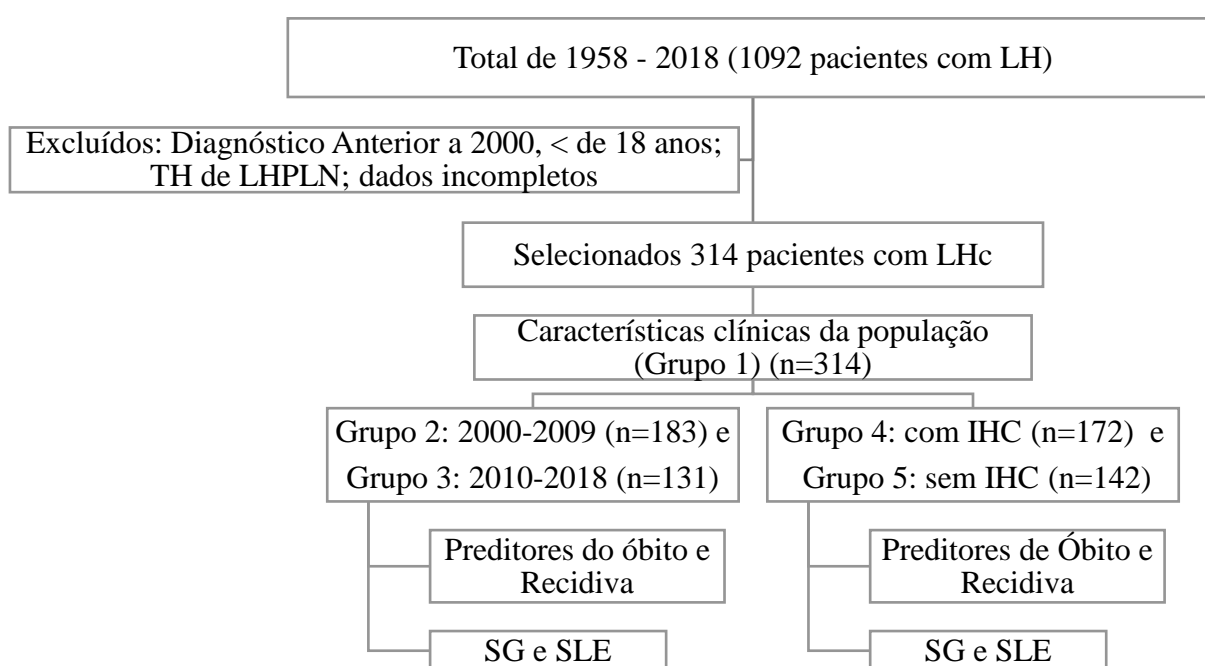
Estudo de natureza quantitativa e retrospectiva dos pacientes com diagnóstico histopatológico de LHc entre janeiro de 2000 a dezembro de 2018 e tratados com a terapia ABVD, em acompanhamento ambulatorial no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) em Fortaleza, Ceará.

### 5.2 CASUÍSTICA

De janeiro de 1958 a dezembro de 2018 foram registrados 1092 pacientes diagnosticados com Linfoma de Hodgkin Clássico no Departamento de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) (Figura 3).

Para este estudo, foram selecionados um total de 314 pacientes com Linfoma de Hodgkin, maiores de 18 anos, na instituição no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2018. Posteriormente, os pacientes foram agrupados em pacientes com diagnóstico de 2000 a 2009 e outro de 2010 a 2018. Outro grupo foi dividido entre os pacientes que apresentavam o exame imunohistoquímico e outro sem exame IHC (Figura 3).

Figura 3: Fluxograma de coleta de dados



Fonte: Próprio autor

## **5.3 SELEÇÃO DA AMOSTRA**

### **5.3.1 Critérios de inclusão:**

- Pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de Linfoma de Hodgkin Clássico.
- Tratamento oncológico realizado no Hospital Universitário Walter Cantídio.
- Pacientes adultos, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos.
- Pacientes em tratamento com o protocolo ABVD com ou sem associação a RT.
- Pacientes diagnosticados no período de 2000 a 2018.

### **5.3.2 Critérios de Exclusão**

- Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocitária Nodular (LHPLN).
- Tratamento oncológico com outros esquemas de quimioterapia.
- Dados incompletos no prontuário.

## **5.4 COLETA DE DADOS**

No presente estudo, a coleta de dados foi realizada através de consulta em prontuários. As variáveis estudadas foram compostas pelas características da população e por informações clínicas do paciente.

Foram coletados dados que abordavam: características dos pacientes (sexo, idade) e da doença (sintomas B, local do primeiro gânglio), data do diagnóstico, tipo histopatológico (de acordo com a OMS), estadiamento clínico (Ann Arbor), tipos de tratamento com quimioterapia e radioterapia (para primeira terapia), resposta obtida em cada tratamento (critérios de Lugano), ocorrência de recidiva ou progressão 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 ou biópsia de medula óssea na investigação da doença. De acordo com a classificação da OMS (2008), descrita anteriormente foi utilizada: Rico em Linfócitos (RL), Esclerose Nodular (EN), Celularidade Mista (CM) e Depleção Linfocitária (DL).

O estadiamento clínico caracterizado de acordo com o sistema de Ann Arbor e inclui exame de imagem através de radiografia e/ou tomografia computadorizada de acordo com a modalidade disponível 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 utilizadas foram quimioterapia, radioterapia e quimioterapia mais radioterapia. O protocolo de quimioterapia foi o ABVD (utilizado na instituição desde ano de 2000).

- a) A resposta ao tratamento foi avaliada pelos critérios revisados de Lugano:
- b) Remissão completa (RC), a resolução dos tumores, anormalidades bioquímicas e de imagem conferidas à doença, que permaneceram estáveis por três meses;
- c) Remissão parcial (RP) quando anormalidades atribuídas à doença persistiram no final do período de tratamento;
- d) Não Resposta (NR) ou Doença estável (DE) sem controle da doença ou menor de <50 de redução da captação no exame de imagem;
- e) Progressão da doença (PD) presença de presença novas lesões;
- f) Doença Recidivada (DR) como reaparecimento da doença após 12 meses de tratamento.

## 5.5 ANÁLISE DE DADOS

As variáveis epidemiológicas e clínicas quando contínuas foram apresentadas como mediana, valores mínimo e máximo e quando variáveis categóricas, por frequências e porcentagens.

Os dados foram compilados no Microsoft Excel versão 2007 e analisados utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 20.0 e *Prism – GraphPad* versão 7.05 foram utilizados para as análises estatísticas. A análise foi realizada no grupo total dos pacientes, os agrupados em diagnósticos de 2000 a 2009 e de 2010 a 2018 e nos grupos com e sem exame imunohistoquímico.

O teste de independência qui-quadrado ou teste exato de Fisher foram realizados para estabelecer a associação entre os possíveis preditores de mortalidade e de recidiva. Foi analisado a associação entre as variáveis sexo, idade, estadiamento clínico sintomas B, subtipo histológico, comprometimento extralinfonodal, tratamento e tempo até o diagnóstico com desfecho óbito e desfecho através da análise univariada.

Posteriormente uma análise multivariada foi realizada dos preditores que apresentaram associação significativa através da regressão logística binária.

O intervalo de confiança de 95% (IC95%) foi considerado para todos os métodos estatísticos com nível de significância estatística de  $p < 0,05$ . O cálculo da razão de chance (*odds ratio*) também foi realizada.

A sobrevida global (SG) foi considerada o tempo da data do diagnóstico até o óbito ou a data da última consulta com *follow up* em meses. A sobrevida livre de eventos (SLE) foi calculada a partir da data do diagnóstico até o a recidiva. A sobrevivência foi determinada usando o método *Kaplan-Meier* teste *Log-Rank Mantel-Cox*. Foi calculado a taxa mediana da sobrevida global e livre de eventos como o *follow up* em meses.

## **5.6 ASPECTOS ÉTICOS**

A pesquisa contou com aprovação do Comitê de Ética de Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (UFC), com CAAE: 95289418.0.0000.5054 e número do parecer: 2.989.167, amparada nos critérios da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (ANEXO 1).

Os dados foram mantidos em sigilo, todas as informações contidas nos formulários foram arquivadas sob a responsabilidade das pesquisadoras autoras sob o Termo do Fiel Depositário.

## 6. RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

A análise das características demográficas e clínicas dos pacientes foram descritas na Tabela 1 e 2. A idade dos pacientes ao diagnóstico variou entre 18 a 76 anos com média de idade de  $29,98 \pm 12,00$ . Ao se dividir os pacientes por grupo etário em menor e igual de 45 anos e maiores de 45 anos, houve predominância dos pacientes com idade menor igual a 45 anos com 278 (88,54%) enquanto 36 (11,46%) pertenceram ao grupo maior a 45 anos. Do total de 314 pacientes de 2000 a 2018, observou-se predominância do sexo masculino com 159 (50,64%).

Os sintomas B foram identificados em 230 (73,25%) dos pacientes. Quanto ao estadiamento clínico, o estágio IVB apresentou predominância com 80 (25,48%). A doença avançada (IIB, IIIA, IIIB, IVA e IVB) foi presente em 245 (78,03%). O subtipo histológico identificado mais predominante do LHc, foi a esclerose nodular com 234 (74,52%) e a depleção linfocitária apresentou a menor presença com 5 (1,59%).

Quanto ao tratamento para o LHc o estudo demonstrou que o esquema ABVD de forma isolada foi utilizado em 177 (57,37%). O protocolo com 6 ciclos de ABVD foi o mais utilizado em 145 (46,18%). O tratamento apresentou RC em 197 (62,74%) dos pacientes enquanto que 69 (21,97%) não obtiveram resposta. Desses pacientes que obtiveram RC, apresentaram recidiva 57 (18,15%) desta população. O transplante de células tronco hematopoiéticas autólogo, utilizado em umas das formas de tratamento de LHc refratário/recidivado, foi realizado em 78 (24,84%). Do total de todos os pacientes, foram a óbito 39 (12,4%). O principal motivo dos óbitos foi a doença em atividade, onde apenas dois (0,63%) dos pacientes foram a óbito por motivos não relacionados a doença.

Um total de 172 (54%) dos pacientes apresentaram a imunohistoquímica, no qual a análise do microambiente tumoral demonstrou que o CD30+ com 163 (92,4%) foi o marcador mais presente nas células, seguido do CD15 em 141 (82,5%) enquanto o percentual dos marcadores mais recentes, apresentou marcações do MUM1 em 15 (8,72%) e PAX-5 em 20 (11,63%). O tempo até o diagnóstico, foi calculado pela data do primeiro sintoma apresentado pelo paciente até a data da primeira consulta, onde 264 (84,08%) dos pacientes apresentaram o tempo  $\leq 1$  ano.



As características foram distribuídas em duas décadas, de 2000 a 2009 e 2010 a 2018. Nas duas décadas observou-se semelhanças na média de idade dos pacientes, com predominância da faixa etária menor de 45 anos, procedência urbana, estadiamento II, presença de sintomas B, estadiamento avançado e subtipo esclerose nodular (Tabela 1).

Quando comparado as duas décadas, o sexo foi diferente na primeira década no qual o masculino apresentou mais prevalente com 101 (55,19%) enquanto a segunda década foi o sexo feminino 73 (55,73%). Além disso, houve uma diminuição do diagnóstico no estadiamento clínico IIA na última década de 39 (21,31%) para 15 (11,45%). O subtipo histológico celularidade mista diminuiu de 39 (21,31%) para 20 (15,27%). O uso da radioterapia também demonstrou uma diminuição de 96 (52,46%) nos anos de 2000 a 2009 para 41 (31,30%) de 2010 a 2018 (Tabela 1).

A quantidade de ciclos de tratamento com o 8 ABVD diminuiu na última década de 75 (40,98%) para 29 (22,14%). A resposta completa foi demonstrada na maioria da população nas duas décadas, porém houve uma diminuição de 124 (67,76%) nos anos de 2000 a 2009 para 73 (55,73%) de 2010 a 2018 (Tabela 2).

Um aumento da recidiva também foi demonstrado de 25 (13,66%) para 32 (24,43%). Além disso, na última década houve diminuição dos óbitos de 31 (16,94%) para 8 (6,11%). O número de TCTH aumentou de 23 (12,57%) para 45 (41,98%) nos últimos anos. O tempo de diagnóstico maior de um ano diminuiu de 31 (16,94%) para 19 (14,50%) (Tabela 2).

Em relação a imunohistoquímica, foi demonstrado um aumento do número de pacientes que realizaram o exame, passou de 67 (36,61%) para 105 (80,15%) na última década, assim como um aumento do número de marcadores pesquisados como o PAX 5 passou de 1 (0,55%) para 19 (14,50%) e o MUM1 de 0 (0%) para 15 (11,45%) (Tabela 2).

**Tabela 1.** Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com LHC no HUWC distribuídas por décadas

	2000-2009		2010-2018		Total	
	N (183)	%	N (131)	%	N (314)	%
<b>Média ± Desvio padrão</b>	30,55±12,80		29,17±10,73		29,98±12,00	
<b>Idade (anos)</b>						
≤ 45	158	86,34	120	91,60	278	88,54
> 45	25	13,66	11	8,40	36	11,46
<b>Sexo</b>						
Feminino	82	44,81	73	55,73	155	49,36
Masculino	101	55,19	58	44,27	159	50,64
<b>Procedência</b>						
Urbana	128	69,95	76	58,02	204	65,0
Rural	55	30,05	55	41,98	110	35,0
<b>Estadiamento clínico¥</b>						
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
<b>Sintomas constitucionais μ</b>						
A	58	31,69	26	19,85	84	26,75
B	125	68,31	105	80,15	230	73,25
<b>Estadiamento clínico §</b>						
IA	8	4,37	4	3,05	12	3,82
IIA	39	21,31	15	11,45	54	17,20
IIIA	9	4,92	5	3,82	14	4,46
IVA	2	1,09	2	1,53	4	1,27
IB	1	0,55	2	1,53	3	0,96
IIB	41	22,40	37	28,24	78	24,84
IIIB	43	23,50	26	19,85	69	21,97
IVB	40	21,86	40	30,53	80	25,48
<b>Tipo histológico£</b>						
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
<b>Estágio da doença¶</b>						
Inicial	48	26,23	21	16,03	69	21,97
Avançado	135	73,77	110	83,97	245	78,03
<b>Esquema terapêutico¶¶</b>						
ABVD	87	47,54	90	68,70	177	56,37
ABVD + radioterapia	96	52,46	41	31,30	137	43,63

Fonte: Próprio autor.

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 extranodal além de tecido/órgão extralinfático contíguo ±linfonodo envolvido; § Estadimanto de acordo com Ann Arbor modificado por Cotswolds com presença de sintomas constitucionais A: Sem sintomas B; B: Com sintomas B. 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.

**Tabela 2.** Características clínicas e de tratamento dos pacientes com LHc no HUWC distribuídas por décadas

	2000-2009		2010-2018		Total	
	N(183)	%	N(131)	%	N(314)	%
<b>Esquema terapêutico (ciclos)»</b>						
1 ABVD	10	5,46	3	2,29	13	4,14
3 ABVD	6	3,28	1	0,76	7	2,23
4 ABVD	15	8,20	16	12,21	31	9,87
5 ABVD	3	1,64	7	5,34	10	3,18
6 ABVD	71	38,80	74	56,49	145	46,18
7 ABVD	3	1,64	1	0,76	4	1,27
8 ABVD	75	40,98	29	22,14	104	33,12
<b>Resposta ao tratamento P</b>						
Sem 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
<b>Recidiva</b>						
Sim	25	13,66	32	24,43	57	18,15
Não	158	86,34	99	75,57	257	81,85
<b>Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas</b>						
Sim	23	12,57	55	41,98	78	24,84
Não	160	87,43	76	58,02	236	75,26
<b>Óbito</b>						
Sim	31	16,94	8	6,11	39	12,42
Não	152	83,06	123	93,89	275	87,58
<b>Tempo até o diagnóstico β</b>						
≤ 1 ano	152	80,06	112	85,50	264	84,08
> 1 ano	31	16,94	19	14,50	50	15,92
<b>Imunohistoquímica (n=172)</b>						
Sim	67	36,61	105	80,15	172	54,78
CD15+	60	32,79	81	61,83	141	81,98
CD30+	63	34,43	100	76,33	163	94,77
CD20+	16	8,74	38	29	54	31,40
PAX5	1	0,55	19	14,50	20	11,63
MUM1	0	0	15	11,45	15	8,72
Sem dados	116	63,39	26	19,85	142	45,22

Fonte: Próprio autor.

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

⊠ Comprometimento de órgão/local extra-linfático. Considerado o comprometimento de mediastino. P 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 novas lesões. ¶ Protocolo ABVD: doxorubicina 25mg/m<sup>2</sup>, bleomicina: 10UI/m<sup>2</sup>, Vimblastina: 6mg/m<sup>2</sup>, dacarbazina: 375mg/m<sup>2</sup> no dia 1 e 15 a cada 28 dias. » Número de ciclos do protocolo ABVD.

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

## FATORES PREDITIVOS DO ÓBITO E RECIDIVA DOS ANOS DE 2000 a 2018

Os preditores foram analisados através da univariada e multivariada para verificar a associação dos fatores prognósticos dos pacientes com desfecho óbito, bem como sua interferência da sobrevida global (Tabela 3).

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 univariada ( $p=0,0273$ ) o qual foi confirmada com a análise multivariada ( $p=0,02$ ) assim como influenciou na melhor SG ( $p=0,0252$ ). O sexo não apresentou significância estatística no desfecho óbito ( $p=1,1241$ ) e não influenciou na SG ( $p=0,0958$ ) (Tabela 3).

O estadiamento clínico de I a IV não apresentou significância na univariada ( $p=0,4939$ ) assim como não influenciou na SG ( $p=0,5301$ ). Os sintomas constitucionais também não foram significantes na univariada ( $p=0,7003$ ) e na SG ( $p=0,4228$ ). No estadiamento de IA a IVB, os pacientes no IIIB-IVB tiveram associação significativa com o óbito comparado aos outros grupos de EC ( $p=0,0064$ ), porém não foi significativo da multivariada ( $p=0,548$ ) e não foi capaz de mostrar influencia na SG ( $p=0,7893$ ) (Tabela 3).

O tipo histológico não foi significativo na análise univariada ( $p=0,4888$ ) e na SG ( $p=0,5261$ ). O estadiamento da doença em inicial e avançado não apresentou significância na univariada ( $p=1$ ) e na SG ( $p=0,5762$ ). O comprometimento extralinfonodal também foi significativo na univariada ( $p=0,4802$ ) e na SG ( $p=0,9105$ ) (Tabela 3).

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 ( $p<0,0001$ ), multivariada ( $p<0,0000$ ) e influenciou na maior SG ( $p<0,0001$ ) (Tabela 3).

Quando avaliado o uso da radioterapia, pacientes que fizeram o tratamento sem a radioterapia apresentaram 3,56 vezes mais chances de irem a óbito do que os que fizeram uso ( $p=0,0011$ ), confirmando essa relação na análise multivariada ( $p=0,000$ ). O uso da radioterapia apresentou influencia na melhor SG ( $p=0,0002$ ) (Tabela 3).

O tempo de diagnóstico não apresentou diferença quanto sua associação com o óbito ( $p=1$ ). Entretanto, apresentou influência na SG, onde os pacientes diagnosticados no período menor ou igual a um ano tiveram melhor sobrevida em relação a idade maior de 45 (96,25% vs 83,90%; mediana 21,31 vs 3,07 e  $p<0,0001$ ) (Tabela 3).

Os preditores de recidiva foram analisados para verificar a associação com os fatores prognósticos dos pacientes através da análise univariada e multivariada bem como sua interferência na sobrevida livre de eventos (Tabela 4).

Na análise dos fatores preditores com desfecho recidiva a idade não foi um fator significativo associado a recidiva na análise univariada ( $p=0,6465$ ) e na SLE ( $p=0,6515$ ). O sexo também não apresentou significância na análise ( $p=0,1876$ ) e na SLE ( $p=0,1096$ ) (Tabela 4).

O estadiamento clínico ( $p=0,3817$ ), os sintomas constitucionais ( $p=0,2471$ ), o estágio da doença ( $p=0,1156$ ), comprometimento extralinfonodal ( $p=0,2929$ ) e subtipo histológico ( $p=0,6198$ ) não apresentaram significância na associação a recidiva na análise univariada, assim como não apresentaram influência na SLE (Tabela 4).

Os preditores estatisticamente significantes do total de pacientes, de 2000 a 2018, foram as variáveis de tratamento associado a radioterapia, resposta ao tratamento e o tempo de diagnóstico. A resposta ao tratamento apresentou associação com a recidiva na análise univariada ( $p<0,0001$ ), na multivariada apresentou que a variável sem resposta apresentou maior chance de recidiva (OR: 7,685;  $p<0,0001$ ) em comparação a resposta completa e influenciou na SLE ( $p=0,0009$ ) (Tabela 4)

O uso da radioterapia associado ao tratamento ABVD foi fator de proteção para o desfecho recidiva na univariada ( $p=0,0080$ ) e na multivariada quando comparado ao uso apenas do tratamento ABVD (OR:0,45;  $p=0,0009$ ), porém não influenciou na SLE (Tabela 4).

O tempo de diagnóstico quando estratificado em maior ou menor que um ano apresentou associação com a recidiva, onde os pacientes com período maior de um ano apresentam maior chance de recidiva (OR: 0,21;  $p=0,0040$ ) e tiveram uma menor SLE (74,55%;  $p=0,0106$ ) (Tabela 4).

**Tabela 3.** Preditores de mortalidade nos pacientes com Linfoma de Hodgkin Grupo 1: (n = 314)

Fatores	Análise univariada*				Multivariada**			Sobrevida global (SG)***			
	n (%)	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	mediana (%)	95% IC	mediana (meses)
<b>Fatores</b>	<b>Óbito</b>										
<b>Idade (anos)</b>											
≤ 45	278 (88,54)								87,58	(85,61 – 89,02)	46,5
> 45 (ref)	36 (11,46)	<b>0,0273</b>	2,756	(1,184– 6,411)	<b>0,02</b>	3,152	(1,198– 8,292)	<b>0,0252</b>	77,82	(74,12 – 86,08)	16,5
<b>Sexo</b>											
Feminino	155 (49,36)								84,21	(81,10 – 86,98)	48
Masculino	159 (50,64)	0,1241	0,5686	(0,2860- 1,131)	-	-	-	0,0958	89,28	(87,65 – 91,54)	58
<b>Estadiamento clínico<sup>¥</sup></b>											
I	15 (4,78)								90,91	(90,91 – 100,0)	57
II	124 (39,49)								87,48	(87,48 – 90,20)	56,5
III	91 (28,98)	0,4939	-	-	-	-	-	0,5301	87,97	(81,21 – 93,64)	57,50
IV	84 (26,75)								83,64	(82,58 – 86,47)	42
<b>Sintomas constitucionais<sup>¶</sup></b>											
A	84 (26,75)								87,64	(84,51 – 89,83)	50,5
B (ref)	230 (73,25)	0,7003	1,25	(0,5668 – 2,757)	-	-	-	0,4228	84,41	(83,31 – 87,68)	58
<b>Estadiamento clínico 2<sup>§</sup></b>											
IA – IIA (ref)	66 (21,02)				0,548				87,54	(83,73 – 89,62)	62,5
IIIA - IVA	18 (5,73)	<b>0,0064</b>	-	-	0,305	1,677	(0,624 – 4,508)	0,7893	100	(85,71 – 100,0)	44,5
IB - IIB	81 (25,80)				0,300	1,617	(0,651 – 4,015)		87,84	(84,33 – 93,31)	48
IIIB - IVB	149 (47,45)				0,606	0,565	(0,64 – 4,957)		84,38	(82,63 – 86,87)	51
<b>Subtipo histológico<sup>£</sup></b>											
Celularidade Mista	59 (18,79)								79,82	(79,82 – 87,43)	52,5
Depleção Linfocitária	5 (1,59)								100	(100 - 100)	57
Esclerose Nodular	234 (74,52)	0,4888	-	-	-	-	-	0,5261	85,92	(84,83 – 89,19)	72
Rico em Linfócitos	16 (5,10)								93,33	(93,33 – 93,33)	40,5
<b>Estágio da doença<sup>£</sup></b>											
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
<b>Comprometimento<sup>™</sup></b>											
Sim	196 (62,42)	0,4802	0,7512	(0,3810 – 1,481)	-	-	-	0,9105	85,53	(84,34 – 90,17)	4,65
Não	118 (37,58)								84,92	(84,92 – 89,27)	13
<b>Resposta ao tratamento<sup>ª</sup></b>											
Sem resposta (ref)	69 (21,97)				< 0,0001				73,43	(62,08- 86,02)	23
Resposta completa	197 (62,74)	< 0,0001	-	-	<b>0,000</b>	0,090	(0,038 – 0,216)	< 0,0001	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
<b>Tratamento<sup>¶</sup></b>											
ABVD (ref)	177 (56,37)				<b>0,000</b>			<b>0,0002</b>	81,47	(78,78 – 84,84)	39
ABVD + radioterapia	137 (43,63)	<b>0,0011</b>	3,559		<b>0,008</b>	0,345	(0,158 – 0,753)		92,37	(92,37 – 92,37)	73
<b>Tempo até o diagnóstico<sup>ª</sup></b>											
≤ 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

Fonte: Próprio autor.

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  $\geq 2$  regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma; III: Envolvimento nodal em ambos os lados do diafragma; IV: Envolvimento difuso ou disseminado  $\geq$  um órgão/tecido extranodal além de tecido ou órgão extralinfático contíguo,  $\pm$  linfonodo associado envolvido;

§ Estadiamento de acordo com Ann Arbor modificado por Cotswolds com presença de sintomas constitucionais A: Sem sintomas B; B: Com sintomas B.  $\mu$  Sintomas constitucionais refere-se a presença de sintomas B: sintomas sistêmicos, como a febre acima de  $38^{\circ}\text{C}$ , 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).

⌘ Comprometimento de órgão/local extra-linfático. Considerado o comprometimento de mediastino.

⒫ 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  $\geq 50\%$ . Não resposta ou doença estável: sem presença de alterações da doença e na captação da imagem. Progressão da doença: doença metabólica progressiva e presença novas lesões.

¶ Protocolo ABVD: Doxorrubicina  $25\text{mg}/\text{m}^2$ , Bleomicina:  $10\text{UI}/\text{m}^2$ , Vimblastina:  $6\text{mg}/\text{m}^2$ , Dacarzabina:  $375\text{mg}/\text{m}^2$  no dia 1 e 15 a cada 28 dias.

Ⓒ Tempo da doença considerado da data do inícios dos sintomas até a data do diagnóstico definitivo.

**Tabela 4.** Preditores de recidiva nos pacientes com Linfoma de Hodgkin (Grupo 1: n = 314)

Fatores	Análise univariada*				Multivariada **			Sobrevida livre de eventos (SLE)***			
	n (%)	valor p+	OR	95% IC	valor p+	OR	95% IC	valor p+	mediana (%)	95% IC	mediana (meses)
<b>Fatores</b>	<b>Recidiva</b>										
<b>Idade (anos)</b>											
≤ 45	278 (88.54)										
> 45 (ref)	36 (11.46)	0.6465	0.7010	(0.2600– 1.890)	-	-	-	0.6515	76.88	(79.08 – 81.78)	40
<b>Sexo</b>											
Feminino	155 (49.36)										
Masculino	159 (50.64)	0.1876	0.6572	(0.3679– 1.174)	-	-	-	0.1096	85.34	(82.05 – 89.3)	38
<b>Estadiamento clínico¶</b>											
I	15 (4.78)								74.47	(73.16 – 79.28)	36
II	124 (39.49)	0.3817	-	-	-	-	-	0.6141	81.91	(81.91 – 86.44)	44
III	91 (28.98)								77.79	(74.79 – 82.20)	37
IV	84 (26.75)								90.64	(85.31 – 90.64)	32
<b>Sintomas constitucionais*</b>											
A	84 (26.75)	0.2471	0.6771	(0.3648 – 1.257)	-	-	-	0.5055	74.90	(73.91 – 79.65)	48
B (ref)	230 (73.25)								79.15	(77.96 – 80.06)	36.5
<b>Estadiamento clínico 2§</b>											
IA – IIA	66 (21.02)								74.76	(72.42 – 79.16)	54.5
IIIA – IVA	18 (5.73)	0.4897	-	-	-	-	-	0.8442	81.45	(81.45 -81.45)	39.5
IB – IIB	81 (25.80)								79.99	(74.59 – 84.26)	38
IIIB – IVB	149 (47.45)								80.18	(80.18 – 85.18)	33
<b>Subtipo histológico¶</b>											
Celularidade Mista	59 (18.79)								80.70	(77.60 -88.36)	46
Depleção Linfocitária	5 (1.59)	0.6198	-	-	-	-	-	0.6340	100	(85.71 – 100)	40.5
Esclerose Nodular	234 (74.52)								76.47	(75.34 – 77.31)	38
Rico em Linfócitos	16 (5,10)								100	(0 – 100)	72
<b>Estágio da doença ¶</b>											
Inicial	69 (21.97)	0.1156	0.5968	(0,3134 - 1,137)	-	-	-	0.3763	73.77	(71.53 – 81.79)	52
Avançado	245 (78.03)								79.78	(78.66 – 80.65)	37
<b>Comprometimento</b>											
Sim	196 (62.42)	0.2929	-	-	-	-	-	0.2517	75.95	(72.24 – 83.47)	36.5
Não	118 (37.58)								79.60	(79.60 – 81.54)	41
<b>Resposta ao tratamento ¶</b>											
Sem resposta	69 (21.97)				<b>0.001</b>	7.685	(2.314–25.518)		97.87	(93.62 – 97.87)	23
Resposta completa (ref)	197 (62.74)	<b>&lt; 0.0001</b>	-	-	<b>&lt; 0.0001</b>			<b>0.0009</b>	70.88	(69.90 – 72.47)	50
Resposta parcial	48 (15.29)				0.648	1.467	(0.283–7.595)		95.03	(95.03 – 95.03)	41
<b>Tratamento ¶¶</b>											
ABVD + radioterapia	137 (43.63)	<b>0.0080</b>	0.4524	(0.2520-0.8123)	<b>0.009</b>	0.453	(0.250–0.818)	0.1913	71.88	(71.88 – 73.04)	63
ABVD (ref)	177 (56.37)								84.95	(83.32 – 86.39)	29
<b>Tempo até o diagnóstico ¶¶</b>											
≤ 1 ano	258 (84.08)	<b>0.0040</b>	0.2138	(0.06431-0.7110)	<b>0.012</b>	0.214	(0.64 – 0.715)	<b>0.0106</b>	92	(92.60 – 95.91)	38
> 1 ano (ref)	56 (15.92)								74.55	(73.58 – 76.07)	49.5



Fonte: Próprio autor

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  $\geq 2$  regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma; III: Envolvimento nodal em ambos os lados do diafragma; IV: Envolvimento difuso ou disseminado  $\geq$  um órgão/tecido extranodal além de tecido ou órgão extralinfático contíguo,  $\pm$  linfonodo associado envolvido;

§ Estadiamento de acordo com Ann Arbor modificado por Cotswolds com presença de sintomas constitucionais A: Sem sintomas B; B: Com sintomas B.  $\mu$  Sintomas constitucionais refere-se a presença de sintomas B: sintomas sistêmicos, como a febre acima de  $38^{\circ}\text{C}$ , sudorese noturna, perda ponderal de 10% do peso.

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

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

⌘ Comprometimento de órgão/local extra-linfático. Considerado o comprometimento de mediastino.

Ð 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  $\geq 50\%$ . Não resposta ou doença estável: sem presença de alterações na captação. Progressão da doença: doença metabólica progressiva e presença novas lesões.

¶ Protocolo ABVD: doxorrubicina  $25\text{mg}/\text{m}^2$ , bleomicina:  $10\text{UI}/\text{m}^2$ , Vimblastina:  $6\text{mg}/\text{m}^2$ , dacarbazina:  $375\text{mg}/\text{m}^2$  no dia 1 e 15 a cada 28 dias.

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

## FATORES PREDITIVOS DO ÓBITO E RECIDIVA POR DÉCADAS

Os fatores preditivos que tiveram associação com o óbito foram distribuídos por décadas de 2000 a 2009 (Tabela 5) e de 2010 a 2018 (Tabela 7).

Na década de 2000 a 2009, 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 por meio da análise univariada ( $p=0,0175$ ) e multivariada ( $p=0,015$ ) assim como influenciou na melhor SG ( $p=0,0013$ ). Enquanto que de 2010 a 2018 a análise não apresentou significância (Tabela 5 e 7).

Os sintomas constitucionais dos anos de 2000 a 2018 não foram significantes na univariada e na SG. Resultado obtido semelhante a distribuição por décadas, no qual a análise dos sintomas B, não apresentou associação com o óbito na univariada, multivariada e SG (Tabela 5 e 7). No estadiamento clínico do total de pacientes foi semelhante ao encontrado nos anos de 2000 a 2009 e de 2010 a 2018, os quais não apresentaram significância na univariada, multivariada e SG (Tabela 5 e 7).

Nos anos de 2000 a 2009, a resposta ao tratamento apresentou significância quando associado ao óbito análise univariada ( $p=0,0108$ ). Na multivariada foi confirmado a associação e demonstrou que a RC foi fator de proteção para o óbito ( $p=0,000$ ) quando comparado a não resposta, e teve influência na melhor SG ( $p<0,0001$ ) (Tabela 5). Nos anos de 2010 a 2018, na análise da associação com o óbito, a univariada não foi significativa, porém na multivariada verificou que a RC é fator de proteção para o óbito ( $p=0,047$ ) quando comparado a não resposta, e influenciou na melhor SG ( $p=0,0266$ ) (Tabela 7).

O tratamento com RT na década 2000 a 2009 teve associação na univariada ( $p=0,0014$ ), a multivariada demonstrou que pacientes que fizeram uso da RT apresentaram menor associação com o óbito quando comparados a não resposta (OR: 3.953;  $p=0,002$ ) e a RT influenciou positivamente na SG ( $p=0,0001$ ) (Tabela 5). Entretanto na análise do período de 2010 a 2018 a RT não apresentou significância na univariada ( $p=0,4340$ ) e SG ( $p=0,1285$ ) (Tabela 7).

O tempo do diagnóstico não apresentou significância na análise univariada e multivariada com desfecho óbito de 2000 a 2009 e de 2010 e 2018, semelhante a análise do total de pacientes que também não apresentou significância. Enquanto a SG foi diferente do total, as décadas de 2000 a 2009 e de 2010 e 2018 não apresentaram significância.

Além disso, os fatores preditivos que tiveram associação com a recidiva foram distribuídos por décadas de 2000 a 2009 (Tabela 6) e de 2010 a 2018 (Tabela 8).

Quando relacionados os fatores com desfecho recidiva distribuídos nas décadas, a resposta ao tratamento, na análise da década de 2000 a 2009, não apresentou significância ( $p=0,7764$ ) (Tabela 6). No entanto, de 2010 a 2018 apresentou associação com desfecho recidiva na análise univariada ( $p=0,0020$ ), na multivariada a resposta parcial apresentou maior chance de recidiva (OR: 5,911;  $p=0,023$ ) e teve influência na diminuição da SLE ( $p=0,005$ ) (Tabela 8).

Os sintomas constitucionais de 2000 a 2009 não foram significativos, semelhante ao total dos pacientes (2000 a 2018) porém diferente de 2010 a 2018 no qual apresentou associação a recidiva na análise univariada ( $p=0,0091$ ), na multivariada ( $p=0,005$ ) e na SLE ( $p=0,044$ ) (Tabela 6 e 8).

O estágio da doença não teve associação com a recidiva ( $p=0,8849$ ), corroborando com os dados do total dos pacientes, porém foi diferente de 2010 a 2018, onde teve associação na análise univariada ( $p=0,0191$ ), na multivariada o estágio IIIA-IVA apresentou maior chance de recidiva quando comparado ao estágio IA-IIA (OR: 3,564;  $p=0,04$ ) e influencia na diminuição da SLE ( $p=0,0219$ ) (Tabela 6 e 8).

O uso da radioterapia na década, de 2000 a 2009, não apresentou significância na análise univariada ( $p=0,2818$ ) como também não influenciou na SLE (Tabela 6). No entanto de 2010 a 2018, a terapia de ABVD+RT foi significativa na análise univariada ( $p=0,008$ ) onde a RT foi fator de proteção a recidiva, na multivariada ( $p=0,04$ ) e influencia na SLE ( $p=0,01780$ ) (Tabela 8).

O tempo de diagnósticos nos anos de 2000 a 2009, apresentou associação com a recidiva onde o tempo maior de 1 ano apresentou maior chance (OR: 12,60;  $p=0,0093$ ) e influencia na SLE ( $p=0,0239$ ) (Tabela 6), o qual demonstra semelhança ao total dos pacientes. Porém foi diferente do ano de 2010 a 2018, que não apresentou influencia na análise univariada ( $p=0,1574$ ) e na SLE ( $p=0,1380$ ) (Tabela 8).

**Tabela 5:** Preditores de mortalidade nos pacientes com Linfoma de Hodgkin de 2000 a 2009 (Grupo 2: n = 183)

Fatores	Análise univariada*				Multivariada **			Sobrevida global (SG)***			
	n (%)	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	mediana (%)	95% IC	mediana (meses)
<b>Idade (anos)</b>	<b>Óbito</b>										
≤ 45	158 (86,34)	<b>0.0175</b>	0.2876	(0.1131 – 0.7310)	<b>0.015</b>	0.233	(0.072 – 0.751)	<b>0.0013</b>	85.78	(83.10-86.81)	74
> 45 (ref)	25 (13,66)								69.35	(58.20-78.95)	46
<b>Estadiamento clínico 2<sup>§</sup></b>											
IA – IIA (ref)	47 (25,68)	0.8143	-	-	-	-	-	0.7526	86.67	(84.99 – 88.35)	80
IIIA - IVA	11 (6,01)								91.67	(85.12 – 98.21)	48
IB - IIB	42 (22,95)								84.92	(81.22 – 88.62)	90.5
IIIB - IVB	83 (45,35)								82.42	(80.48 – 84.36)	68
<b>Sintomas constitucionais<sup>μ</sup></b>											
A	58 (31,69)	0.5283	1.409	(0.5887 – 3.374)	-	-	-	0.4425	86.01	(82.82 – 88.27)	76.5
B (ref)	125 (68,34)								80.39	(78.56 – 82.76)	73
<b>Resposta ao tratamento<sup>ρ</sup></b>											
Sem resposta (ref)	32 (14,49)	<b>0.0108</b>	-	-	<b>0.000</b>	0.045	(0.015 – 0.131)	< <b>0.0001</b>	62.74	(44.16 – 76.01)	25.5
Resposta completa	124 (67,76)								94.85	(94.85 – 94.85)	86
Resposta parcial	27 (17,75)								0.072	0.372	(0.126 – 1.093)
<b>Tratamento<sup>¶</sup></b>											
ABVD (ref)	87 (47,54)	<b>0.0014</b>	3.953	(1.662 – 9.405)	<b>0.002</b>	3.953	(1.662 – 9.403)	<b>0.0001</b>	76.46	(73.64 – 79.28)	53
ABVD + radioterapia	96 (52,46)								92.05	(90.6 – 93.51)	89.5
<b>Tempo até o diagnóstico<sup>β</sup></b>											
≤ 1 ano	152 (83,06)	1	0.9320	(0.3273 – 2.653)	-	-	-	0.9157	82.04	(80.49 – 83.10)	74
> 1 ano (ref)	31 (16,94)								82.89	(76.97 – 92.64)	65

Fonte: Próprio autor

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 com presença de sintomas constitucionais A: Sem sintomas B; B: Com sintomas B. 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. ρ 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 na captação. Progressão da doença: doença metabólica progressiva e presença novas lesões. ¶ Protocolo ABVD: doxorubicina 25mg/m<sup>2</sup>, bleomicina: 10UI/m<sup>2</sup>, Vimblastina: 6mg/m<sup>2</sup>, dacarbazina: 375mg/m<sup>2</sup> no dia 1 e 15 a cada 28 dias β Tempo da doença considerado da data do início dos sintomas até a data do diagnóstico definitivo.

**Tabela 6:** Preditores de recidiva nos pacientes com Linfoma de Hodgkin de 2000 a 2009 (Grupo 2: n = 183)

Fatores	Análise univariada*				Multivariada **			Sobrevida Livre de Eventos (SLE)***			
	n (%)	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	mediana (%)	95% IC	mediana (meses)
<b>Idade (anos)</b>											
≤ 45	158 (86,34)								85.48	(84.14 – 86.57)	71.5
> 45 (ref)	25 (13,66)	0.7540	1.243	(0.3880 – 3.980)	-	-	-	0.4750	88.42	(81.05 – 100)	46
<b>Estadiamento clínico 2<sup>§</sup></b>											
IA – IIA (ref)	47 (25,68)								86.03	(86.03 – 86.09)	80
IIIA - IVA	11 (6,01)								90.91	(90.91 – 90.96)	48
IB - IIB	42 (22,95)	0.6955	-	-	-	-	-	0.8013	78.64	(78.64 – 85.07)	81.5
IIIB - IVB	83 (45,35)								87.87	(84.36 – 89.82)	63
<b>Sintomas constitucionais<sup>μ</sup></b>											
A	58 (31,69)								86.85	(86.85 – 86.85)	76.5
B (ref)	125 (68,34)	0.8182	1.226	(0.4813 – 3.121)	-	-	-	0.4869	84.16	(82.33 – 86.88)	65
<b>Resposta ao tratamento<sup>p</sup></b>											
Sem resposta (ref)	32 (14,49)								96.90	(95.6 – 98.22)	25.5
Resposta completa	124 (67,76)	0.7764	-	-	-	-	-	0.0919	82.87	(81.64 – 84.09)	65
Resposta parcial	27 (17,75)								95.83	(93.71 – 97.96)	77
<b>Tratamento<sup>¶</sup></b>											
ABVD	87 (47,54)								89.35	(87.34 – 91.37)	47
ABVD + radioterapia (ref)	96 (52,46)	0.2818	0.5769	(0.2406 – 1.383)	-	-	-	0.6062	84.83	(83.69 – 85.97)	87.5
<b>Tempo até o diagnóstico<sup>β</sup></b>											
≤ 1 ano	152 (83,06)								82.23	(80.84 – 83.37)	66.5
> 1 ano (ref)	31 (16,94)	<b>0.0093</b>	12.60	(0.0047 – 1.340)	-	-	-	<b>0.0239</b>	100	(100 – 100)	65

Fonte: Próprio autor

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 com presença de sintomas constitucionais A: Sem sintomas B; B: Com sintomas B. 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. p 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  $\geq 50\%$ . Não resposta ou doença estável: sem presença de alterações na captação. Progressão da doença: doença metabólica progressiva e presença novas lesões. ¶ Protocolo ABVD: doxorubicina 25mg/m<sup>2</sup>, bleomicina: 10UI/m<sup>2</sup>, Vimblastina: 6mg/m<sup>2</sup>, dacarbazina: 375mg/m<sup>2</sup> no dia 1 e 15 a cada 28 dias β Tempo da doença considerado da data do início dos sintomas até a data do diagnóstico definitivo.

**Tabela 7:** Preditores de mortalidade nos pacientes com Linfoma de Hodgkin de 2010 a 2018 (Grupo 3: n = 131)

Fatores	Análise univariada*				Multivariada **			Sobrevida global (SG)***			
	n (%)	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	mediana (%)	95% IC	mediana (meses)
<b>Idade (anos)</b>	<b>Óbito</b>										
≤ 45	120 (91,60)										
> 45 (ref)	11 (8,40)	1	0.5754	(0.031114 – 10.63)	-	-	-	0.3687	91.84	(89.49 – 93.64)	33.5
<b>Estadiamento clínico 2<sup>§</sup></b>											
IA – IIA (ref)	19 (14,50)								90.91	(90.91 – 100)	41
IIIA - IVA	7 (5,34)								100	(100 – 100)	40
IB - IIB	39 (29,77)	0.8849	-	-	-	-	-	0.8083	94.59	(94.59 – 94.76)	29
IIIB - IVB	66 (50,39)								91.53	(91.53 – 94.23)	32
<b>Sintomas constitucionais<sup>μ</sup></b>											
A	26 (19,84)								93.33	(93.33 – 100)	23
B (ref)	105 (80,16)	1	0.56	(0.06580 – 4.766)	-	-	-	0.4789	92.44	(89.80 – 94.22)	32
<b>Resposta ao tratamento<sup>p</sup></b>											
Sem resposta (ref)	37 (28,24)				0.120				88.27	(78.73 – 94.44)	23
Resposta completa	73 (55,72)	0.0801	-	-	<b>0.047</b>	0.180	(0.03 – 0.979)	<b>0.0266</b>	97.44	(94.08 – 100)	42
Resposta parcial	21 (16,04)				0.314	0.320	(0.035 – 2.942)		95.24	(95.24 – 95.24)	37
<b>Tratamento<sup>¶</sup></b>											
ABVD	90 (68,70)								91.98	(90.82 – 93.14)	29
ABVD + radioterapia (ref)	41 (31,30)	0.4340	0.2964	(0.03524 – 2.493)	-	-	-	0.1285	97.57	(96.72 – 98.41)	47
<b>Tempo até o diagnóstico<sup>β</sup></b>											
≤ 1 ano	112 (85,50)								92.43	(89.93 – 94.27)	36
> 1 ano (ref)	19 (14,50)	1	0.8333	(0.09662 – 7.187)	-	-	-	0.9572	94.44	(94.4 – 95.96)	20

Fonte: Próprio autor

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 com presença de sintomas constitucionais A: Sem sintomas B; B: Com sintomas B. 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. P 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  $\geq 50\%$ . Não resposta ou doença estável: sem presença de alterações na captação. Progressão da doença: doença metabólica progressiva e presença novas lesões β. ¶ Protocolo ABVD: doxorubicina 25mg/m<sup>2</sup>, bleomicina: 10UI/m<sup>2</sup>, Vimblastina: 6mg/m<sup>2</sup>, dacarabina: 375mg/m<sup>2</sup> 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.

**Tabela 8:** Preditores de recidiva nos pacientes com Linfoma de Hodgkin de 2010 a 2018 (Grupo 3: n = 131)

Fatores	Análise univariada*				Multivariada **			Sobrevida Livre de Eventos (SLE)***			
	n (%)	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	mediana (%)	95% IC	mediana (meses)
<b>Recidiva</b>											
<b>Idade (anos)</b>											
≤ 45	120 (91,60)										
> 45 (ref)	11 (8,40)	0.2930	.02871	(0.03528 – 2.336)	-	-	-	0.1564	75.77	(71.56 – 81.49)	23
<b>Estadiamento clínico 2<sup>§</sup></b>											
IA – IIA (ref)	19 (14,50)				<b>0.05</b>				62.03	(55.14 – 78.95)	23
IIIA - IVA	7 (5,34)	<b>0.0191</b>	-	-	<b>0.04</b>	3.564	(1.032 – 12.308)	<b>0.0219</b>	62.50	(62.50 – 100)	24
IB - IIB	39 (29,77)				0.27	0.531	(0.173 – 1.636)		82.70	(75.81 -91.54)	21
IIIB - IVB	66 (50,39)				0.95	0.939	(0.139 – 6.340)		82.12	(66.40 – 87.42)	23.5
<b>Sintomas constitucionais<sup>μ</sup></b>											
A	26 (19,84)	<b>0.0091</b>	3.643	(1.463 – 9.07)	<b>0.005</b>	3.64	(1.463 – 9.06)	<b>0.044</b>	56.74	(56.74 – 84.44)	23.5
B (ref)	105 (80,16)								82.37	(77.53 – 87.52)	40.5
<b>Resposta ao tratamento<sup>ρ</sup></b>											
Sem resposta (ref)	37 (28,24)				<b>0.001</b>				64.34	(58.74 – 78.40)	22
Resposta completa	73 (55,72)	<b>0.0002</b>	-	-	0.557	0.543	(0.071 – 4.167)	<b>0.0005</b>	96.15	(96.15 – 100)	21
Resposta parcial	21 (16,04)				<b>0.023</b>	5.911	(1.278 – 27.33)		88.21	(88.21 – 95)	31
<b>Tratamento<sup>¶</sup></b>											
ABVD	90 (68,70)	<b>0.0008</b>	0.2354	(0.1016 – 0.5453)	<b>0.04</b>	0.340	(0.121 – 0.954)	<b>0.0170</b>	82.62	(82.62 – 91.14)	20.5
ABVD + radioterapia (ref)	41 (31,30)								67.28	(42.40- 82.26)	30
<b>Tempo até o diagnóstico<sup>β</sup></b>											
≤ 1 ano	112 (85,50)								74.30	(69.93 – 82.78)	23.5
> 1 ano (ref)	19 (14,50)	0.1574	3.11	(0.6774 – 14.28)	-	-	-	0.1380	94.44	(80.95 – 94.44)	19

Fonte: Próprio autor

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 com presença de sintomas constitucionais A: Sem sintomas B; B: Com sintomas B. 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. ρ 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  $\geq 50\%$ . Não resposta ou doença estável: sem presença de alterações na captação. Progressão da doença: doença metabólica progressiva e presença novas lesões β. ¶ Protocolo ABVD: doxorubicina 25mg/m<sup>2</sup>, bleomicina: 10UI/m<sup>2</sup>, Vimblastina: 6mg/m<sup>2</sup>, dacarabina: 375mg/m<sup>2</sup> 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.

## FATORES PREDITIVOS RELACIONADOS A IMUNOHISTOQUIMICA

Os pacientes foram distribuídos em grupos com exame imunohistoquímico (Tabela 9) e sem o exame de IHC (Tabela 11) associados ao óbito e SG.

Dos pacientes com a IHC, a idade foi um fator que apresentou associação com o óbito na análise univariada ( $p=0,0066$ ), confirmando sua relação na multivariada onde a faixa etária maior ou igual a 45 anos apresenta maior chance de óbito ( $OR:5,02$ ;  $p=0,007$ ) bem como teve influência na melhor sobrevida global ( $p=0,0005$ ) (Tabela 9). Enquanto a idade dos pacientes sem a IHC não foi um fator significativo tanto na univariada ( $p=0,4612$ ) como na SG ( $p=0,4261$ ) (Tabela 11).

Outro fator que apresentou associação, foi a resposta ao tratamento, na análise univariada ( $p < 0,0001$ ), na multivariada demonstrou que a resposta completa é um fator de proteção quando comparado a não resposta ( $p=0,004$ ) e teve influência na melhor sobrevida ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 9). Semelhante aos pacientes sem IHC que também apresentaram resposta completa como fator de proteção na univariada ( $p < 0,0001$ ), na multivariada em relação a não resposta ao tratamento ( $p=0,000$ ) e teve influência na melhor SG ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 11).

Dos pacientes com IHC, o esquema de tratamento sem o uso da radioterapia apresentou associação com o óbito ( $p=0,0390$ ), não sendo significativo na análise multivariada, porém interferiu na pior sobrevida da terapia apenas com ABVD, em relação a quem fez o esquema com ABVD+ RT (87,58 vs 98, 11; mediana 39 vs 55;  $p=0,0165$ ) (Tabela 9). Enquanto os pacientes sem IHC que realizaram o tratamento sem RT tiveram maior chance de óbito na univariada ( $p=0,0111$ ), na multivariada demonstrou que a terapia sem o RT apresentou maior chance de óbito em relação a quem fez uso da RT ( $OR: 3,364$ ;  $p=0,010$ ) e influenciou na pior SG ( $p=0,02$ ) (Tabela 11).

O estadiamento clínico, os sintomas constitucionais e o tempo de diagnóstico tanto dos pacientes com IHC quanto dos pacientes sem IHC não apresentaram associação significativa com o óbito na análise univariada, multivariada e influencia na SG (Tabela 09 e 11).



Além disso, os pacientes foram distribuídos em grupos com exame imunohistoquímico (Tabela 10) e sem o exame de IHC (Tabela 12) associados a recidiva e a SLE.

Quando os fatores preditivos dos pacientes com IHC foram relacionados a recidiva, apresentaram associação significativa a resposta a terapia, o tipo de tratamento e tempo de diagnóstico (Tabela 10).

A resposta completa foi um fator de proteção para a recidiva na univariada ( $p=0,0021$ ) e na multivariada ( $p=0,005$ ), assim como influenciou de maneira positiva na SLE ( $p=0,0184$ ) (Tabela 10).

A forma de tratamento apresentou associação com o óbito na univariada ( $p=0,0001$ ), na multivariada no qual demonstrou que a radioterapia é um fator de proteção para a recaída ( $p=0,010$ ) e apresentou influência na SLE ( $p=0,0008$ ).

O tempo de diagnóstico teve associação com a recidiva na univariada ( $p=0,0287$ ), na multivariada, os pacientes com tempo de diagnóstico maior de 1 ano apresentaram maior chance de recidiva (OR: 0,196;  $p=0,034$ ) e influência na menor SLE quando comparado a quem teve diagnóstico menor ou igual a 1 ano (75,48% vs 90%; mediana 43,5 vs 31,5;  $p=0,0385$ ) (Tabela 10).

Os outros fatores não apresentaram associação significativa tais como: a recidiva como a idade ( $p=0,7867$ ), estadiamento clínico ( $p=0,1535$ ) e sintomas constitucionais ( $p=0,1235$ ) (Tabela 10).

Em relação aos pacientes sem exame IHC, dentre os fatores, o que apresentou associação com a recidiva foi a resposta ao tratamento ( $p=0,0073$ ) na univariada e na influência negativa da SLE nos pacientes sem resposta ( $p=0,0280$ ) (Tabela 12).

Os fatores tais como idade ( $p=0,6936$ ), estadiamento clínico ( $p=0,7616$ ), sintomas constitucionais ( $p=0,7970$ ), tratamento ( $p=1$ ) e tempo de diagnóstico ( $p=0,0765$ ) não tiveram associação significativa (Tabela 12).

**Tabela 9:** Preditores de mortalidade nos pacientes com Linfoma de Hodgkin com Imunohistoquímica (Grupo 4: n=172)

FATORES	Análise univariada*				Multivariada **			Sobrevida global (SG)***			mediana (meses)
	n (%)	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	mediana (%)	95% IC	
<b>Idade (anos)</b>	<b>Óbito</b>										
≤ 45 (ref)	149 (86,62)	<b>0.0066</b>	5.49	(1.739 – 17.33)	<b>0.007</b>	5.02	(1.55 – 16.26)	<b>0.0005</b>	95.24	(93.68 – 95.24)	43
> 45	23 (13,48)								74.82	(68.02 – 86.12)	40
<b>Estadiamento clínico 2<sup>§</sup></b>											
IA – IIA (ref)	30 (17,44)								87.84	(87.84 – 96.67)	48.5
III A - IVA	9 (5,23)	0.6859	-	-	-	-	-	0.6604	100	(100 – 100)	40
IB - IIB	46 (26,74)								90.73	(90.73 – 90.76)	37.5
IIIB - IVB	87 (68,03)								91.42	(87.01 – 94.67)	48
<b>Sintomas constitucionais<sup>μ</sup></b>											
A	39 (22,67)	0.7481	0.7889	(0.2365– 2.632)	-	-	-	0.7303	90.42	(90.42 – 97.44)	42
B (ref)	133 (77,33)								91.74	(90.01 – 93.20)	43
<b>Resposta ao tratamento<sup>p</sup></b>											
Sem resposta (ref)	42 (24,42)				<b>0.014</b>	-	-		80.49	(75.13 – 87.39)	22.5
Resposta completa	106 (61,63)	<b>0.0001</b>	-	-	<b>0.004</b>	0.033	(0.003 – 0.327)	<b>&lt; 0.0001</b>	98.59	(98.59 – 98.59)	51.5
Resposta parcial	24 (13,95)				0.399	0.556	(0.142 – 2.174)		87.85	(75.63 – 91.67)	44.5
<b>Tratamento<sup>¶</sup></b>											
ABVD	117 (68,02)	<b>0.0390</b>	7.34	(0.9394 – 57.35)	0.072	6.68	(0.84 – 53.08)	<b>0.0165</b>	87.58	(86.11 – 89.04)	39
ABVD + radioterapia (ref)	55 (31,98)								98.11	(97.80 – 98.42)	55
<b>Tempo até o diagnóstico<sup>β</sup></b>											
≤ 1 ano	142 (82,56)	0.7280	0.8308	(0.2194 – 3.146)	-	-	-	0.8606	91.44	(90.36 – 91.73)	43
> 1 ano (ref)	30 (17,44)								90.06	(79.59 – 96.43)	45

Fonte: Próprio autor

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 com presença de sintomas constitucionais A: Sem sintomas B; B: Com sintomas B. 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. P 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  $\geq 50\%$ . Não resposta ou doença estável: sem presença de alterações na captação. Progressão da doença: doença metabólica progressiva e presença novas lesões β. ¶ Protocolo ABVD: doxorubicina 25mg/m<sup>2</sup>, bleomicina: 10UI/m<sup>2</sup>, Vimblastina: 6mg/m<sup>2</sup>, dacarzarabina: 375mg/m<sup>2</sup> 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.

**Tabela 10:** Preditores de recidiva nos pacientes com Linfoma de Hodgkin com Imunohistoquímica (Grupo 4: n=172)

FATORES	Análise univariada*				Multivariada **			Sobrevida livre de eventos (SLE)***			
	n (%)	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	mediana (%)	95% IC	mediana (meses)
<b>Recidiva</b>											
<b>Idade (anos)</b>											
≤ 45	149 (86,62)	0.7867	0.7105	(0.2253 – 2.240)	-	-	-	0.6260	73.28	(67.35 – 82.45)	32
> 45 (ref)	23 (13,48)								86.88	(78.98 – 100)	30
<b>Estadiamento clínico 2<sup>§</sup></b>											
IA – IIA (ref)	30 (17,44)								71.35	(54.66 – 75.31)	32
IIIA - IVA	9 (5,23)	0.1535	-	-	-	-	-	0.2304	85.71	(85.71 – 100)	36
IB - IIB	46 (26,74)								78.87	(73.24 – 89.57)	24
IIIB - IVB	87 (68,03)								83.01	(73.72 – 87.16)	32
<b>Sintomas constitucionais<sup>μ</sup></b>											
A	39 (22,67)	0.1235	1.920	(0.8563 – 4.305)	-	-	-	0.1506	73.42	(71.58 – 81.61)	34
B (ref)	133 (77,33)								74.57	(60.13 – 80.78)	31
<b>Resposta ao tratamento<sup>p</sup></b>											
Sem resposta (ref)	42 (24,42)				<b>0.004</b>	-	-		66.08	(60.56 – 77.20)	22
Resposta completa	106 (61,63)	<b>0.0021</b>	-	-	<b>0.005</b>	0.933	(0.692 – 20.8)	<b>0.0184</b>	96.15	(88.14 – 100)	36
Resposta parcial	24 (13,95)				0.860	1.184	(0.182 – 7.70)		90.62	(90.62 – 90.62)	42
<b>Tratamento<sup>¶</sup></b>											
ABVD	117 (68,02)	<b>0.0001</b>	0.2206	(0.1027–0.4740)	<b>0.010</b>	0.337	(0.147 – 0.773)	<b>0.0008</b>	86	(83.76 – 88.81)	30
ABVD + radioterapia (ref)	55 (31,98)								58.11	(59.81 – 71.42)	36
<b>Tempo até o diagnóstico<sup>β</sup></b>											
≤ 1 ano	142 (82,56)	<b>0.0287</b>	0.2184	(0.0495 – 0.964)	<b>0.034</b>	0.196	(0.044 – 0.886)	<b>0.0385</b>	90	(90 – 96.43)	43.5
> 1 ano (ref)	30 (17,44)								75.48	(64.32 – 80.43)	31.5

Fonte: Próprio autor

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 com presença de sintomas constitucionais A: Sem sintomas B; B: Com sintomas B. 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. P 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  $\geq 50\%$ . Não resposta ou doença estável: sem presença de alterações na captação. Progressão da doença: doença metabólica progressiva e presença novas lesões β. ¶ Protocolo ABVD: doxorubicina 25mg/m<sup>2</sup>, bleomicina: 10UI/m<sup>2</sup>, Vimblastina: 6mg/m<sup>2</sup>, dacarbazina: 375mg/m<sup>2</sup> 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.

**Tabela 11:** Preditores de mortalidade nos pacientes com Linfoma de Hodgkin Sem Imunohistoquímica (Grupo 5: n=142)

FATORES	Análise univariada*				Multivariada **			Sobrevida global (SG)***			
	n (%)	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	mediana (%)	95% IC	mediana (meses)
<b>Idade (anos)</b>											
≤ 45	129 (90,84)	0.4612	0.6481	(0.1643 – 2.557)	-	-	-	0.4261	82.13	(82.13 – 85.52)	69
> 45	13 (9,26)								77.14	(71.21 – 92.31)	56
<b>Estadiamento clínico 2<sup>§</sup></b>											
IA – IIA (ref)	36 (25,35)								87.66	(87.6 – 91.03)	88
IIIA - IVA	9 (6,34)	0.6137	-	-	-	-	-	0.3911	90	(80 – 1000)	60
IB - IIB	35 (24,65)								81.56	(81.56 – 93.05)	85
IIIB - IVB	62 (43,66)								78.35	(77.11 – 81.94)	62.5
<b>Sintomas constitucionais<sup>μ</sup></b>											
A	45 (31,69)	0.2392	0.5132	(0.1784 – 1.476)	-	-	-	0.1630	86.51	(86.51 – 89.71)	87
B (ref)	97 (68,31)								78.60	(78.60 – 84.63)	63
<b>Resposta ao tratamento<sup>ρ</sup></b>											
Sem resposta (ref)	27 (19,01)				<b>0.000</b>				84.82	(48.62 – 88.43)	27
Resposta completa	91 (64,08)	< <b>0.0001</b>	-	-	<b>0.000</b>	<b>0.104</b>	<b>(0.035 – 0.307)</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	91.61	(91.61 – 91.61)	85
Resposta parcial	24 (16,91)				0.080	0.329	(0.094 – 1.141)		81	(67.50 – 91.48)	40
<b>Tratamento<sup>¶</sup></b>											
ABVD	58 (40,84)	<b>0.0111</b>	3.524	(1.391 – 8.927)	<b>0.010</b>	3.364	(1.331 – 8.5)	<b>0.0002</b>	76.93	(72.86 – 80.99)	39.5
ABVD + radioterapia (ref)	82 (59,16)								90.74	(88.86 – 92.62)	90
<b>Tempo até o diagnóstico<sup>β</sup></b>											
≤ 1 ano	122 (85,91)	1	0.8487	(0.2279 – 3.160)	-	-	-	0.9979	81.31	(81.31 – 82.53)	69
> 1 ano (ref)	20 (14,09)								80.61	(80.61 – 95)	62.5

Fonte: Próprio autor

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 com presença de sintomas constitucionais A: Sem sintomas B; B: Com sintomas B. 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. ρ 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  $\geq 50\%$ . Não resposta ou doença estável: sem presença de alterações na captação. Progressão da doença: doença metabólica progressiva e presença novas lesões β. ¶ Protocolo ABVD: doxorubicina 25mg/m<sup>2</sup>, bleomicina: 10UI/m<sup>2</sup>, Vimblastina: 6mg/m<sup>2</sup>, dacarbazina: 375mg/m<sup>2</sup> 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.

**Tabela 12:** Preditores de recidiva nos pacientes com Linfoma de Hodgkin sem Imunohistoquímica (Grupo 5: n=142)

FATORES	Análise univariada*				Multivariada **			Sobrevida livre de eventos (SLE)***			
	n (%)	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	OR	95% IC	valor p <sup>+</sup>	mediana (%)	95% IC	mediana (meses)
<b>Recidiva</b>											
<b>Idade (anos)</b>											
≤ 45	129 (90,84)	0.6936	0.4825	(0.05921 – 3.931)	-	-	-	0.5398	84.47	(82.94 – 87.20)	63
> 45	13 (9,26)								87.50	(87.50 – 100)	56
<b>Estadiamento clínico 2<sup>§</sup></b>											
IA – IIA (ref)	36 (25,35)								85.02	(85.02 – 88.72)	88
IIIA - IVA	9 (6,34)	0.7616	-	-	-	-	-	0.8577	77.78	(77.78 – 77.78)	48
IB - IIB	35 (24,65)								80.35	(80.35 – 85.08)	72
IIIB - IVB	62 (43,66)								88.23	(88.23 – 93.27)	44.5
<b>Sintomas constitucionais<sup>μ</sup></b>											
A	45 (31,69)	0.7970	1.190	(0.4397 – 3.222)	-	-	-	0.9706	83.46	(83.46 – 86.444)	87
B (ref)	97 (68,31)								87.01	(82.07 – 87.01)	56
<b>Resposta ao tratamento<sup>p</sup></b>											
Sem resposta (ref)	27 (19,01)								77.80	(77.80 – 79.39)	27
Resposta completa	91 (64,08)	<b>0.0073</b>	-	-				<b>0.0280</b>	100	(100 – 100)	78
Resposta parcial	24 (16,91)								100	(85.71 – 100)	40
<b>Tratamento<sup>¶</sup></b>											
ABVD	58 (40,84)	1	0.933	(0.3554 – 2.451)	-	-	-	0.6366	87.15	(85.25 – 88.98)	15
ABVD + radioterapia (ref)	82 (59,16)								86.41	(85.43 – 81.38)	88
<b>Tempo até o diagnóstico<sup>β</sup></b>											
≤ 1 ano	122 (85,91)	0.0765	8.2	(0.4763 – 141.2)	-	-	-	0.0729	82.06	(80.28 – 83.61)	61.5
> 1 ano (ref)	20 (14,09)								100	(100 – 100)	62.5

Fonte: Próprio autor

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 com presença de sintomas constitucionais A: Sem sintomas B; B: Com sintomas B. 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. P 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  $\geq 50\%$ . Não resposta ou doença estável: sem presença de alterações na captação. Progressão da doença: doença metabólica progressiva e presença novas lesões β. ¶ Protocolo ABVD: doxorubicina 25mg/m<sup>2</sup>, bleomicina: 10UI/m<sup>2</sup>, Vimblastina: 6mg/m<sup>2</sup>, dacarbazina: 375mg/m<sup>2</sup> 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 E SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS DE 2000 a 2018.**

As curvas de Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos foram analisadas pelo Método de Kaplan-Meier e comparação estatística pelo teste Log-rank (Mantel-Cox) (Figuras 4 e 5).

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 ( $p<0,0001$ ) (Figura 4). A curva SG demonstrou que pacientes menores ou iguais 45 anos apresentam uma melhor taxa de SG de 87,58% com mediana de *follow up* de 46,5 meses em relação ao grupo maior de 45 anos que apresentou taxa de SG 77,82% com mediana de 16,5 meses ( $p=0,0252$ ) (Tabela 3) (Fig.4a).

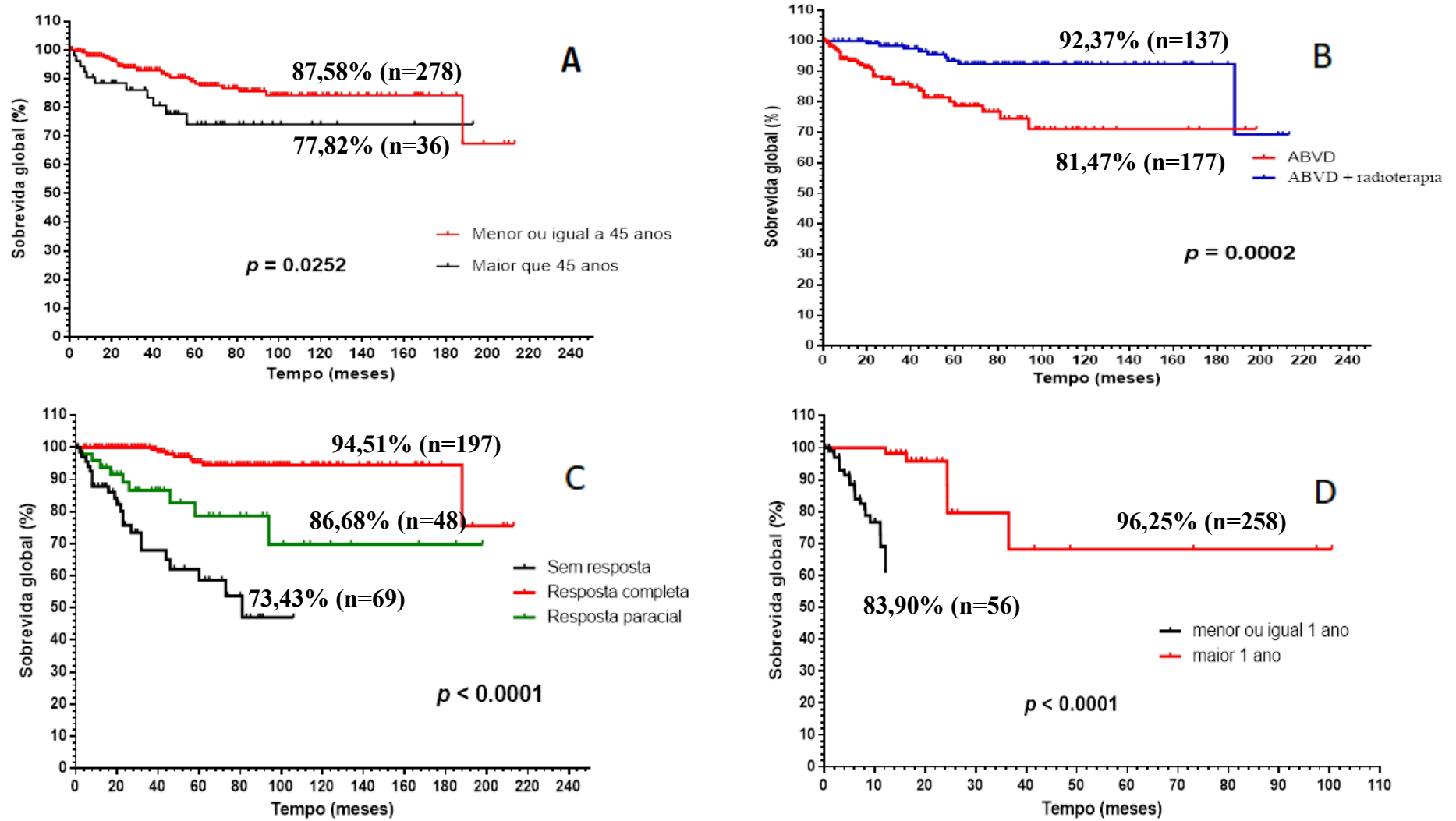
Outro fator analisado foi a utilização da radioterapia no tratamento associado ao protocolo de quimioterapia, demonstrou um aumento a sobrevida global com taxa de 92,37% mediana de *follow up* de 73 meses em relação a quimioterapia isolada com taxa de 81,47% com mediana de 39 meses ( $p=0,0002$ ) (Tabela 3) (Fig.4b).

A resposta completa ao tratamento ABVD influenciou de forma positiva para uma melhor SG com 94,51% e mediana de *follow up* de 64 meses ( $p<0,0001$ ) em relação a resposta parcial 86,68% e sem resposta 73,43% (Tabela 3) (Fig.4c). O tempo dos primeiros sintomas até o diagnóstico menor que um ano, teve influência na melhor SG dos pacientes com 96,25% com mediana de 21,31 meses de *follow up* em relação ao grupo com tempo maior igual de um ano com taxa de 83,90 e mediana de 3,07 meses ( $p<0,0001$ ) (Tabela 3) (Fig.4d). Entretanto outras variáveis analisadas como a presença de sintomas constitucionais, o estadiamento clínico de I-IV, o sexo e subtipo histológico, porém não foram significativas (Fig. 4e, 4f, 4g e 4h).

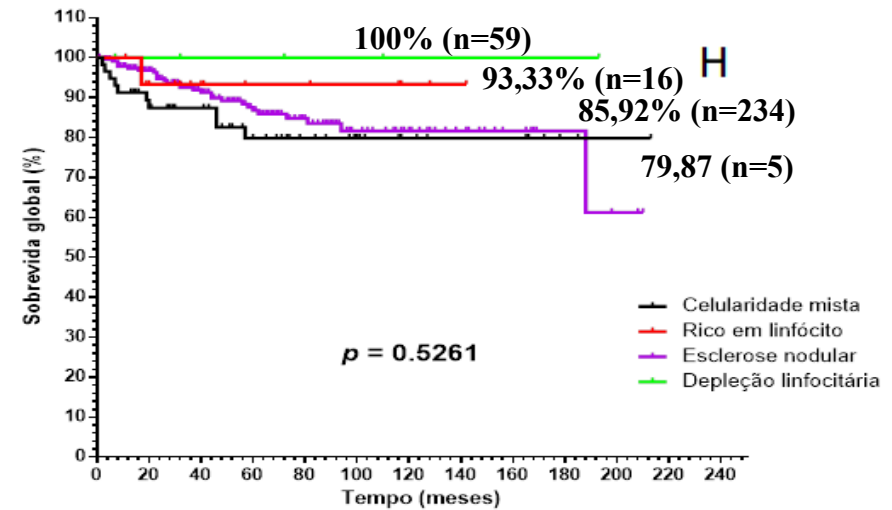
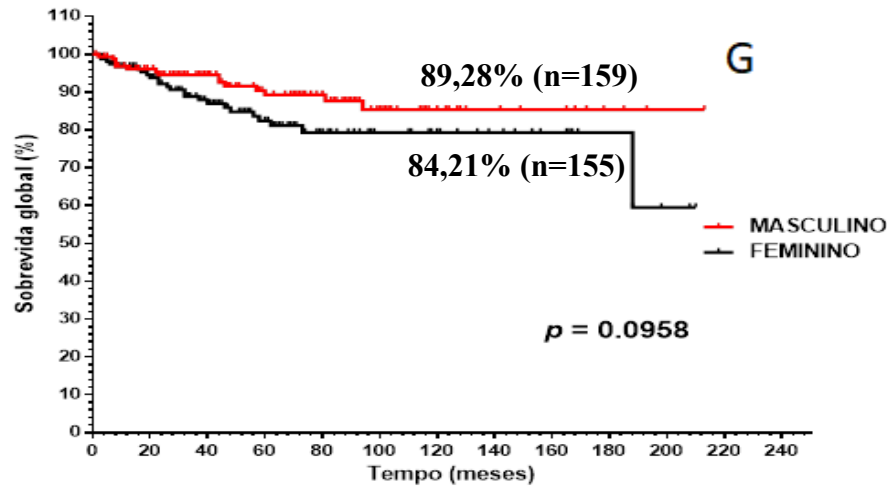
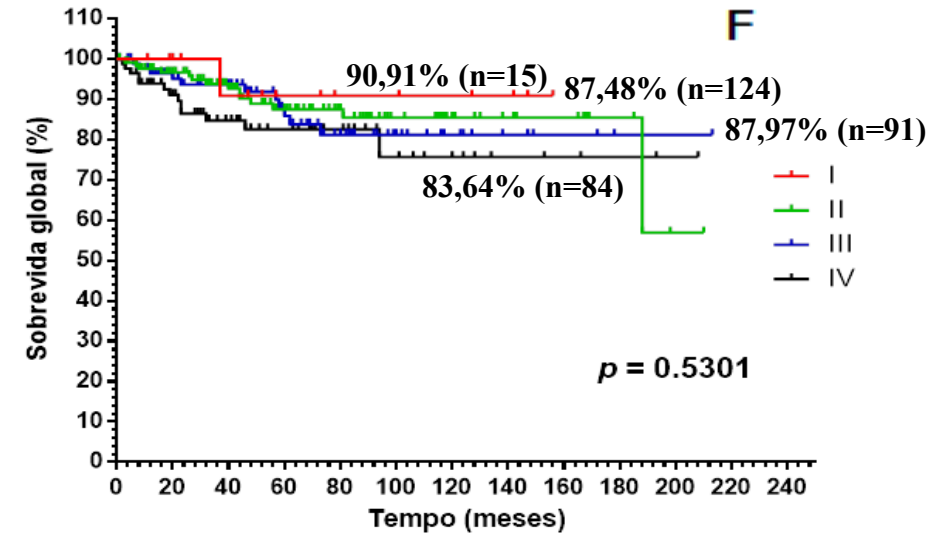
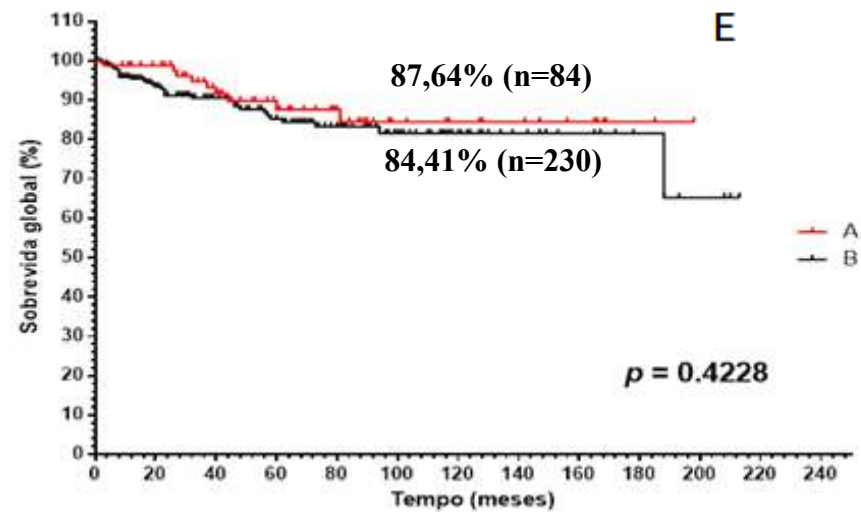
Em relação a SLE (figura 5), os pacientes que tiveram o tempo de doença até o diagnóstico menor igual de um ano apresentaram influência positiva na SLE com taxa de 92% com mediana de *follow up* de 49,5 meses ( $p=0,0106$ ) (Tabela 4) (Fig 5d.).

Outras variáveis foram testadas como sexo ( $p=0,1096$ ), idade ( $p=0,6515$ ) e comprometimento extralinfonodal ( $p=0,2517$ ) entretanto não apresentaram estatisticamente significantes para influenciar na SLE, porém nota-se uma tendência dos pacientes do sexo feminino maiores de 45 anos e presença de comprometimento extralinfonodal apresentarem uma menor SLE (Tabela 4) (Fig. 5a, 5b e 5c). Bem como o estadiamento I a IV, presença de sintomas constitucionais, subtipo histopatológico e estadiamento inicial ou avançado também não apresentaram significância (Fig. 5e, 5f, 5g e 5h).

**Figura 4:** 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.

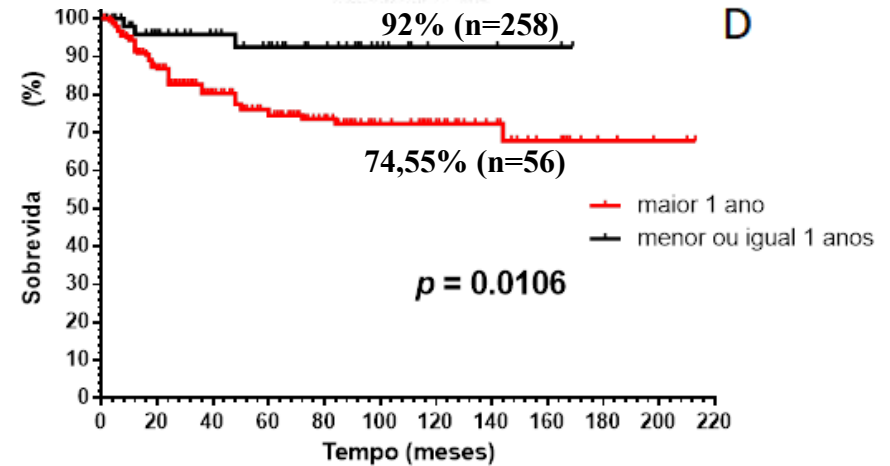
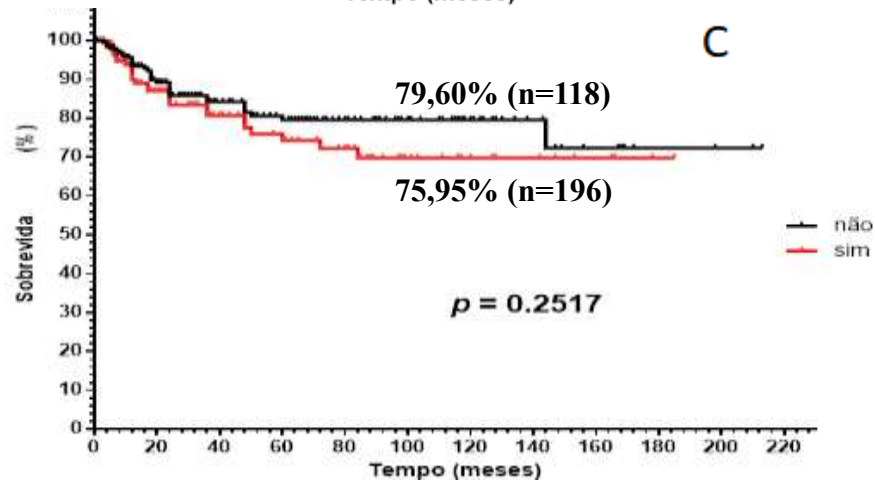
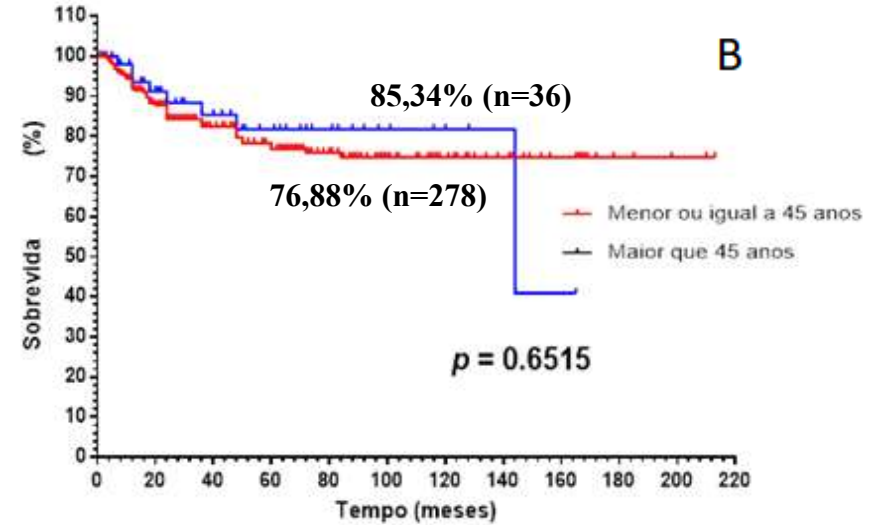
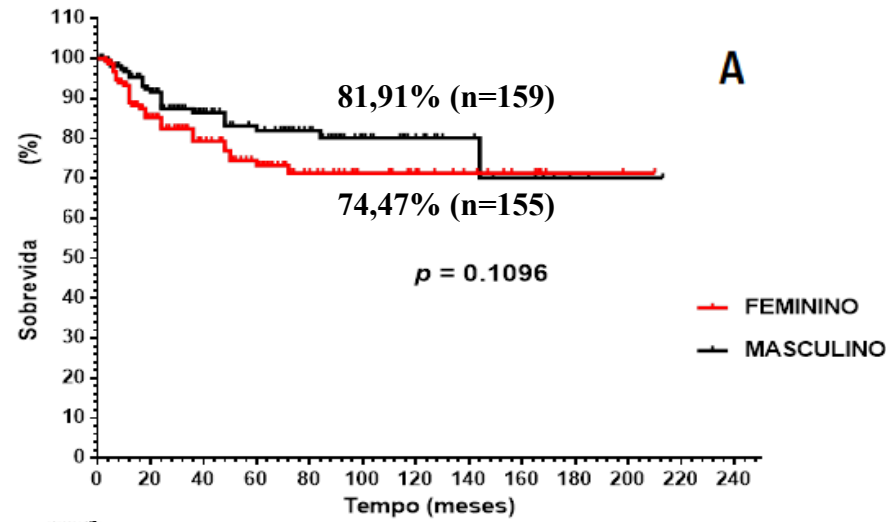


**Figura 4** (continuação.): Curvas de Sobrevida Global por *Kaplan-Meier* de 2000 a 2018 (n= 314). Fig. E: SG segundo presença de sintomas constitucionais. Fig. F: SG segundo o estadiamento clínico de I-IV. Fig. G: SG segundo sexo. Fig. H: SG segundo tipo histológico.

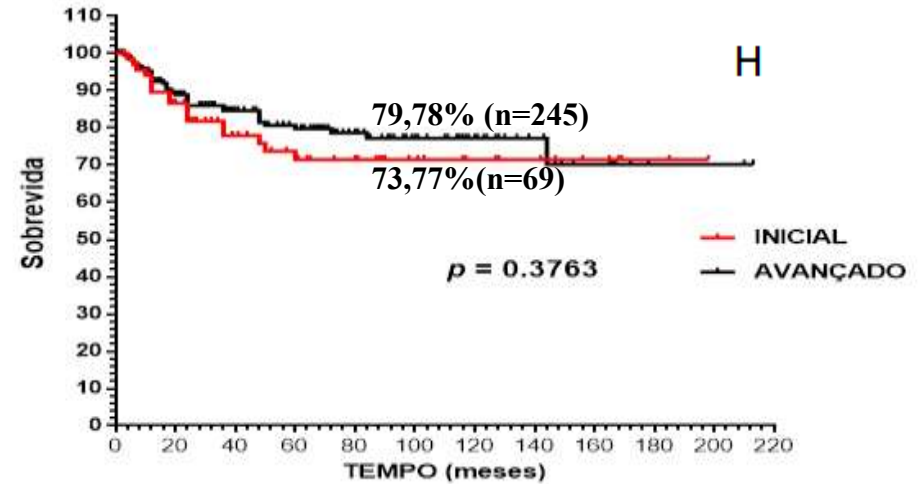
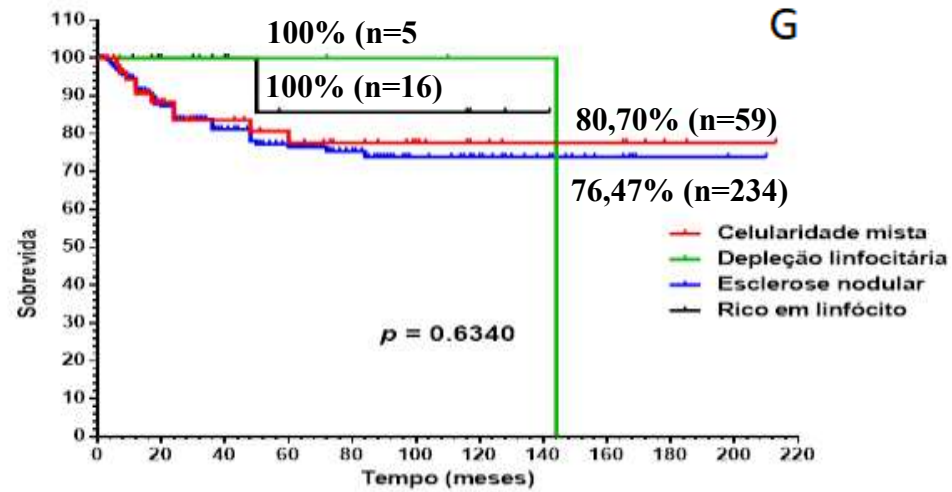
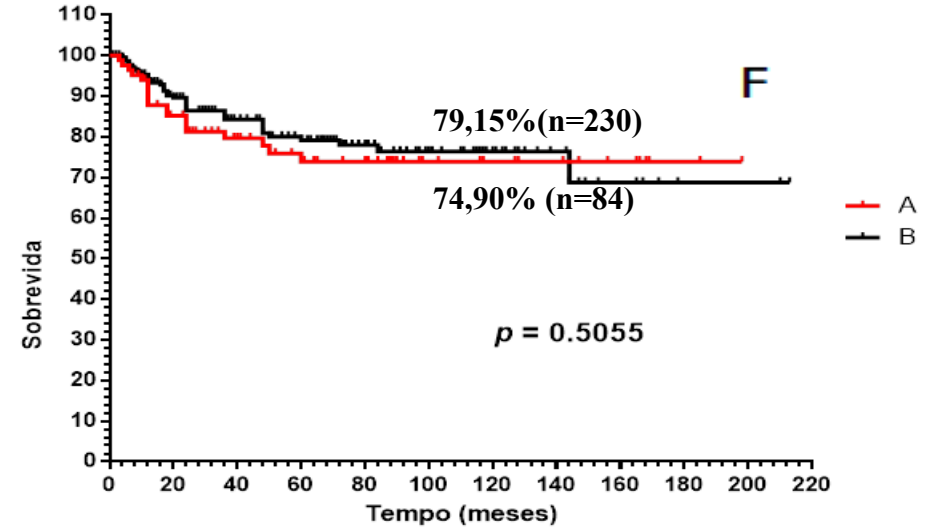
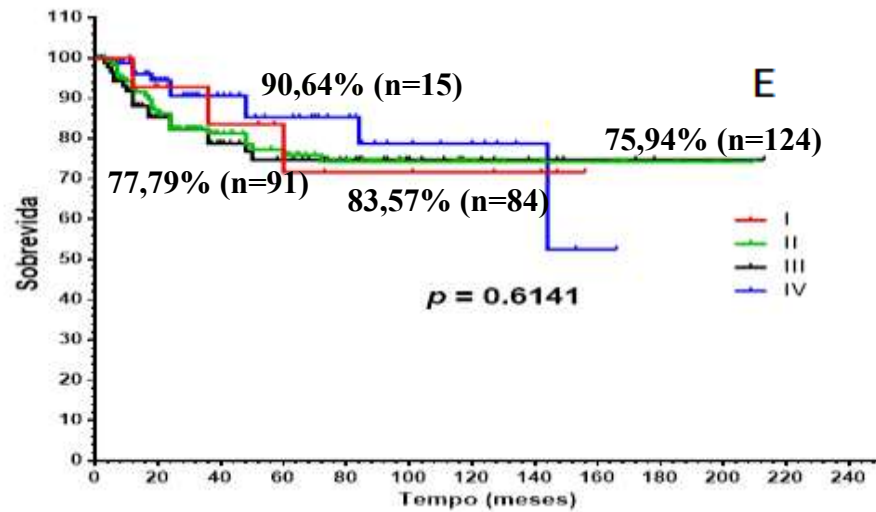




**Figura 5:** Curvas de Sobrevida Livre de eventos por de *Kaplan-Meier* de 2010 a 2018 (n=314). Fig. A: SLE segundo Sexo. B: SLE segundo idade. C: SLE segundo comprometimento extralinfonodal. D: SLE segundo tempo até o diagnóstico.



**Figura 5** (continuação): Curvas de Sobrevida Livre de eventos por de Kaplan-Meier de 2010 a 2018 (n=314). Fig. E: SLE segundo estadiamento I a IV. F: SLE segundossintomas constitucionais. G: SLE segundo subtipo histopatológico. H: SLE segundo estadiamento inicial ou avançado.



## **SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS POR DÉCADAS**

As curvas de Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos foram analisadas pelo Método de Kaplan-Meier (Mantel-Cox) dos anos de 2000 a 2009 nas Figuras 6 e 7 e dos anos de 2010 a 2018 nas figuras 8 e 9.

Em relação a sobrevida global dos pacientes dos anos de 2000 a 2009, foram estatisticamente significantes a idade ( $p=0,0013$ ), a resposta ao tratamento ( $p<0,0001$ ) e o tratamento ( $p=0,0001$ ) (Figura 6).

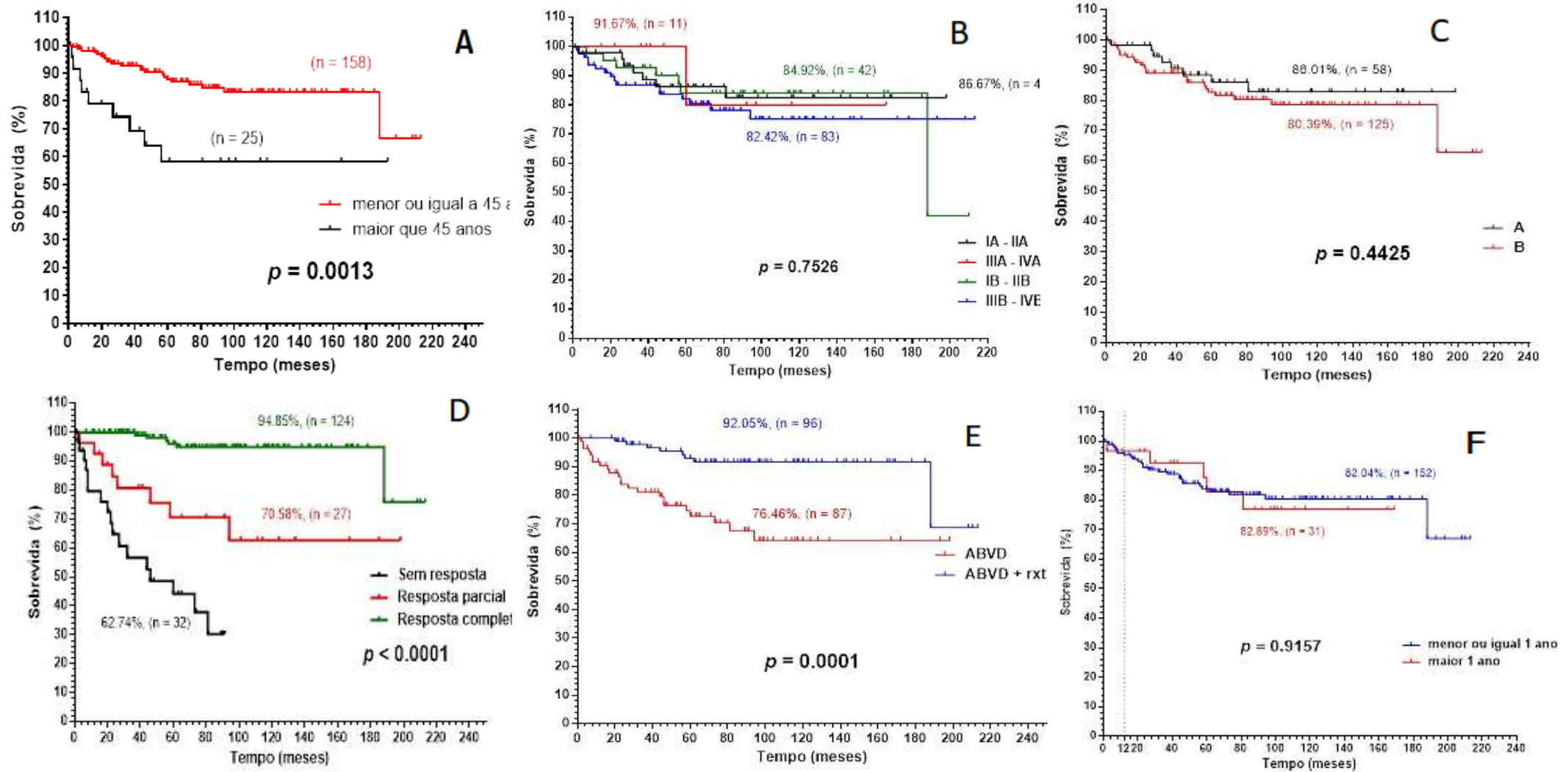
A curva de SG demonstrou que pacientes com idade menor ou igual a 45 anos apresentaram uma melhor SG de 85,78% com mediana de *follow up* de 74 meses em relação ao grupo de maior de 45 anos que apresentou 69,35% com mediana 46 meses (Tabela 5) (Fig. 6A). O estadiamento e os sintomas constitucionais não apresentaram significância (Fig. 6B e 6C). Outro fator que apresentou influência na SG foi a resposta ao tratamento, onde os pacientes com RC apresentaram influência positiva na SG com 94,85% e mediana de *follow up* de 86 meses (Tabela 5) (Fig. 6D). O tratamento associado a radioterapia demonstrou uma influência positiva na SG com 92,05% e mediana de *follow up* de 89,5 meses em relação a quem não fez uso da RT com 76,46% com mediana de 59 meses (Tabela 5) (Fig. 6E). O tempo de diagnóstico não apresentou influência na SG (Fig. 6F).

Em relação a SLE dos pacientes dos anos de 2000 a 2009 (Figura 7) apresentou influência o tempo do diagnóstico ( $p=0,0239$ ) enquanto a idade, estadiamento, sintomas constitucionais, resposta ao tratamento e tipo de tratamento não apresentaram associação com a SLE (Fig. 7A, 7B, 7C e 7D). O tempo de diagnóstico menor e igual a 1 ano apresentou melhor SG em relação ao tempo maior de 1 ano (Tabela 6) (Fig. 7F).

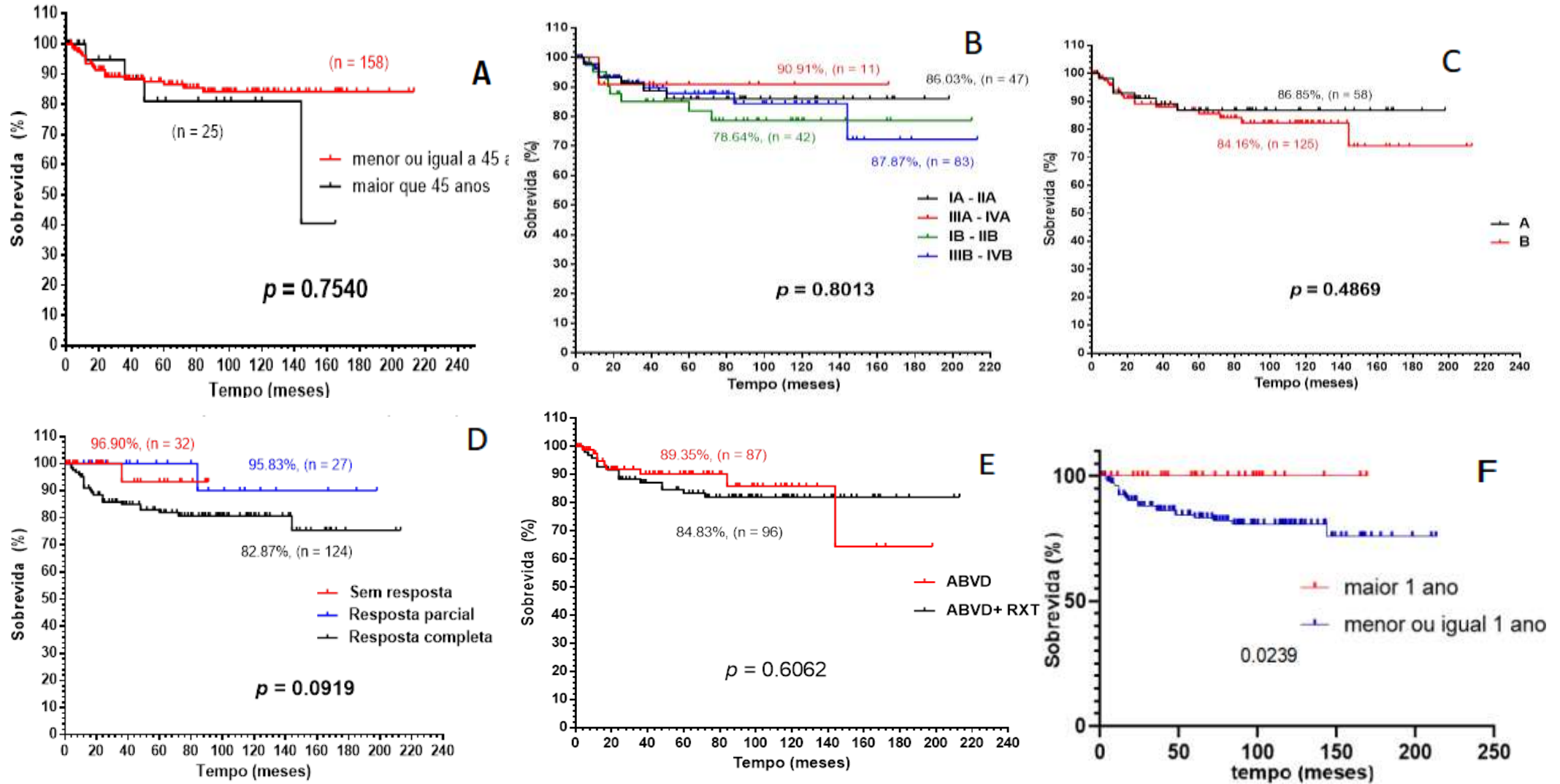
Em relação a sobrevida global dos pacientes dos anos de 2010 a 2018 (Figura 8) apresentou influência na SG a resposta ao tratamento ( $p=0,0266$ ) enquanto a idade, estadiamento, sintomas constitucionais, tipo de tratamento e tempo de diagnóstico não apresentaram influência (Figura 8A, 8B, 8C, 8E e 8F). A resposta ao tratamento demonstrou que pacientes com resposta completa ao tratamento tiveram maior SG de 97,44% com mediana de *follow up* de 42 meses em relação aos que não apresentaram resposta com SG de 88,27% e mediana de 23 meses (Tabela 7) (Fig. 8D).

Em relação a SLE dos pacientes de 2010 a 2018 apresentaram influência o estadiamento ( $p=0,0219$ ), sintomas constitucionais ( $p=0,044$ ), resposta ao tratamento ( $p=0,0005$ ) e tipo de tratamento ( $p=0,070$ ). A RC ao tratamento apresentou influência positiva na SG com 96,15% em relação aos que não tiveram resposta com 64,34% (Tabela 8) (Figura 9D).

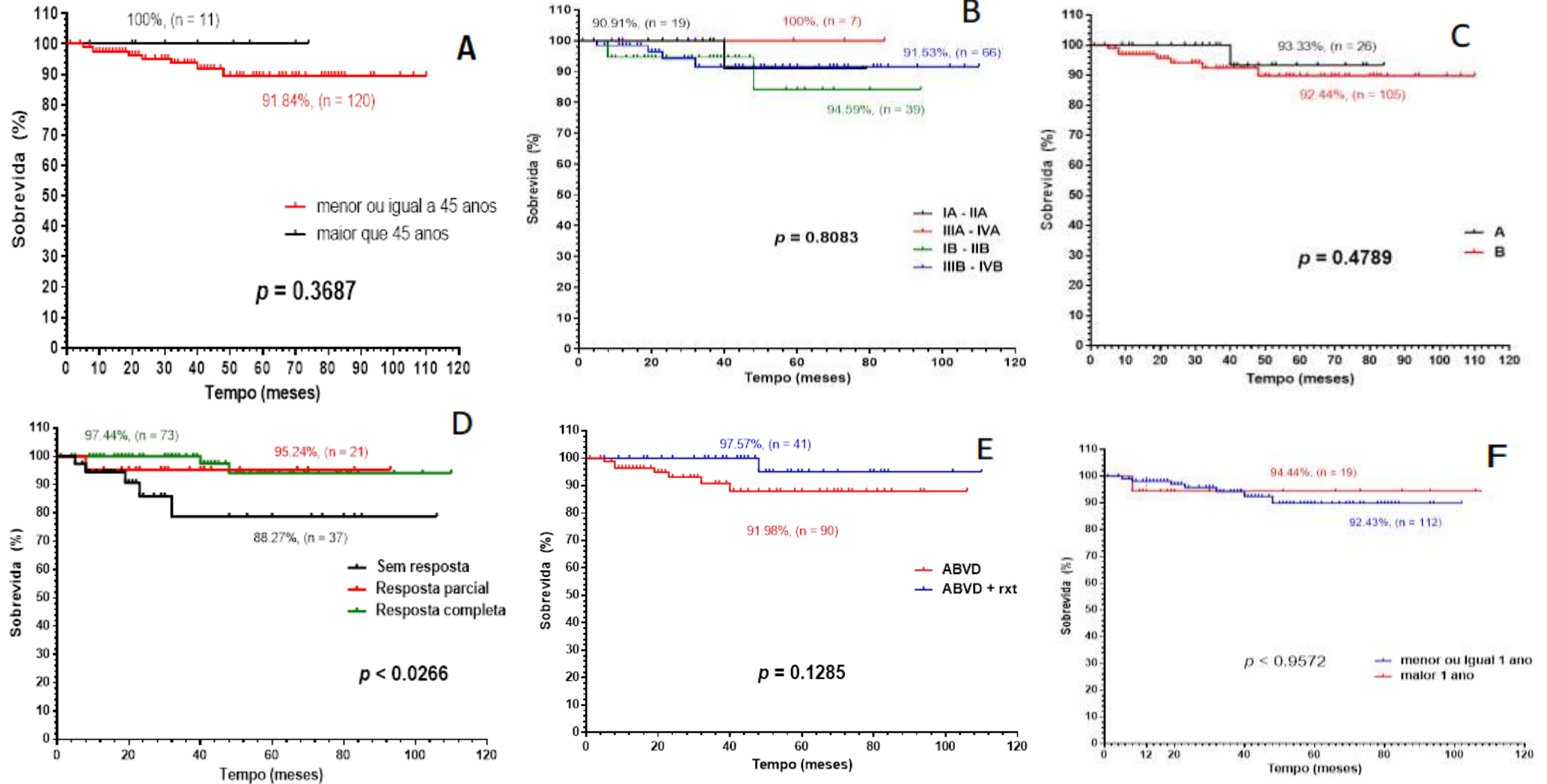
**Figura 6:** Curvas de Sobrevida Global por *Kaplan-Meier* dos pacientes de 2000 a 2009. Fig. A: SG segundo idade. Fig. B: SG segundo estadiamento clínico. Fig. C: SG segundo presença de sintomas constitucionais. Fig. D: SG segundo a resposta ao tratamento. Fig. E: Segundo uso da radioterapia. Fig. F: SG segundo o tempo de diagnóstico.



**Figura 7:** Curvas de Sobrevida Livre de Eventos por *Kaplan-Meier* dos pacientes de 2000 a 2009. Fig. A: SLE segundo idade. Fig. B: SLE segundo estadiamento clínico. Fig. C: SLE segundo presença de sintomas constitucionais. Fig. D: SLE segundo a resposta ao tratamento. Fig. E: Segundo uso da radioterapia. Fig. F: SLE segundo o tempo de diagnóstico

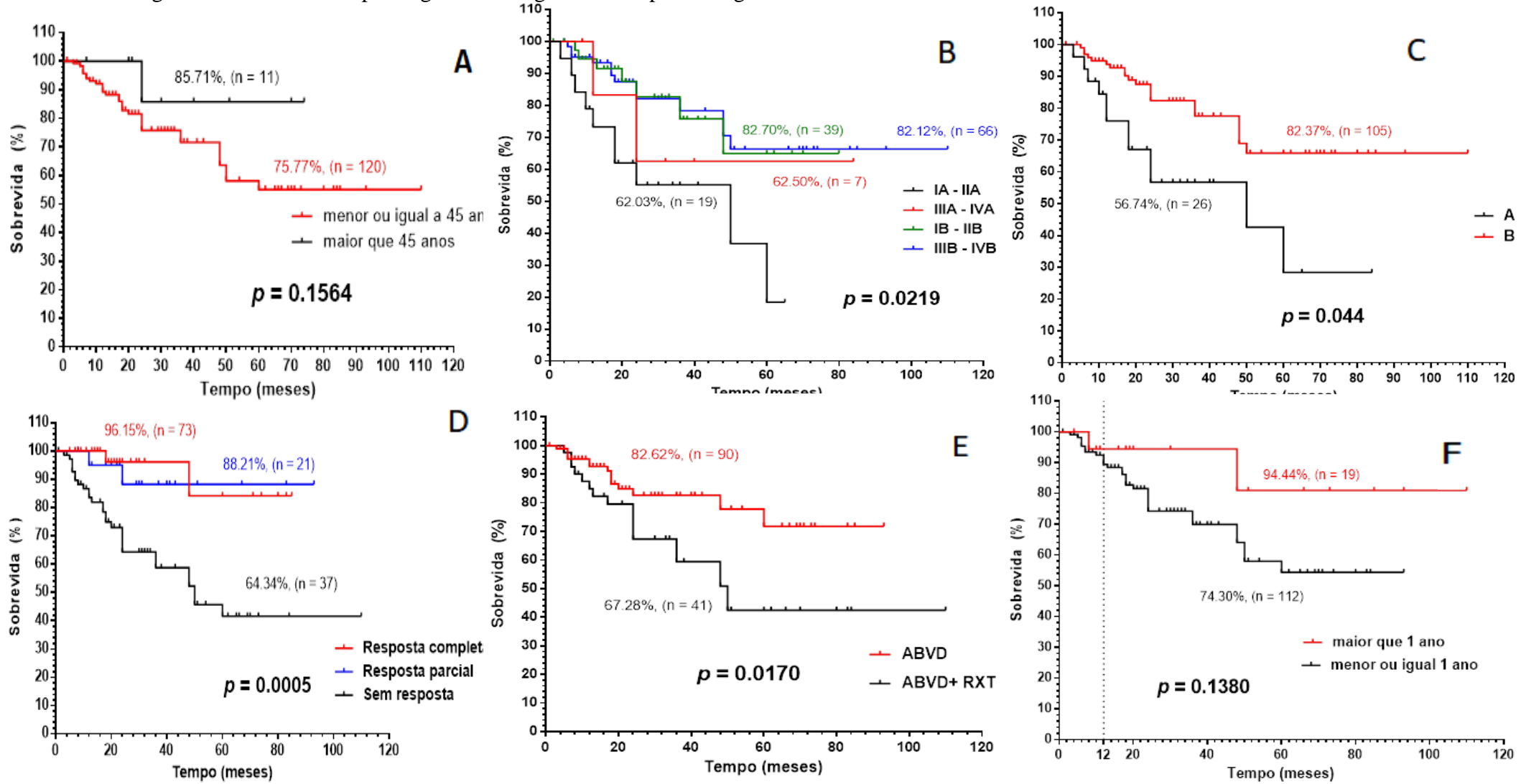


**Figura 8:** Curvas de Sobrevida Global por *Kaplan-Meier* dos pacientes de 2010 a 2018. Fig. A: SG segundo idade. Fig. B: SG segundo estadiamento clínico. Fig. C: SG segundo presença de sintomas constitucionais. Fig. D: SG segundo a resposta ao tratamento. Fig. E: Segundo uso da radioterapia. Fig. F: SG segundo o tempo de diagnóstico.





**Figura 9:** Curvas de Sobrevida Livre de Eventos por *Kaplan-Meier* dos pacientes de 2010 a 2018. Fig. A: SLE segundo idade. Fig. B: SLE segundo estadiamento clínico. Fig. C: SLE segundo presença de sintomas constitucionais. Fig. D: SLE segundo a resposta ao tratamento. Fig. E: SLE segundo uso da radioterapia. Fig. F: SLE segundo o tempo de diagnóstico



## **SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS POR IMUNOHISTOQUÍMICA**

As curvas de Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos foram analisadas pelo Método de Kaplan-Meier (Mantel-Cox) dos pacientes com exame imunohistoquímico nas figuras 10 e 11 e dos pacientes sem exame imunohistoquímico nas figuras 12 e 13.

Em relação a sobrevida global dos pacientes com IHC, foram significantes a idade ( $p=0,0005$ ), a resposta ( $p<0,0001$ ) e o tratamento ( $p=0,0165$ ) (Figura 10). A idade menor ou igual de 45 anos teve maior SG 95,24% e 43 meses de *follow up* em relação a idade maior de 45 anos (Tabela 9) (Fig. 10A). A resposta completa apresentou maior SG com 98,59% e 51,5 meses de *follow up* em relação ao paciente sem resposta (Tabela 9) (Fig.D). O tratamento ABVD associado a RT demonstrou maior SG com 96,11% e *follow up* de 55 meses em relação a quem fez tratamento com apenas o ABVD (Tabela 9) (Fig. E). Enquanto o estadiamento, os sintomas constitucionais e o tempo de diagnóstico não foram significativos (Fig. 10B, 10C e 10F).

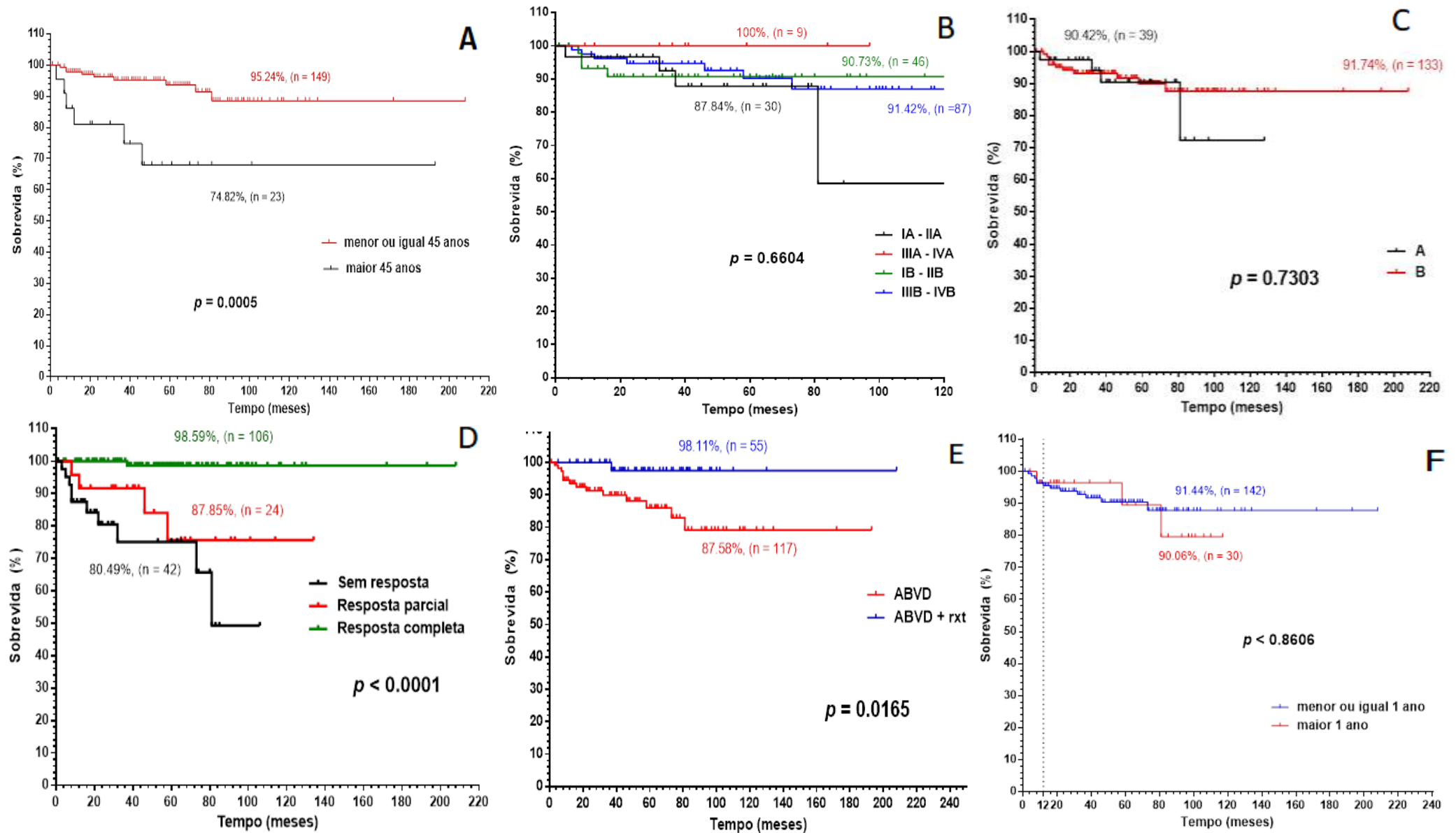
A SLE dos pacientes com IHC apresentaram significância a resposta ao tratamento ( $p=0,0184$ ), o tratamento ( $p=0,0008$ ) e o tempo de diagnóstico ( $p=0,0385$ ) (Figura 11). A resposta completa ao tratamento demonstrou maior SLE com 96,15% em relação aos pacientes sem resposta com SLE de 66,08% (Tabela 10) (Figura 11D). O tratamento com ABVD apresentou maior SLE em relação aos pacientes que fizeram ABVD+RT (Figura 11E). O tempo menor ou igual a 1 anos de diagnóstico demonstrou maior SLE com 90% em relação a maior de 1 ano 75,48% (Fig. 11F). A idade, estadiamento e sintomas constitucionais não apresentaram significância (Fig. 11A, 11B e 11C)

Em relação a SG dos pacientes sem IHC, apresentaram significância a resposta ( $p<0,0001$ ) e o tratamento ( $p=0,0002$ ) (Figura 12). A resposta completa demonstrou maior SG com 91,61% com *follow up* de 85 meses em relação aos pacientes sem resposta com 84,82% (Tabela 11) (Fig. 12D). O tratamento com ABVD associado a RT apresentou maior SG com 90,74% em relação a quem fez apenas a quimioterapia com ABVD (Fig. 12E). Enquanto a idade, estadiamento, sintomas constitucionais e tempo de diagnóstico não apresentaram significância (Fig. 12A,12B,12C e 12F).

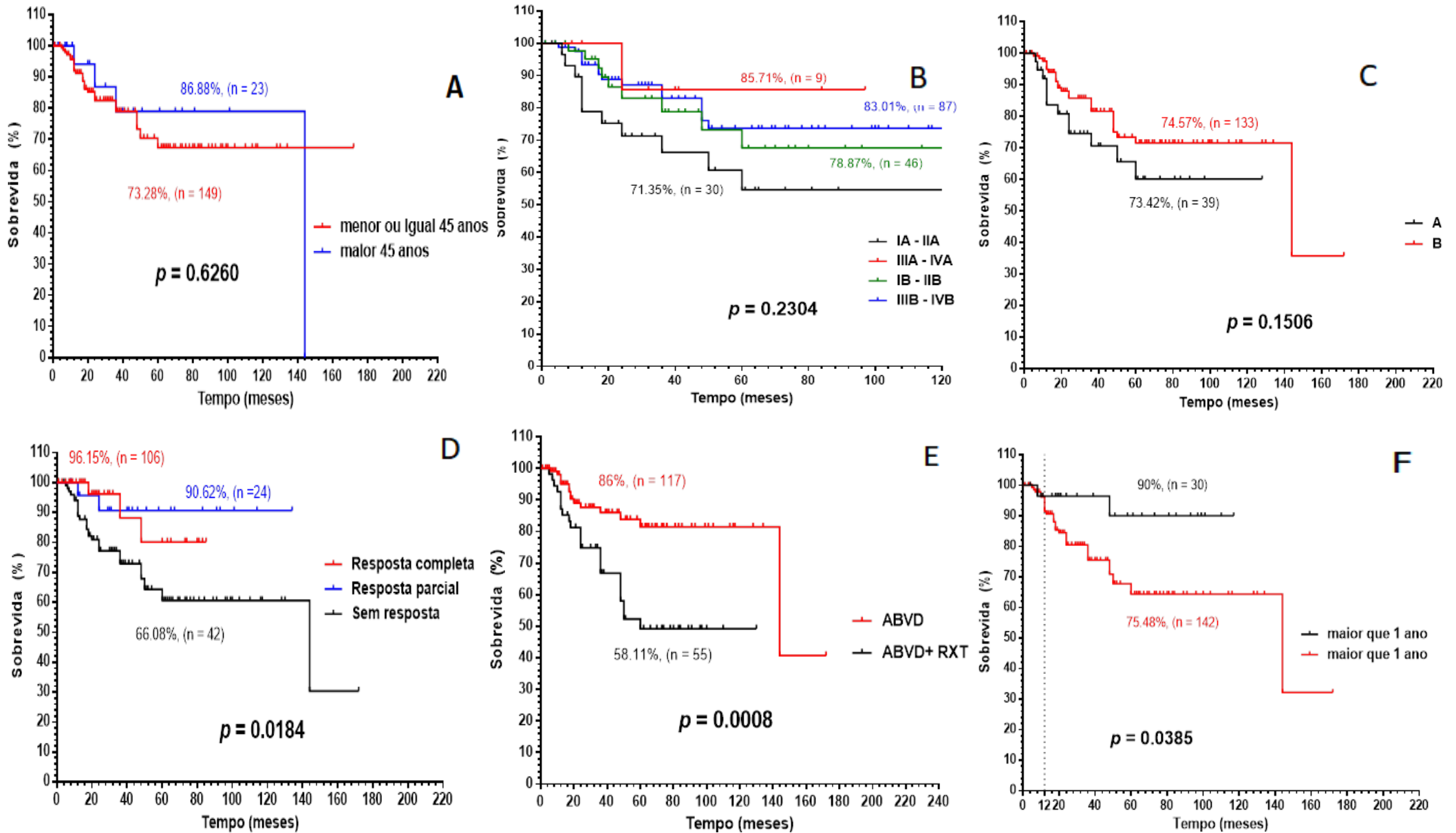
A SLE dos pacientes sem IHC apresentou significância a resposta ao tratamento ( $p=0,0280$ ), onde a resposta completa apresentou maior SLE 100% com *follow up* de 78 meses em relação aos pacientes sem resposta com SLE de 77,88% com 27 meses de *follow up* (Tabela 12) (Figura 13D). Enquanto a idade, estadiamento, sintomas constitucionais, tratamento e tempo de diagnóstico não apresentaram significância (Fig. 13A, 13B, 13C, 13E e 13F).



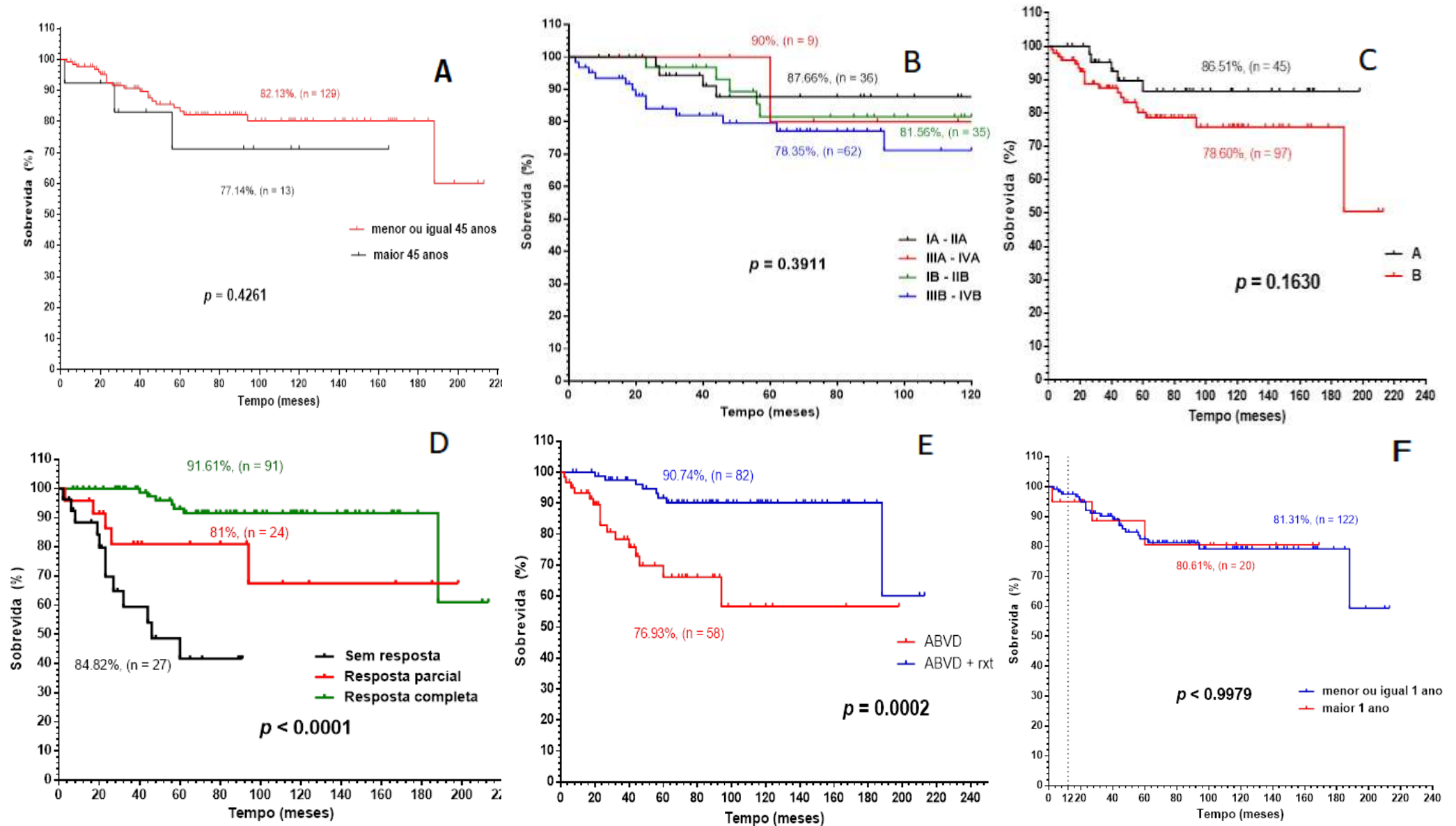
**Figura 10:** Curvas de Sobrevida Global por *Kaplan-Meier* dos pacientes com Imunohistoquímica. Fig. A: SG segundo idade. Fig. B: SG segundo estadiamento clínico. Fig. C: SG segundo presença de sintomas constitucionais. Fig. D: SG segundo a resposta ao tratamento. Fig. E: Segundo uso da radioterapia. Fig. F: SG segundo o tempo de diagnóstico



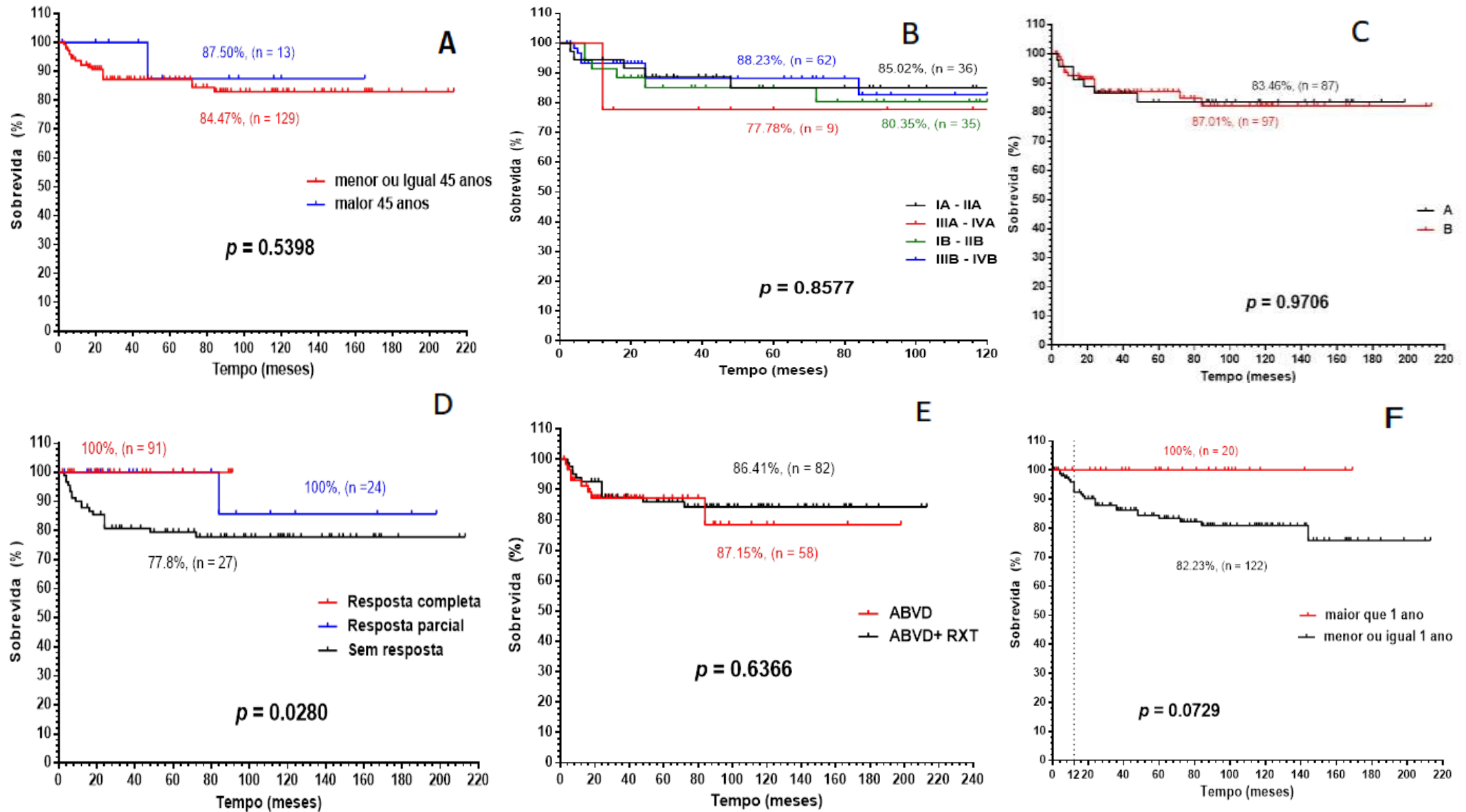
**Figura 11:** Curvas de Sobrevida Livre de Eventos por *Kaplan-Meier* dos pacientes com Imunohistoquímica. Fig.A: SLE segundo idade. Fig. B: SLE segundo estadiamento clínico. Fig. C: SLE segundo presença de sintomas constitucionais. Fig. D: SLE segundo a resposta ao tratamento. Fig. E: SLE segundo o tratamento. Fig.F: SLE segundo o tempo do diagnóstico.



**Figura 12:** Curvas de Sobrevida Global por *Kaplan-Meier* dos pacientes Sem Imunohistoquímica. Fig. A: SG segundo idade. Fig. B: SG segundo estadiamento clínico. Fig. C: SG segundo presença de sintomas constitucionais. Fig. D: SG segundo a resposta ao tratamento. Fig. E: Segundo uso da radioterapia. Fig. F: SG segundo o tempo de diagnóstico



**Figura 13:** Curvas de Sobrevida Livre de Eventos por *Kaplan-Meier* dos pacientes Sem Imunohistoquímica. Fig.A: SLE segundo idade. Fig. B: SLE segundo estadiamento clínico. Fig. C: SLE segundo presença de sintomas constitucionais. Fig. D: SLE segundo a resposta ao tratamento. Fig. E: SLE segundo o tratamento. Fig.F: SLE segundo o tempo do diagnóstico



## 7.DISCUSSÃO

### PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICAS NO PERÍODO DE 2000 A 2018.

O Linfoma de Hodgkin Clássico, é uma neoplasia que apresenta um tratamento curativo consolidado há vários anos, podendo proporcionar uma expectativa de vida longa para a maioria dos pacientes, para tanto a identificação das características e fatores prognósticos proporcionam abordagens terapêuticas individualizadas ao paciente (DIEHL *et al.*, 2004; MASSOUD *et al.*, 2017). A evolução no tratamento do LH das últimas décadas, por meio da utilização do protocolo com ABVD e sua associação a radioterapia moderna com menos efeitos colaterais e a utilização de exames cada vez mais precisos, permitiram um tratamento mais direcionado o que proporcionou uma maior taxa de cura e aumentando a sobrevida global dos pacientes (GLIMELIUS *et al.*, 2015; CANELLOS *et al.*, 2014; MASSOUD *et al.*, 2017).

O presente estudo demonstra o cenário de diagnóstico da doença e tratamento do linfoma do Hodgkin no estado do Ceará nas últimas décadas distribuídas de 2000 a 2009 e 2010 a 2018. O agrupamento dos pacientes por décadas permite a comparação dos registros sobre o câncer e análise da evolução da doença e tratamento ao longo dos anos. As principais características identificadas nas duas décadas do estudo demonstraram predominância do sexo masculino, com idade menor igual de 45 anos, estágio avançado e sintomas B.

Segundo o INCA (2018), a doença apresenta uma curva bimodal de incidência em adultos até os 39 anos e em maiores de 75 anos, enquanto ANSELL (2016) relata que a incidência nos pacientes ocorre entre 15 e 30 anos e naqueles com mais de 55 anos. Outro estudo, PITOMBEIRA (1980) demonstrou na mesma população uma incidência em adultos jovens de 25 a 30 anos e após os 65 anos. Os dados corroboram com os resultados do presente estudo que apresentou uma maior prevalência na faixa etária menor ou igual de 45 anos.

A média de idade dos anos de 2000 a 2018 encontrada neste estudo, foi a média de 29,98 anos corroborando com estudos com idade similar, como o descrito por KWAN *et al.* (2017) de 32,8 anos, por SHAHID *et al.* (2016) de 30,18 anos, 30 anos por BIASOLI *et al.* (2017) e 33,12 anos por MASSOUD *et al.* (2017). No Ceará, a idade média dos pacientes adultos com LHc na década de 80 foi na faixa dos 30 anos (PITOMBEIRA, 1980). Diferente das idades descritas em estudos de SHAFI *et al.* (2017) com idade de 26 anos, LOPES *et al.* (2012) de 27 anos, JAIME-PEREZ *et al.* (2017) de 28,5 anos e SJOBERG *et al.* (2011) de 45 anos. Assim como em relação a faixa etária, corrobora com estudo de BECO (2019) que demonstrou a maioria dos pacientes foram menores ou igual a 45 anos.

A característica em relação ao sexo masculino foi semelhante aos trabalhos de MONTEIRO *et al.* (2016) no norte do Brasil e por LOPES *et al.* (2012) no Sudeste, porém diferente de GIESTA *et al.* (2009) com maioria do sexo feminino no Ceará e de BIASOLI *et al.* (2017) no registro brasileiro de LH. No contexto mundial, corrobora com estudos na Índia MADDI *et al.* (2015), SHAHID *et al.* (2016) no Paquistão, SHAFI *et al.* (2017) na Arábia Saudita, SJOBERG *et al.* (2011) na Suécia, MASSOUD *et al.* (2017) no Líbano, JAIME-PEREZ *et al.* (2017) no México, KWAN *et al.* (2017) nos Estados Unidos e GAUDI *et al.* (2018) na Itália onde demonstraram maior frequência da doença no sexo masculino.

O subtipo histológico EN foi o mais frequente, apresentando semelhança a estudos brasileiros de GIESTA *et al.* (2009), MONTEIRO *et al.* (2016), LOPES *et al.* (2012) e BIASOLI *et al.* (2017) em populações semelhantes. Apresentou similaridade com estudos em outros países por KWAN *et al.* (2017), SHAFI *et al.* (2017), MASSOUD *et al.* (2017), JAIME-PEREZ *et al.* (2017) e GAUDI *et al.* (2018), porém foi divergente da CM encontrada pelo grupo de MADDI *et al.* (2015) e SHAHID *et al.* (2016), que pode ser explicada por diferentes populações dos países desenvolvidos quando comparados aos em desenvolvimento. No Brasil, dos anos 80 até os dias atuais, ocorreu uma transição do subtipo histológico de CM, descrito por PITOMBEIRA *et al.* (1980) como maioria, para o subtipo EN, com maior prevalência atualmente. Como observado no estudo, houve a diminuição da frequência da CM dos anos de 2000 a 2009 para 2010 a 2018. Os estudos atribuem a transição a diminuição da infecção do EBV e subtipo histológico relacionado, seguindo a tendência dos países desenvolvidos (VASSALO *et al.*, 2005; BECO, 2019).

A presença de sintomas B em 73,25% corrobora com GIESTA *et al.* (2009) e SHAFI *et al.* (2017). Assim como a presença da doença avançada 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 GAUDI *et al.* (2018). Enquanto LOPES *et al.* (2012) encontraram o EC I e II mais prevalente com 56,2% e GLIMELIUS *et al.* (2015) apresentou o estadiamento IIA como o mais predominante.

A elevada presença da doença avançada e dos sintomas B no estudo, pode ser explicado pela dificuldade ou atrasos do exame diagnóstico, demora nos encaminhamentos das unidades de saúde ao profissional especialista ou hospital de referência e o início do tratamento como demonstrado em estudo de JAIME-PÉREZ *et al.* (2017), no quais as diferenças sociais e econômicas podem explicar as características da doença. Além disso, GIESTA *et al.*, (2009) demonstrou que a presença de sintomas B, pode estar relacionado a um pior prognóstico. O estágio avançado da doença foi associado a um pior prognóstico (GLIMELIUS *et al.*, 2015)

Neste estudo, o tempo da doença, considerado desde o primeiro sintoma até a data da primeira consulta, demonstrou-se que maior parte dos pacientes apresentaram o tempo do diagnóstico menor ou igual a 1 ano, entretanto com a média de 7 meses. Os estudos de GAIOLLA (2017) e BIASOLI *et al.* (2018), argumentam que 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 (JAIME-PÉREZ *et al.* 2017).

No LHc, as células de RS expressam os antígenos de células B, como o CD20 e CD30 (LIM; JOHNSON, 2018). As células de RS são caracterizadas pela presença do CD30 em quase 100%, CD15 em torno de 85% e PAX5 em cerca de 95% (STEIN *et al.*, 2017). No estudo, a presença de positividade do CD30 foi predominante 94,77%, CD15 81,98% e CD20 31,40%, corroborando com GIESTA *et al.* (2009) em estudo retrospectivo dos pacientes com LHc no qual apresentaram a positividade do CD30 em 100,0% dos pacientes, seguido do CD15 com 81,4% e CD20 com 38,1%. Como também colabora com BECO (2019) em análise sobre o microambiente tumoral, demonstrou positividade do CD20 com marcação maior de 20% em 46,8% dos pacientes.

Nos últimos anos observou-se um aumento na quantidade de exames de IHC entre os pacientes, onde passou de 67 (36,61%) em 2000 a 2009 para 105 (80,15%) em 2010 a 2018, bem como aumento nos marcadores pesquisados. Tal fato, deve-se principalmente na contribuição da imunohistoquímica para classificação dos linfomas, onde diversos estudos têm demonstrando relevância da mesma na clínica.

### **CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO NO PERÍODO DE 2000 A 2018.**

A primeira linha de tratamento do LHc mais utilizada foi o protocolo ABVD, terapia padronizada a partir do ano 2000 na referida instituição, corroborando com MADDI *et al.*, 2015, MASSOUD *et al.*, 2017 e GAUDI *et al.* (2018). Em relação a RT, o estudo demonstrou uma diminuição da utilização da RT ao longo das décadas. A quimioterapia associada a RT teve influência positiva na sobrevida global. Apesar dos avanços na tecnologia da radioterapia com a eficácia da área irradiada e menores toxicidades, o uso ainda é controverso em relação a recomendação da terapia combinada com a terapia isolada, **devido a possibilidade das segundas neoplasias relacionadas**, com isso são necessários novos estudos para verificar a influência da RT nas sobrevidas (KWAN *et al.*, 2016).

Neste estudo, foi demonstrado que a maioria dos pacientes apresentam RC ao tratamento com ABVD de 62,74%, no entanto quando comparado a outros centros apresentou uma porcentagem abaixo dos estudos em outras regiões do país demonstrado por LOPES *et al.* (2012) com taxa de RC de 91% e BIASOLI *et al.* (2017) com 73%. Assim como a RC foi diferente de países da Europa descrito por GAUDI *et al.* (2018) com 82%, GLIMELIUS *et al.* (2015) com 91% e MADDI *et al.* (2015) com 88,7%. No entanto, achados semelhantes foram demonstrados por MASSOUD *et al.* (2017) no oriente médio, em estudo de 25 anos, com utilização do esquema ABVD e JAIME-PEREZ *et al.*, 2017 no México com taxa de resposta completa de de 69,5% e 57% respectivamente.

Corroborar também com o estudo multicêntrico de BIASOLI *et al.*, (2017) sobre o registro prospectivo do Linfoma Hodgkin dos hospitais no Brasil que teve como finalidade apresentar as características clínicas dos pacientes. O registro apresentou a predominância do sexo masculino, o estadiamento da doença avançado, presença de sintomas B, tipo histológico esclerose nodular, e sua maioria em tratamento somente com ABVD e resposta completa ao tratamento em 73% dos pacientes. Podemos comparar que as instituições do sul e sudeste, regiões mais desenvolvidas, que participaram desse registro, apresentaram uma taxa de resposta completa maior. O que podemos correlacionar que a região nordeste apresenta uma resposta menor que outras regiões como do sul e sudeste bem como de países desenvolvidos (BIASOLI *et al.*, 2017; JAIME-PÉREZ *et al.*, 2017).

Os países da Europa, como descrito por KWAN *et al.* (2015), utilizam tanto o ABVD como o BEACOPP escalonado como terapia padrão de tratamento no LHc. O BEACOPP demonstrou maior sobrevida livre de eventos, no entanto com maiores toxicidades agudas e tardias, e não demonstrou superioridade na sobrevida global (SKOETZ *et al.*, 2017; CROMBIE; LACASCE, 2018). Além da alta taxa de resposta que explica a utilização do protocolo ABVD, a preferência pelo esquema pode estar relacionada a outros fatores tais como menor risco de toxicidade, baixa frequência de internações por complicações ao tratamento, além disso, ao fato de que todos os medicamentos são administrados por via intravenosa o que reduz a não adesão do paciente (BIASOLI *et al.*, 2017).

Uma terapia adequada do LHc, necessita de um diagnóstico como a identificação de características prognósticas, o que permite a adaptação do tratamento para aumentar a probabilidade de curar e minimizar a toxicidade (ANSELL, 2012). Por isso, são necessárias estratégias que podem aumentar a taxa de cura e a sobrevida dos pacientes, por meio de melhorias no diagnóstico com exames de imagem e na avaliação clínica (MASSOUD *et al.*, 2017). A associação de terapias convencionais com as terapias alvo e imunoterapias, podem



contribuir com a melhora da sobrevida dos pacientes com doença refratária e recaídas (SHAFI *et al.*, 2017).

A doença refratária ou recidivada é curável em torno de 50% dos casos através dos regimes de resgate e TCTH (VASSILAKOPOULOS; ANGELOPOULOU 2013; BROCCOLI; ZINZANI, 2018). No presente estudo, 24,84% dos pacientes realizaram o TCTH autólogo. Na última década, de 2010 a 2018, demonstrou-se um aumento no TCTH quando comparado a 2000 a 2009, o que pode ser explicado por ser uma alternativa terapêutica eficaz para os pacientes refratários ou recidivados assim como ao acesso dos pacientes ao TCTH no referido serviço.

Além disso, 12,42% foram a óbito, por não responderem ao tratamento e a doença progrediu, e apenas dois pacientes em RC, por motivos não relacionados ao LHc. Ou seja, a principal causa de óbito foi a doença em atividade, o que corrobora com estudos descritos por BÖLL; GÖRGEN (2013). A taxa de mortalidade foi maior do que outros estudos, como demonstrado BIASOLI *et al.* (2017) com taxa de 3%. Essa diferença pode ser explicada pelos desafios do tratamento em estágio avançado da doença descrito como maioria neste estudo.

O tratamento do LHc no estágio avançado apresenta um desafio no manejo clínico (LIM; JOHNSON, 2018). A terapia com altas doses seguido do TCTH autólogo representou um grande avanço para pacientes recidivados/refratários após falha da quimioterapia primária com ou sem radioterapia (VASSILAKOPOULOS; ANGELOPOULOU *et al.*, 2013; BROCCOLI; ZINZANI, 2018). Nesse contexto, há 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 que não toleram terapia com altas doses de QT devido à idade avançada e comorbidades (LIM; JOHNSON, 2018; VASSILAKOPOULOS; ANGELOPOULOU, 2013; BROCCOLI; ZINZANI, 2018).

## **ANALISE DOS PREDITORES E DAS SOBREVIVAS**

Os preditores associados a mortalidade de 2000 a 2018, como a idade, radioterapia, resposta ao tratamento e tempo de diagnóstico foram semelhantes quando foram estratificados por décadas. A década de 2000 a 2009 apresentou semelhança significativa na idade maior de 45 anos, não uso da radioterapia e não resposta ao tratamento onde tiveram maior associação com o óbito. Enquanto de 2010 a 2018, mesmo que não tenha apresentado significância, observou-se uma tendência similar nos mesmos preditores de mortalidade. Os fatores associados ao óbito dos pacientes com IHC foram semelhantes aos dados distribuídos por década, confirmando assim a associação dos fatores preditores de mortalidade.

Os preditores deste estudo, foram diferentes do apresentado por GLIMELIUS *et al.* (2015) que descreveu fatores prognósticos como a presença da doença avançada, IPS alto, envolvimento da medula óssea e doença volumosa resultaram em alta taxa de mortalidade. No entanto o presente estudo foi semelhante ao demonstrar que a idade avançada no diagnóstico é um fator associado a maior mortalidade (GLIMELIUS *et al.*, 2015). **A diferença em relação ao estadiamento da doença com a mortalidade, descrito por outro autor, pode ser explicada pelas dificuldades no acesso aos exames de imagem e laboratoriais modernos necessários para o estágio clínico preciso no diagnóstico, prejudicando assim a relação com os fatores relacionados.**

Em relação a sobrevida global dos pacientes no sexo masculino do presente estudo, o tempo de sobrevivência em 5 anos foi de 89,28%. Enquanto que a SG descrita por GLIMELIUS *et al.* (2015) foi de 94%. No estudo de LOPES *et al.*, (2012) na região sudeste do Brasil, apresentou SG maior de 90% em 5 anos. Outros estudos demonstraram que a sobrevida global com grupo que realizou o tratamento com o protocolo ABVD pode variar de 81,5% a 93% (JAIME-PEREZ *et al.*, 2017; MASSOUD *et al.*, 2017; LOPES *et al.*, 2012; GLIMELIUS *et al.*, 2015). Diferente do relatado em estudo de PITOMBEIRA (1980) no qual demonstrou a sobrevida global em 5 anos foi de 35,1% dos pacientes, com diferentes estadiamentos e tratamentos daquela década. O estudo demonstra uma melhoria na sobrevida dos pacientes nas últimas duas décadas, que pode ser explicado por meio dos avanços nos tratamentos oncológicos com menores toxicidades e um acompanhamento multiprofissional mais efetivo.

Apresentaram sobrevida favorável no estudo de 2000 a 2018, a idade menor ou igual a 45 anos, a resposta completa ao tratamento, a utilização da radioterapia e o tempo de diagnóstico menor ou igual a 1 ano. A distribuição permite comparar e confirmar a evolução dos dados nas décadas. Quanto estratificado, dos anos 2000 a 2009, os mesmos preditores foram significativos semelhantes com exceção do tempo de diagnóstico. Enquanto que de 2010 a 2018 apresentou significância apenas a resposta completa ao tratamento. Observou-se uma melhora da SG na idade, resposta completa, tratamento com RT e tempo de diagnóstico menor igual a 1 ano nos anos de 2010 a 2018 em relação a 2000 a 2009.

Nesse contexto, a SG favorável foi demonstrada em pacientes mais jovens ( $\leq 45$  anos) no qual apresentaram características para uma melhor sobrevida corroborando com SJOBERG *et al.* (2012), PULTE *et al.* (2013), GLIMELIUS *et al.* (2015), GERBER *et al.* (2015), SHAFI *et al.*, (2017) e BÖLL; GÖRGEN (2018), o que fornece evidências de que a idade pode funcionar como variável de prognóstico, com a idade avançada associada ao pior 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. O LHc em idosos apresenta fatores prognósticos desfavoráveis e observa-se que estes pacientes apresentam menor tolerância a quimioterapia 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 (SJOBERG *et al.*, 2012; PULTE *et al.*, 2013; GLIMELIUS *et al.* 2015; SHAFI *et al.*, 2017; BÖLL; GÖRGEN, 2018).

Enquanto os fatores do estudo relacionados a pior SLE foi o tempo de diagnóstico maior de 1 ano. Enquanto segundo SHAFI *et al.* (2017) apresentou os fatores que influenciaram na sobrevida livre de eventos no qual o estágio avançado e o IPS alto demonstraram um pior prognóstico e menor sobrevida. Desta forma, vários são os fatores referidos que podem influenciar na sobrevida dos pacientes, esta sobrevida parece ter melhorado nos últimos anos, o que pode ser explicado pela implementação de novas tecnologias de diagnóstico e de acompanhamento clínico (PULTE *et al.*, 2013; GLIMELIUS *et al.*, 2015; MASSOUD *et al.*, 2017).

Nesse contexto, apesar do trabalho descritivo e retrospectivo apresentar limitações comuns a esse tipo de abordagem, como o tamanho da amostra, falta de dados precisos nos prontuários e pacientes perdidos no acompanhamento, poderiam melhorar a discussão e influenciar nos resultados, o estudo apresenta um impacto positivo na identificação das características e do comportamento da doença.

O estudo realizado no HUWC, uma instituição de referência no país, contribuiu na melhoria do conhecimento sobre as características atuais dos pacientes com LHc e no estabelecendo da associação das variáveis com a mortalidade e recidiva, e dos fatores que tiveram influência na SG e SLE dos pacientes com LH do estado do Ceará. Outros estudos prospectivos são necessários para contribuir na identificação de características prognósticas e de tratamento do LHc.

## 8. CONCLUSÃO

O perfil de 2000 a 2018 apresentou prevalência do sexo masculino, idade inferior e/ou igual a 45 anos, procedência urbana, subtipo esclerose nodular, estadiamento avançado com presença de sintomas B, tratamento de ABVD sem a RT, taxa de resposta completa ao tratamento e tempo de diagnóstico menor e/ou igual a 1 ano.

Na década de 2000 a 2009 e de 2010 a 2018 o perfil foi semelhante do grupo de pacientes de 2000 a 2018, porém diferente no sexo, ciclos de ABVD, terapia associada a RT e na taxa de resposta completa.

Os fatores associados ao óbito no ano de 2000 a 2018, foram a idade superior a 45 anos, estadio clínico IIIB e IVB, o tratamento sem RT, resposta incompleta e o tempo até o diagnóstico maior de 1 ano. De 2000 a 2018, os fatores associados a recidiva foram o tratamento sem radioterapia e o tempo de diagnóstico maior de 1 ano. Os fatores que influenciaram na diminuição da SG foram a idade maior de 45 anos, tratamento sem uso RT, não resposta e tempo até o diagnóstico maior de 1 ano. O preditor que influenciou na diminuição da SLE, foi o tempo de diagnóstico maior de 1 ano.

Na década de 2000 a 2009 foram associados ao óbito, a idade maior de 45 anos, não resposta e o tratamento sem RT. Enquanto na década de 2010 a 2018 foi a não resposta ao tratamento. Enquanto associados a recidiva, de 2000 a 2009, foi apenas o tempo de diagnóstico maior de 1 ano. Enquanto de 2010 a 2018 foram o estadiamento, sintomas constitucionais, resposta ao tratamento e forma de tratamento. De 2000 a 2009 tiveram menor SG, a idade maior de 45 anos, não resposta e tratamento sem RT. Enquanto de 2010 a 2019 apenas a não resposta ao tratamento. Os anos de 2000 a 2009 apresentou semelhança. Diferente dos anos de 2010 a 2018 apresentaram associação o estadiamento, sintomas constitucionais, resposta ao tratamento e forma de tratamento.

Os preditores de mortalidade dos pacientes com IHC foram a idade maior de 45 anos, não resposta ao tratamento e tratamento sem a RT demonstraram maior associação com o óbito. Os pacientes sem IHC apresentaram associação com maior chance de óbito a não resposta ao tratamento e tratamento sem RT. O preditores que influenciaram na melhor SG dos pacientes com IHC foram a idade menor ou igual a 45 anos, resposta completa e tratamento associado a RT. Enquanto os sem IHC apresentaram influencia na maior SG a resposta completa e o tratamento com RT.

## 10. REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Ansell S.M.; Lesokhin A.M.; Borrello I.; *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.
3. Atanackovic D.; Luetkens T. Biomarkers for checkpoint inhibition in hematologic malignancies. **Seminars in Cancer Biology**, v.52, p: 198-206, 2018.
4. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia - ABRALE. **Linfoma de Hodgkin - LH**. 2016. Disponível em: <<https://www.abrale.org.br/doencas/linfoma>>. Acesso em: 30 abr. 2019.
5. Batlevi C.L.; Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma. **Hematology**, v.1, p: 394-399. 2013;
6. Barrington S.F.; Mikhaeel N.G. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? **British Journal of Haematology**, v.164, n 3, p: 315-28, 2014.
7. Biasoli I.; Castro N.; Delamain M. *et al.* Lower socioeconomic status is independently associated with shorter survival in Hodgkin Lymphoma patients—An analysis from the Brazilian Hodgkin Lymphoma Registry. **International Journal of Cancer**, v.142, n.5, p: 883-890, 2018.
8. Biasoli I.; Castro N.; Delamain M, *et al.* Treatment outcomes for Hodgkin lymphoma: first report from the Brazilian Prospective Registry. **Hematological Oncology**. 2017
9. Biasoli I, Spector N. New agents in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.39, n.3, p:193-196, 2017.
10. 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].
11. Böll B.; Görgen H. The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. **British Journal of Haematology**, v.184, n.1, p: 82-92, 2018.
12. Broccoli A.; Zinzani P.L. The role of transplantation in Hodgkin lymphoma. **British Journal of Haematology**, v.184, n.1, p: 93-104, 2018.
13. Bröckelmann P.J.; McMullen S.; Wilson J.B, *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.
14. Carbone P.P.; Kaplan H.S.; Musshoff K, *et al.* Report of the Committee on Hodgkin's disease staging Classification. **Cancer Research**, v.31, n.11, p: 1860-1, 1971.
15. Carella, A.M. Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v.4, n.1, 2012.
16. Canellos G.P.; Rosenberg S.A; Friedberg J.W., *et al.* Treatment of Hodgkin lymphoma: a 50-year perspective. **Journal Clinical Oncology**, v.32, p: 163–168, 2014.
17. Cheson B.D.; Fisher R.I.; Barrington S.F, *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. **Journal Clinical Oncology**, v.20, n.27, p: 3059-68, 2014.
18. Crombie J.L.; Lacasce A.S. Current considerations in AYA Hodgkin lymphoma. **British Journal of Haematology**, v.184, n.1, p: 72-81, 2018.
19. Cortez A.J.P; Dullely F.L; Saboya R.; *et al.* Autologous hematopoietic stem cell transplantation in classical Hodgkin's lymphoma. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 33, n.1, p: 10-14, 2010.
20. Diehl V.; Thomas R.K.; RED. Part II: Hodgkin's lymphoma—diagnosis and treatment. **The Lancet Oncology**, v.5, n.1, p: 19-26, 2004.

21. Dores G.M; Metayer C, Curtis R, et al. Second Malignant Neoplasms Among Long-Term Survivors of Hodgkin's Disease: A Population-Based Evaluation Over 25 Years. **Journal of Clinical Oncology**, v.20, n.16, p: 3484-3494, 2002.
22. Eichenauer D.A; Engert A; André M. et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology** 2014.
23. European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2018
24. ECIS - Sistema Europeu de Informação sobre Câncer União Europeia, 2019. Disponível em <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>, acessado em 10 de outubro de 2019.
25. Farrell K.; Jarrett R.F. The molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. **Histopathology**, v.58, n.1, p: 15-25, 2011.
26. Ferlay J.; Ervik M.; Lam F, et al. **Global Cancer Observatory: Cancer Today**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018.
27. Gaiolla, R.D. Hodgkin's lymphoma in developing countries: can we go further? **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.39, n.4, p: 299-300, 2017.
28. Hasenclever D.; Diehl V.; Armitage J.; et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 21, p: 1506-1514, 1998.
29. Herrera A.F.; Moskowitz A.J.; Bartlett N.L.; et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. **Blood**, v. 131, n.11, p: 1183-1194, 2017.
30. Hodgkin. On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. **Medical Chirurgical Transactions**, v. 17, p: 68-114, 1832.
31. HUH, Jooryung. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. **The Korean Journal of Hematology**, v. 47, n.2, p: 92-92, 2012.
32. Instituto Nacional do Câncer - José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2018.
33. GAUDIO, Francesco *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.
34. 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: 353-65, 2013.
35. Giesta R.P.; Rocha Filho F.D; Ferreira V.D, *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.
36. Gerber N.K.; Atoria C. L.; Elkin E.B.; 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.
37. GLIMELIUS I.; Ekberg S.; Jerkeman M, *et al.* Long-term survival in young and middle-aged 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.
38. Gobbi P.; Ferreri A; Ponzoni M.; Levis A. Hodgkin lymphoma. **Criticals Review Oncology/Hematology**, v. 85, n.2, p: 216-37, 2013.
39. Jaime-Pérez J.C.; Gamboa-Alonso C.M.; Padilla-Medina J.R, *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.
40. Keudell G.; Younes A. Novel therapeutic agents for relapsed classical Hodgkin lymphoma. **British Journal of Haematology**, v.1, n.1, 2018.

41. 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. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 17, n.2, p: 108-119, 2017.
42. Kumar V.; Abbas AK.; Fausto N.; Aster J.C. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition. **Elsevier Health Sciences**; 2014.
43. Lim S.H.; Johnson P. Optimizing therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. **Blood**, v. 131, n. 15, p: 1679-1688, 2018.
44. Lister T.A.; Crowther D.; Sutcliffe S.B; et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. **Journal Clinical Oncology**, v. 7, p :1630-6, 1989.
45. Lopes G.C.B.; Moreira W.B.; Soares A.N. 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.
46. Maddi R.; Linga V.; Iyer K, *et al.* Clinical profile and outcome of adult Hodgkin lymphoma: Experience from a tertiary care institution. **Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology**, v. 36, n.4, p: 255, 2015.
47. Massoud M.; Kerbage F.; Nehme J, 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.
48. Monteiro T.; Arnaud M.; Monteiro J, 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.
49. Mullard, A. New checkpoint inhibitors ride the immunotherapy tsunami. **Nature. Reviews Drug Discovers**, v.12, n.7, p:489-492, 2013.
50. National Comprehensive Cancer NETWORK (NCCN) - Clinical practice guidelines in oncology. Hodgkin lymphoma. Version 2.2017. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network - JNCCN**. Volume 15 N. 5, V. 15, May 2017.
51. National Cancer Institute (NCI). Surveillance, Epidemiology and Results Program. Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma. National Institutes of Health (NIH). Disponível <https://seer.cancer.gov> acessado em outubro de 2018.
52. Noordijk E.M.; Carde P.; Dupouy N, *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.
53. Ortiz-Hidalgo C.; Lara-Torres C. El diagnóstico histopatológico e imunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. **Revista Latinoamerica** 2009.
54. Paz AA, Lerner D, Bittencourt R, et al. Consenso Brasileiro de Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) no Linfoma Hodgkin. Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO). 2012
55. Pitombeira M.S. Doença de Hodgkin. Análise de uma experiência. **Universidade Federal do Ceará** 1980; [Tese de Doutorado].
56. Poppema S. Immunobiology and Pathophysiology of Hodgkin Lymphomas. **Hematology**, v. 1, p: 231-238, 2005.
57. Proctor S.J; Wilkinson J.; Sieniawski M. Hodgkin lymphoma in the elderly: A clinical review of treatment and outcome, past, present and future. **Critical Reviews in Oncology/hematology**, v.71, n. 3, p: 222-232, 2009.
58. Pulte D.; Jansen L.; Gondos A.; 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.

59. Rassidakis G.Z. BCL-2 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin disease predicts a poorer prognosis in patients treated with ABVD or equivalent regimens. **Blood**, v.100, n.12, p: 3935-3941, 2002.
60. Roemer M.; Advani R.H; Ligon A.H; *et al.* PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. **Journal of Clinical Oncology**, v.34, n.23, p: 2690-2697, 2016.
61. Salmaninejad A.; Khoramshahi V.; Azani A.; *et al.* PD-1 and cancer: molecular mechanisms and polymorphisms. **Immunogenetics**, v.70, n.2, p: 73-86, 2017.
62. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. **Science**, v.348, n.6230, p: 56-61, 2015.
63. Shahid R.; Gulzar R.; Avesi L.; *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.
64. Shafi R.G.; Al-Mansour M.M.; Kanfar S.S.; *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.
65. Schmitz R.; Stanelle J.; Hansmann M.L.; *et al.* Pathogenesis of Classical and Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v.4, n.1, p: 151-174, 2009.
66. Sjoberg J.; Halthur C.; Kristinsson S.Y.; *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.
67. Skoetz N.; Will A.; Monsef I.; *et al.* Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. In: The Cochrane Collaboration, editor. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. John Wiley & Sons, Ltd.; 2017.
68. Smyth M.J.; Ngiow S.F.; Ribas A; *et al.* Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment. **Nature Rev. Clinical Oncology**, v. 13, p :143-158. 2015
69. Sociedade Brasileira De Cancerologia - SBC. Sobre o Câncer. 2016. Disponível em: <<http://www.sbcancer.org.br/conheca-os-principais-tipos-de-tratamentos-de-cancer/>>. Acesso em: 01 maio 2019
70. Stein H.; Pileri S.A.; Weiss L.M.; *et al.* **WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues**. IARC: Lyon; Hodgkin lymphomas: introduction; p: 424-42, 2017.
71. Vassallo J.; Paes R.P.; Soares F.A.; *et al.* Histological classification of 1,025 cases of Hodgkin's lymphoma from the State of Sao Paulo Brazil. São Paulo medical jornal. **Revista Paulista de Medicina**, v. 123, n.3, p:134-136, 2005.
72. Vassilakopoulou S 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, p:4-14, 2013.
73. World Health Organization. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015.
74. Xavier F.D.; Ferreira F.S.; Abreu C.E.; *et al.* Linfomas De Hodgkin. Capitulo 28. P 405-451. Diretrizes Oncológicas. 2018.
75. Younes A.; Santoro A.; Shipp M.; *et al.* Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. **Lancet Oncology**, v.17, p:1283-1294, 2016.
76. Zitvogel L.; Kroemer G. Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. **Oncoimmunology**, v.1, n.8, p:1223-1225, 2012.



## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DA EXPRESSÃO DO PD-1, PD-L1 E CTLA-4 E O POLIMORFISMO DE SEUS GENES EM PACIENTES COM LINFOMA DE HODGKIN

**Pesquisador:** JULIENE LIMA MESQUITA

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 95289418.0.0000.5054

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.989.167

**Apresentação do Projeto:**

Estudo retrospectivo dos pacientes com Linfoma de Hodgkin refratários ao tratamento quimioterápico proposto e os que não responderam ao Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) no período de 2000 a 2018 para estudo imuno-histoquímica da proteína PD-1, PD-L1 e CTLA-4. Assim como, um estudo prospectivo de novos pacientes com diagnóstico Linfoma de Hodgkin para estudo da biologia molecular para pesquisa do polimorfismo do gene PD1(PDCC1) (CD279), PD-L1 (CD274) e CTLA-4 (CD152) no período de 2018 a 2022. O estudo será realizado no ambulatório do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) onde serão coletadas lâminas da biópsia do momento do diagnóstico e amostras sanguíneas de rotina dos pacientes. Para coleta de dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes, será utilizado um formulário estruturado composto por dados sociodemográficos (idade, sexo, estado civil, escolaridade e renda familiar) bem como informações clínicas, contidas no prontuário do paciente. Os estudos de imunohistoquímica, biologia molecular, ELISA e Citometria de Fluxo serão realizada no Laboratório da Farmácia da Universidade Federal do Ceará (UFC). No presente estudo a amostra selecionada serão os pacientes diagnosticados com Linfoma de Hodgkin em tratamento que atenderem aos critérios de inclusão da pesquisa e assinarem o termo. Serão analisadas 200 amostras de pacientes com Linfoma de Hodgkin atendidos no ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC. O grupo controle será composto por 200 pacientes saudáveis. Serão entregues ao paciente o uma cópia do Termo

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (08)3366-6344

E-mail: [comcep@ufc.br](mailto:comcep@ufc.br)

Continuação do Protocolo: 2.968-157

de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE e arquivadas sob a responsabilidade das pesquisadoras autoras sob o Termo do Fiel Depositário. Os dados serão analisados utilizando o programa GraphPad Prism 5.0. e Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) no qual os resultados serão expressos como média  $\pm$  erro padrão da média. O nível de significância estatística será de  $p < 0,05$  para todas as análises.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Verificar a expressão da proteína PD-1, PDL-1 e CTLA-4 e polimorfismo no gene PD-1 (PDCD1) (CD279), PD-L1 (CD274) e CTLA-4 (CD 152) em pacientes com Linfoma de Hodgkin associando-os aos marcadores clínicos, com escores prognósticos e tratamento.

**Objetivo Secundário:**

Delinear o perfil clínico e farmacológico dos pacientes com LH. Associar dados moleculares e dados clínicos. Incidência dos diferentes subtipos genéticos do LH. Delinear frequência do Anti-PD1 em pacientes com LH refratários ao tratamento. Avaliar expressão da proteína PD1 em pacientes refratários e não refratários. Verificar a presença do PD-1, PD-L1 e CTLA-4. Verificar polimorfismo do gene PDCD1 (CD279) do PD-1: PD-1.1 (rs36084323); PD-1.3 (rs11568821); PD1.5 (rs2227981). Verificar polimorfismo do gene CD274 do PD-L1: rs2297136 e rs4143815. Verificar polimorfismo do gene CD152 do CTLA-4: rs231775 e rs4553808. Quantificar a presença das Citocinas: IL-2, IL-6, TNF-, IFN. Avaliar a resposta das células Natural Killer na resposta imunológica.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

A probabilidade de haver riscos na pesquisa é mínima, porém, pode existir, visto que os pacientes podem se apresentar debilitados devido aos impactos físicos e emocionais decorrentes da situação clínica, podendo causar incômodo, desconforto e constrangimento no momento da pesquisa. Dessa forma, a pesquisadora, assegura que os pacientes serão tratados eticamente, monitorando o bem-estar dos participantes ao longo da pesquisa, incorporando os princípios da não-maleficência e beneficência. Sendo assim, o participante em qualquer momento poderá desistir em qualquer momento da pesquisa.

**Benefícios:**

A imunohistoquímica e biologia molecular são áreas promissoras que tem sido alvo de diversos estudos na atualidade, através de pesquisas na prática clínica que demonstrem benefícios de determinados tratamentos específicos para pacientes. Atualmente o desenvolvimento métodos

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Município: FORTALEZA

CEP: 80430-278

Telefones: (08)3366-6344

E-mail: comepa@ufc.br



Continuação do Parecer: 2.698.187

moleculares e o aprimoramento de suas técnicas de quantificação rápida e sensível na detecção do PD-1, PD-L1 e CTLA-4. A avaliação dos pacientes com Linfoma é de extrema importância para monitoração da evolução da doença e da terapêutica, através de técnicas cada vez mais precisas, como as análises citogenéticas e moleculares. Várias são as vantagens do diagnóstico molecular, na monitorização da resposta molecular no acompanhamento e monitoramento da doença fornecendo os dados prognósticos necessários decisão de intervenções terapêuticas adequadas para evitar a progressão da doença. Atualmente o tratamento deve ser eficiente e com menor toxicidade. Por isso identificar marcadores clínicos, histopatológicos e moleculares possibilita uma terapia específica mais efetivos com possibilidade de redução de falha terapêutica e com menores efeitos adversos. O projeto favorecerá os pacientes com diagnóstico com Linfoma de Hodgkin no HUWC no qual identificará os biomarcadores e o polimorfismos dos genes importantes no prognóstico e definição do tratamento específico com terapia alvo.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa atual e relevante para o tema proposto, sendo a avaliação dos pacientes com Linfoma de extrema importância para monitoração da evolução da doença e da terapêutica. Além disso, o uso de técnicas cada vez mais precisas, como as análises citogenéticas e moleculares, são importantes para a área de estudo.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos foram devidamente apresentados. Conforme solicitado a pesquisadora refez TCLE e esclareceu metodologia.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não se aplica.

**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_DO_PROJETO_1155777.pdf	04/10/2018 11:34:17		Aceito
Outros	Fiel_Depositorio_Patologia.pdf	04/10/2018 11:29:43	JULIENE LIMA MESQUITA	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (08)3366-6344

E-mail: comcep@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 2.908.107

Recurso Anexado pelo Pesquisador	Cart_Resposta_Parecer_2889526.doc	26/09/2018 00:15:52	JULIENE LIMA MESQUITA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoLinfoma_Versao4_25_09_18.docx	26/09/2018 00:15:04	JULIENE LIMA MESQUITA	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_2889526.pdf	26/09/2018 00:12:45	JULIENE LIMA MESQUITA	Aceito
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Agência	TGLE_LH_Versao4_25_09_18.docx	26/09/2018 00:11:34	JULIENE LIMA MESQUITA	Aceito
Outros	Cartaapreciacaocomitejuliene.pdf	06/08/2018 12:02:56	JULIENE LIMA MESQUITA	Aceito
Orçamento	_ORCAMENTO_MODELO_NOVO.docx	06/08/2018 12:00:52	JULIENE LIMA MESQUITA	Aceito
Cronograma	CronogramaAtual_NOVO.docx	06/08/2018 12:00:07	JULIENE LIMA MESQUITA	Aceito
Folha de Rosto	FolhadRostoJuliene.pdf	27/07/2018 15:13:03	JULIENE LIMA MESQUITA	Aceito
Outros	DeclaracaofeiDepositarioJuliene.pdf	27/07/2018 15:10:14	JULIENE LIMA MESQUITA	Aceito
Outros	TermoCompromissoUsodeDados.pdf	27/07/2018 15:09:42	JULIENE LIMA MESQUITA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ConcordanciaDRaHelena.pdf	27/07/2018 15:08:19	JULIENE LIMA MESQUITA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Concordanciapesquisadores.pdf	27/07/2018 15:08:09	JULIENE LIMA MESQUITA	Aceito
Declaração de instituição e infraestrutura	AutorizacaoJosenilha.pdf	27/07/2018 15:07:31	JULIENE LIMA MESQUITA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 30 de Outubro de 2018

Assinado por:  
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (08)3366-6344

E-mail: conep@ufc.br