



Avaliação do perfil dos pacientes portadores de Linfoma de Hodgkin refratário a tratamento de primeira linha

Evaluation of the profile of patients with Hodgkin's Lymphoma refractory to first-line treatment

Evaluación del perfil de pacientes con Linfoma de Hodgkin refractario a tratamiento de primera línea

Julye Sampaio Fujishima¹⁻², João Rusthon Maravalhas de Barros¹⁻², João Carlos Pina Saraiva Filho².

RESUMO

Objetivo: Analisar o perfil dos pacientes com Linfoma de Hodgkin refratário a primeira linha de tratamento, atendidos no período de outubro de 2021 a outubro de 2022. **Métodos:** Trata-se de um estudo analítico transversal, retrospectivo, com dados secundários e abordagem quantitativa e descritiva, conduzido em um centro de referência na amazônia com portadores de LH que foram refratário ou recaíram após realizar tratamento de primeira linha. **Resultados:** Foram avaliados 48 pacientes com média de idade de 30-39 anos, com tempo de diagnóstico entre 2 e 5 anos em 68,75%, predominância no subtipo esclerose nodular de 70,84%. Sintomas B estavam presentes em 91,67% e massa Bulky em 50% ao diagnóstico. Transplante de medula óssea foi realizado em 29% dos pacientes, 12,5% evoluíram a óbito, estando os demais em remissão ou realizando algum tipo de tratamento. **Conclusão:** LH é uma doença altamente curável, porém a refratariedade segue ocorrendo em uma parcela dos casos, que podem ser melhor manejados com acesso a medicações específicas e existência de um centro transplantador no estado.

Palavras-chave: Linfoma, Linfoma de Hodgkin, Epidemiologia.

ABSTRACT

Objective: To analyze the profile of patients with Hodgkin's Lymphoma refractory to first-line treatment. **Methods:** This is a cross-sectional, retrospective analytical study with secondary data and a quantitative and descriptive approach, attended at reference hospital in amazonia, with patients with HL who were refractory or relapsed after undergoing first-line treatment. **Results:** 48 patients with a mean age of 30-39 years, with a time of diagnosis between 2 and 5 years in 68.75%, predominance in the nodular sclerosis subtype of 70.84% were evaluated. B symptoms were present in 91.67% and Bulky disease in 50% at diagnosis. Bone marrow transplantation was performed in 29% of the patients, 12.5% died, remaining patients were in remission or following some type of treatment. **Conclusion:** HL is a highly curable disease, but refractoriness continues to occur in a number of cases, which can be better managed with access to specific medications and the existence of a transplant center in the state.

Keywords: Lymphoma, Hodgkin Disease, Epidemiology.

¹ Universidade do Estado do Pará, Belém - PA.

² Hospital Ophir Loyola, Belém - PA.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el perfil de los pacientes con LH refractario al tratamiento de primera línea. **Métodos:** Se trata de un estudio transversal, retrospectivo analítico con datos secundarios y un análisis cuantitativo y descriptivo, atendido en un hospital de referencia en amazonia, con pacientes con LH refractario o recidivante tras recibir tratamiento de primera línea. **Resultados:** Se evaluaron 48 pacientes con media de 30-39 años, con un tiempo de diagnóstico entre 2 y 5 años en 68,75%, predominio en el subtipo esclerosis nodular de 70,84%. Los síntomas B estaban presentes en 91,67% y la masa voluminosa en 50% al diagnóstico. Se realizó trasplante de médula ósea en 29% de los pacientes, 12,5% falleció, permaneciendo los otros en remisión o siguiendo algún tipo de tratamiento. **Conclusión:** LH es una enfermedad altamente curable, pero persiste la refractariedad en algunos casos, que se puede manejar mejor con el acceso a medicamentos específicos y existencia de un centro de trasplante en el estado.

Palabras clave: Linfoma, Enfermedad de Hodgkin, Epidemiología.

INTRODUÇÃO

Os linfomas são neoplasias provenientes do sistema hematopoiético e têm como característica fundamental a extensa proliferação clonal de células linfóides, sendo divididos em inúmeros subtipos, de acordo com as características dessas células. No geral, podem ser classificados em dois grandes tipos, o Linfoma de Hodgkin (LH) e o linfoma não-Hodgkin (LNH) (RIBEIRO LA, et al., 2021). Segundo Bray F, et al. (2018), no Brasil, estima-se que as neoplasias hematológicas sejam responsáveis por aproximadamente 5% dos casos e 7% de todos os óbitos por câncer.

Entre as características clínicas mais frequentes, adenomegalias indolores, de crescimento relativamente lento são muito marcantes, comumente associadas com a presença de sintomas B (febre, perda ponderal e sudorese noturna) (ALAGGIO R, et al., 2022; MOMOTOW J, et al., 2021). As localizações mais comuns de apresentação da doença são nos linfonodos acima do diafragma, como cadeias cervicais bilaterais, mediastinais e axilares. Outros locais incluem esplênico, axilar, abdominal, hilar ou inguinfemoral, em ordem decrescente de frequência, podendo acometer outros locais em situações mais raras (SHANBHAG S e AMINDER RF, 2018). As massas podem crescer bastante antes que o diagnóstico seja estabelecido; sendo a presença de massa “Bulky” definida pelo diâmetro transversal da massa tumoral superior a 8-10 cm e confere um prognóstico pior em pacientes com doença em estágio inicial (HERNANDEZ-RAMIRÉZ RU, et al., 2017).

História detalhada, exame clínico, bem como procedimentos de imagem, incluindo Tomografia com contraste (TC) e tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) são obrigatórios para o estadiamento inicial (HUTCHINGS M, et al., 2006). Para Eichenauer DA, et al. (2018), diagnóstico envolve biópsia de linfonodo ou outro órgão afetado e análise histopatológica e imuno-histoquímica, sendo este o método de escolha.

No tratamento da LH, 80% dos pacientes podem ser curados usando um tratamento de primeira linha (INCA, 2020). Um esquema de quimioterapia de escolha amplamente consolidado como terapia de primeira linha é o ABVD (Combinação de adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina), sendo realizados em média 4-8 ciclos de acordo com o estágio inicial, podendo ou não ser complementado com tratamento radioterápico convencionalmente representam o padrão de 1ª linha (EICHENAUER DA e ENGERT A, 2020).

Cerca de 20 a 30% dos pacientes progredirão ou recairão dentro de 10 anos de estratégias baseadas em ABVD. Além disso, dados recentes mostram que os pacientes que permanecem em remissão após 5 anos do diagnóstico têm possibilidade de recaídas muito tardias por pelo menos mais 20 anos. Assim, uma proporção considerável de pacientes desenvolverá LH recidivante/refratário e necessitará de terapia de resgate de segunda linha, que será curativa em aproximadamente metade deles (WANG H, et al., 2019; MOHTY R, et al., 2021; VASSILAKOPOULOS TP, et al., 2020).

Após a falha do tratamento de primeira linha, a maioria dos pacientes com requer tratamento sistêmico, podendo ser utilizadas outros protocolos de quimioterapia, a depender do serviço. Porém, de fato, a terapia amplamente consolidada para resgate em pacientes recaídos/refratário é o transplante de medula autóloga,

apesar do prognóstico desfavorável e dos riscos inerentes ao procedimento (DESAI S e ANSELL SM, 2021). Atualmente, deve-se mencionar o grande avanço nas terapias – alvo em LH, que possuem atividades promissoras em pacientes de LH R/R, inclusive os que recaíram após Transplante de Medula óssea (TMO) fazendo atualmente parte do *standard of care* de LH, entre eles, o anti-CD 30, Brentuximab vedotin (BV) e os anti-PD1, como Nivolumab e Pembrolizumab, além de anticorpos biespecíficos em estudo e CAR-T Cell (sigla em inglês para Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy) CD30 (DESAI S e ANSELL SM, 2021; MOTOK A e STEILD C, 2018), promissores no tratamento de LH R/R, porém ainda de difícil acesso e custo elevado.

Diante da crescente presença de pacientes portadores de LH R/R no serviço onde foi realizado esse estudo, objetivamos conhecer essa população de pacientes com o intuito de compreender fatores que influenciem na falha do tratamento de primeira linha, e avaliar de que forma pode-se melhorar a assistência desses pacientes e seu desfecho clínico, a partir dos dados obtidos por esse estudo.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo analítico transversal, retrospectivo, com dados secundários e abordagem quantitativa e descritiva de prontuários físicos, o qual foi conduzido no ambulatório de Hematologia de um centro de referência na amazônia. A população desse estudo foi composta por 48 pacientes portadores de Linfoma de Hodgkin recaídos/refratário que foram atendidos entre outubro de 2021 e outubro de 2022 no serviço.

Foi realizada a análise de variáveis sociodemográficas (sexo, faixa etária, local de origem), perfil clínico (subtipo, estágio inicial, presença de sintomas B e massa Bulky ao diagnóstico, tempo de diagnóstico, presença de comorbidades), avaliando-se ainda as linhas de quimioterapia realizadas, necessidade de radioterapia, acesso a terapia alvo, realização de transplante de medula óssea autólogo e alogênico e desfecho clínico dos pacientes.

Foram incluídos neste estudo pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, portadores de LH que foram refratário a primeira linha de tratamento- em geral esquema ABVD, fazendo-se a ressalva de pacientes que iniciaram o tratamento em outros serviços de referência e que eventualmente receberam outros esquemas em 1ª linha, os quais também foram incluídos no estudo, contanto que atendidos no período supracitado. O trabalho foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Os pesquisadores asseguraram o sigilo dos dados coletados e a utilização de tais informações única e exclusivamente para fins científicos preservando, integralmente, o anonimato do paciente através do Termo de Compromisso de Utilização de Dados.

RESULTADOS

No estudo, foram analisados 48 prontuários de pacientes com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin e que foram refratário a primeira linha de quimioterapia destinada ao tratamento padrão da doença, de outubro de 2021 a outubro de 2022. De acordo com os critérios de inclusão, o total de prontuários citados foram incluídos no estudo e suas informações foram criteriosamente analisadas perante as variáveis pré-estabelecidas, sendo expostas a seguir.

Dos 48 pacientes refratário a primeira linha de quimioterapia, 28 deles eram do sexo masculino, correspondendo a 58,33%, e 20 pacientes ao sexo feminino, com 41,67% do total analisado (**Tabela 1**). Evidenciando a relação masculino: feminino de 1,4:1,0.

Em relação a idade dos pacientes analisados, a faixa etária em que o maior número de pacientes se enquadrou foi entre 30 e 39 anos, correspondendo a 37,50% da amostra, com uma mediana de 34,5 anos. Já a segunda faixa etária com maior representatividade foi aquela entre 20 e 29 anos, com 27,08% dos pacientes analisados.

Tabela 1 - Faixa etária (em anos).

Faixa Etária	Quantidade	Percentual
20 a 29 anos	13	27,08
30 a 39 anos	18	37,50
40 a 49 anos	12	25,00
50 a 59 anos	3	6,25
≥ 60 anos	2	4,17
Total	48	100

Fonte: Fujishima JS, et al., 2023.

Os pacientes presentes no estudo também foram analisados em relação ao tempo de diagnóstico, correspondendo o período entre a data da confirmação diagnóstica do LH até o momento da inclusão do mesmo no estudo (**Tabela 2**). Diante disso, foi observado que 68,75% dos pacientes estavam entre 2 e 5 anos de tempo de diagnóstico, seguidos por aqueles que estavam a período inferior a 2 anos do diagnóstico, correspondendo a 14,58%.

Tabela 2 - Tempo de diagnóstico, em porcentagem.

Tempo de Diagnóstico	Quantidade	Percentual
< 2 anos	7	14,58
2 a 5 anos	33	68,75
6 a 10 anos	6	12,50
> 10 anos	2	4,17
Total	48	100

Fonte: Fujishima JS, et al., 2023.

Ainda que o estudo tenha sido realizado em um grande centro de referência regional, situado em uma capital, rotineiramente recebe pacientes de outros municípios, e eventualmente de outros estados. Observou-se uma discreta diferença quanto a origem dos pacientes, com 52,08% originários da capital do estado e adjacências, enquanto os originários de outros municípios e outros Estados, representaram 47,92% dos analisados.

Em relação as características clínicas dos pacientes, foram analisadas algumas particularidades no momento do diagnóstico. Quanto a presença ou não de massa Bulky (massa linfonodal > 8cm), metade dos analisados tinham massa linfonodal caracterizada como Bulky (50,0%) (**Tabela 3**).

Aqueles que ao diagnóstico apresentavam sintomas B representam a grande maioria, correspondendo a 44 dos pacientes, uma representatividade de 91,67%. Já em relação ao estágio inicial, aqueles com o estágio IV corresponderam a 39,59%, seguidos por aqueles com estágio III e estágio II, 27,08% e 31,25%, respectivamente. Apenas 1 paciente dos pertencentes ao estudo não apresentou estágio inicial descrito em prontuário (**Tabela 3**).

Quanto ao subtipo de LH a partir da imunohistoquímica do diagnóstico, dos 48 pacientes incluídos no estudo, 34 deles tinham o subtipo Esclerose Medular correspondendo a 70,84%, seguido por aqueles com subtipo Celularidade Mista, com 20,83%, já os de Predominância Linfocitária e Depleção Linfocitária, com 2,08% (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Dados Clínicos (Bulky, Subtipo, Estádio clínico, Sintomas B).

Variável	Categoria	Quantidade	Percentual
BULKY	Sim	24	50,00
	Não	24	50,00
Subtipo	Esclerose Nodular	34	70,84
	Celularidade mista	10	20,83
	Depleção Linfocitária	1	2,08
	Predominância Linfocitária	1	2,08
	Sem Informação	2	4,17
Estádio Clínico Inicial	II	15	31,25
	III	13	27,08
	IV	19	39,59
	Desconhecido	1	2,08
Sintomas B	Sim	44	91,67
	Não	4	8,33

Fonte: Fujishima JS, et al., 2023.

O tratamento do LH protocolado no serviço tem o esquema ABVD como quimioterapia de primeira linha, e outros protocolos podem ser utilizados para o tratamento de segunda linha, sem uma preferência estabelecida, a depender da experiência e escolha do prescritor, além da avaliação individual de cada paciente.

Diante disso, 46 dos pacientes analisados foram submetidos ao ABVD como tratamento de primeira linha e conseqüentemente foram refratário, e 2 pacientes que foram encaminhados de outros serviços haviam realizado protocolos distintos de 1ª linha. Após a confirmação da refratariedade a primeira linha, os pacientes foram submetidos aos demais protocolos de quimioterapia disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), como GDP (Gencitabina+Dexametasona+Cisplatina) correspondendo a 79,17% dos pacientes que já haviam realizado ou estavam realizando este protocolo de quimioterapia. O protocolo ICE (Ifosfamida+Carboplatina+Etoposídeo), com 62,5% daqueles que já haviam feito ou que atualmente estavam sendo submetidos a ele, seguidos por DHAP (Citarabina+Cisplatina+Dexametasona), sendo representados por 25% daqueles que fizeram ou tinham este protocolo como atual tratamento terapêutico (**tabela 4**).

Uma parcela destes pacientes recaídos/refratário às quimioterapias disponíveis no SUS, através de meios judiciais, conseguiram dispor de tratamento ainda não disponibilizados como as chamadas “terapias alvo”. 10 pacientes já haviam sido tratados com Brentuximabe ou ainda o faziam como linha de tratamento e 3 pacientes estavam em uso de Nivolumabe (**tabela 4**).

Tabela 4 - Protocolos de quimioterapia.

Tipo	Protocolo de Quimioterapia			
	Sim		Não	
	Qtd.	%	Qtd.	%
ABVD	46	95,83	2	4,17
GDP	38	79,17	10	20,83
ICE	30	62,50	18	37,50
DHAP	12	25,00	36	75,00
Brentuximabe	10	20,83	38	79,17
Nivolumabe	3	6,25	43	93,75
Outros protocolos	12	25,00	36	75,00

Fonte: Fujishima JS, et al., 2023.

Após a refratariedade à primeira quimioterapia, vários esquemas terapêuticos podem ser realizados, podendo estar associado a radioterapia, e a depender da agressividade da doença, ter um desfecho favorável ou não. O Transplante de medula óssea também é uma opção importante, e mesmo que não realizada em nosso Estado, deve sempre estar dentre as opções, mesmo diante das dificuldades do tratamento fora de domicílio.

Dos 48 pacientes, 43,7% (21) encontravam-se em Remissão, independentemente do número de linhas de tratamento realizadas. Cerca de 22,92% (11) mantinham-se em quimioterapia, e 8,33% (4) estavam realizando Imunoterapia com terapia alvo, no momento da coleta de dados. A transformação histológica foi observada em 2,08% (1) e 16,67% (8) tiveram um desfecho desfavorável, evoluindo ao óbito. Pacientes recaídos sem realização de tratamento na ocasião corresponderam a 4,17% (2) e 14,5% (7) dos pacientes encontram-se em aguardando Transplante de Medula Óssea (**Gráfico 1**).

Gráfico 1 - Desfecho clínico dos pacientes.



Fonte: Fujishima JS, et al., 2023.

Alguns pacientes podem ser submetidos a outras opções terapêuticas além de quimioterapia. No estudo, o transplante de medula óssea foi realizado por 14 pacientes, correspondendo a 29,17%. Desses pacientes, 3 foram submetidos a 2 modalidades de transplante em forma sequencial- autólogo e alogênico, sendo que no momento da coleta de dados, 2 encontram-se em remissão e 1 evoluiu a óbito por intercorrências após o transplante alogênico. Sete pacientes, no momento da análise, estavam aguardando ou em processo para a realização.

A Radioterapia é indicada quando se tem alguma lesão residual, não se caracterizando como refratariedade e recaída de doença. 54,17% já haviam feito radioterapia após um protocolo de quimioterapia de segunda linha e 43,75% não tinham esta indicação. Apenas 1 paciente ainda aguarda o início dessa adjuvância após indicação. Quanto as comorbidades, a maioria dos pertencentes ao estudo não apresentavam nenhuma doença de base ao diagnóstico, correspondendo a 79,17%, já 20,83% tinham alguma doença crônica associada na análise das informações coletadas. As comorbidades encontradas estão listadas na **Tabela 5** com suas respectivas porcentagens (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Comorbidades.

Comorbidades	Quantidade	Percentual
Acidente Vascular Encefálico	1	2,08
Diabetes mellitus	1	2,08
Hipertensão arterial sistêmica	1	2,08
Hipotireoidismo	2	2,08
Doença arterial coronariana	3	2,08
Pneumopatia	1	2,08
HIV	1	2,08
Trobose Venosa Profunda	1	2,08
Tromboembolismo Pulmonar	1	2,08
Tuberculose Extrapulmonar	1	2,08
Nenhum	38	79,20
Total	48	100

Fonte: Fujishima JS, et al., 2023.

DISCUSSÃO

O Linfoma de Hodgkin é uma neoplasia hematológica derivada de linfócitos B com uma histologia bem característica, pela presença de células de Reed-Sternberg em um microambiente inflamatório, podendo estar relacionada ou não com a presença do vírus Epstein Barr (CONNORS JM, et al., 2020). No LH, a população acometida mundialmente tem uma idade mais jovem (WENIGER MA e KUPPERS R, 2021; EICHENAUER DA, et al., 2018; MOTOK A e STEILD C, 2018), o que corrobora com os dados encontrados no estudo, onde os principais acometidos estão entre a terceira e quarta décadas de vida.

No presente estudo, há discreta predileção pelo sexo masculino (1,4:1), diante disso, observa-se que o gênero não tem uma grande relevância no padrão da doença (SHANBHAG S e AMINDER RF, 2018; FERRI FR, et al., 2021).

No estudo, foi observada predominância de pacientes da capital e proximidades, com 52,08%, o que é uma porcentagem bem expressiva, quando comparado aos 47,92% dos demais municípios, tendo em vista que os demais municípios são numericamente muito superiores as cidades englobadas na região metropolitana, o que pode ser explicado pelo fato de o hospital ser situado nesta capital, sendo essa população favorecida pela questão geográfica, além, da maior concentração de habitantes e acesso a saúde por se tratar de uma área de metrópole, estando em concordância com o estudo anterior de Monteiro TAF, et al. (2016) referente ao mesmo serviço publicado em 2016, porém com a população de LH em geral, incluindo dados de pacientes pediátricos e de primeira linha, demonstrando pouco mais de 81% de pacientes procedente da região metropolitana.

Quanto ao subtipo, o mais prevalente foi o Esclerose nodular, em torno de 70%, corroborando com estatísticas globais, nas quais esse subtipo pode chegar até em mais de 90% dos pacientes, seguidos do subtipo celularidade mista e predomínio linfocitário (EICHENAUER DA, et al., 2018; VASSILAKOPOULOS TP, et al., 2021; ANSELL SM, 2018). Não foi possível avaliar a correlação quanto a presença de infecção do vírus Epstein Barr, pois não é uma rotina do serviço.

Quanto ao estadiamento clínico inicial, seguindo a classificação de Ann Arbor, ao diagnóstico, 31,25% dos pacientes eram estágio II, 27,08% eram III e 39,59% IV, 2,08% sem essa informação do prontuário devido paciente ter iniciado quimioterapia antes de realizar exames de imagem, por urgência médica. O que pode justificar a presença de elevados casos com estadiamento inicial avançado é a dificuldade no acesso a saúde, demora na realização de diagnóstico e chegada ao serviço de referência, o que destoa de outras realidades onde o número de pacientes com quadros extranodais (IV) ao diagnóstico é de 15-30% (BRICE P, et al., 2021). Quanto aos demais índices prognósticos como IPS foram encontrados em poucos prontuários, não sendo possível análise desses dados.

Quanto a presença de sintomas B ao diagnóstico, foi observado que 91,67% dos pacientes apresentavam no diagnóstico, bem como massa Bulky, em 50%, fatores relacionados com prognósticos mais desfavoráveis (SHANBHAG S e AMINDER RF, 2018; BRICE P, et al., 2021; ROSE A, et al., 2021), o que ajuda a explicar o porquê de esses pacientes terem evoluído com recaída ou refratariedade ao tratamento de primeira linha. Quanto ao diagnóstico da recaída, o ideal seria a realização de nova biópsia e PET-CT (EICHENAUER DA, et al., 2018; BRICE P, et al., 2021), ambos com difícil acesso no serviço em questão, sendo o PET-CT implementado no ano de 2022, anteriormente a isso, os dados de recaída eram obtidos por tomografia e sintomas clínicos e em alguns casos, novas biópsias.

Antes de escolher e iniciar o tratamento de resgate, é importante avaliar alguns fatores que predizem uma pior resposta, como a refratariedade primária ao tratamento de primeira linha dentro dos primeiros 3 meses, a recaída precoce nos primeiros 12 meses, o que condiz com os dados de tempo de diagnóstico, estando 14,58% já refratário com menos de 2 anos de diagnóstico e 68,75% entre 2 e 5 anos de diagnóstico, e o estadiamento avançado ao diagnóstico (III/IV) (BRICE P, et al., 2021), como já citado acima. Quanto ao tratamento dos pacientes de LH R/R, é amplamente conhecido e embasado em literatura que para pacientes que apresentam doenças que não responderam a primeira linha, o tratamento “padrão-ouro” é o transplante de células tronco hematopoiéticas, podendo ser autólogo ou alogênico, sendo a finalidade das quimioterapias

de segunda linha apenas de controle de doença, para consolidar o tratamento com o transplante (VASSILAKOPOULOS TP, et al., 2020; KELLER SP, et al., 2012; CONNORS JM, et al., 2020).

No presente estudo, todos os pacientes foram expostos a quimioterapias de linhas subsequentes, visto que não há superioridade comprovada entre nenhum deles (ANSELL SM, 2018; SHAH GJ e MOSKOWITS CH, 2018), entre os protocolos mais usados estão GDP, ICE e DHAP, em ordens variáveis, de acordo com a escolha do médico assistente, apenas um paciente fez protocolo IGEV (ifosfamida, gencitabina, vinorelbina e prednisona), pois realizou em outro serviço.

Entre os pacientes estudados, 54,17% foram também submetidos a radioterapia, como terapia auxiliar para a remissão, visto que essa modalidade tem boas evidências antes, durante e após quimioterapia, em especial em pacientes com Bulky (BRICE P, et al., 2021), porém, a escolha de encaminhar ou não para radioterapia é muito individualizada, em especial quando há massa residual localizada. As terapias-alvo como anti-CD30 (Brentuximabe vedotin) e anti-PD1 (Nivolumabe e Pembrolizumabe) são indicadas para pacientes que realizaram mais de 2 linhas de quimioterapia de resgate, sem boa resposta, o que indicaria quimiorresistência (BRICE P, et al., 2021), hoje em dia até podendo ser indicado em primeira linha, no caso do Brentuximab, quando associado a AVD em pacientes com estadiamento inicial III ou IV (STRAUS DJ, et al., 2021), porém nenhum paciente estudado teve acesso a medicação em primeira linha.

Entre os pacientes que estão utilizando terapia-alvo, 20,8% da amostra teve acesso ao Brentuximabe vedotin, e 6,25% ao Nivolumabe. Dos pacientes que tiveram acesso ao Brentuximabe (10), 50% progrediram doença em vigência do uso de BV, o que pode ser justificado pela possibilidade de acesso a medicação em linhas muito avançadas e em pacientes já bastante debilitados, desses 50%, 2 evoluíram a óbito, um em vigência de BV e outro em complicações relacionadas a TMO alogênico, e 3 tiveram acesso a nivolumabe, estando 1 em remissão após TMO e os outros dois em boa resposta, aguardando TMO alogênico. Também existem evidências em relação ao pembrolizumab, com melhores respostas em pacientes que recaíram após TMO ou que não são elegíveis (CURUVILLA J, et al., 2021), porém não há nenhum paciente fazendo uso no serviço.

Quanto a realização de transplante medula óssea, como dito acima, ainda é o tratamento de escolha diante da refratariedade em LH (VASSILAKOPOULOS TP, et al., 2021; KELLER SP, et al., 2012; CONNORS JM, et al., 2020; SHAH GJ e MOSKOWITS CH, 2018). Em geral, inicialmente pode ser realizado TMO autólogo na maioria dos casos, sendo escolhida modalidade alogênica em algumas situações, como em pacientes recaídos pós TMO autólogo ou em pacientes de alto risco.

É bem conhecido que nem todos os pacientes são elegíveis ou se beneficiariam de TMO (ANSELL SM, 2018), em especial, pacientes mais velhos ou com comorbidades, onde o risco da terapia supera o benefício, o que foi o caso de 2 pacientes do estudo, onde 1 tinha idade mais avançada e estava em remissão há mais de 12 meses após quimioterapia de segunda linha e o outro paciente além de idade avançada, apresentou infarto agudo do miocárdio às vésperas do transplante, também sendo contraindicado.

Dos pacientes do estudo, apenas 29,17% tiveram acesso a transplante de medula óssea, sendo 3 pacientes submetidos a 2 transplantes, autólogo e alogênico aparentado, o que para uma terapia standard é uma baixa porcentagem. A grande dificuldade sobre o TMO no serviço estudado é relacionada a acesso, devido a inexistência dessa modalidade de tratamento acessível ao SUS na região, sendo necessário encaminhar esses pacientes para outros centros transplantadores em outros Estados da federação, processo esse que envolve diversos entraves burocráticos, levando meses a anos.

Nesse interim alguns pacientes recaem e são novamente expostos a quimioterapia ou terapia-alvo, de acordo com o acesso. No momento, 14,5% dos pacientes aguardam transplante, estando ou não em tratamento no momento. Os demais (56,33%) estavam em progressão de doença com ou sem tratamento ou evoluíram a óbito no momento da análise. Dos pacientes submetidos a TMO, 4 estavam realizando terapia alvo, como já é indicada manutenção com brentuximabe pós TMO (SHAH GJ e MOSKOWITS CH, 2018) 100% dos pacientes realizaram ou estão realizando manutenção, pois são pacientes com alto risco de recaída. A presença de comorbidades também pode favorecer desfechos desfavoráveis, na amostra

estudada, 20,83% dos pacientes apresentavam doenças, como hipertensão, diabetes mellitus, doença arterial coronariana, entre outras, tendo essa porcentagem devido se tratar de uma população mais jovem, conseqüentemente, não apresentou grande impacto no desfecho clínico. No Brasil, durante a década de 2009 a 2018, houve notificação de 5319 óbitos relacionados ao LH, sendo que na região norte, o Pará representou cerca de 43,15%, sendo observado predominância no sexo masculino, tanto no Brasil, quando isoladamente na região norte (56,29%) (RIBEIRO LA, et al., 2021).

Quanto a taxa de mortalidade no estudo, 16,67% (8) dos pacientes evoluíram a óbito, sendo 2 relacionados a eventos pós TMO, e os demais (6), relacionados a progressão de doença, distribuídos homogeneamente entre estadiamentos II-IV, presença de massa Bulky ao diagnóstico, e idade entre 20-39 anos, tendo 100% apresentado sintomas B ao diagnóstico.

Há muitas limitações ao comparar dados de mortalidade, devido ao fato de não haver estudos comparativos a população do presente estudo, encontrando apenas dados de mortalidade em LH de forma geral, que levam em consideração pacientes de idade avançada, países com atenção em saúde e epidemiologia distintas a realidade aplicada. No estudo, como descrito acima, os pacientes foram diagnosticados já em estágios avançados, não tiveram fácil acesso a terapia ideal, o que certamente influenciou no número de óbitos registrados.

CONCLUSÃO

O Linfoma de Hodgkin é uma doença com altas taxas de remissão e cura, porém, nos casos refratário, o desfecho tende a ser desfavorável. O estudo mostrou que corroborando com os dados gerais de LH, temos uma população jovem, onde a presença de fatores de risco como sintomas B, alta carga tumoral, diagnóstico em estágios avançados estão associados a um pior prognóstico. Mesmo em localidades próximas a capital, não há garantia de boa evolução frente a doença, pois o acesso a alternativas terapêuticas mais indicadas para manejo de refratariedade continua sendo um obstáculo para a população estudada, tendo em vista a realidade do serviço em que estão inseridos. É necessário que sejam feitos mais investimentos desde o diagnóstico inicial, melhorando o acesso aos serviços especializados, já que o Hospital Ophir Loyola é a referência em onco-hematologia do estado, drenando um alto fluxo de pacientes, e é responsável pelo total tratamento da população analisada. Por fim, com a evolução do manejo em LH, é necessário garantir acesso a terapias específicas e transplante de medula óssea, com o intuito, de garantir maior possibilidade bons resultados, visto que é uma doença altamente curável.

REFERÊNCIAS

1. BRAY F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.*, 2018; 68(6): 394-424.
2. EICHENAUER DA, et al. Relapsed and refractory nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *Blood*, 2018; 132(14): 1519–1525.
3. EICHENAUER DA e ENGERT A. How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2020; 136(26): 2987-2993.
4. HERNÁNDEZ-RAMÍREZ RU, et al. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: A population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV*, 2017; 4: e495-e504.
5. HOPPE RT, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw.*, 2020; 18(6): 755-781.
6. HUANG J, et al. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *Journal of Hematology & Oncology*, 2022; 15: 57.
7. HUTCHINGS M, et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 2006; 91: 482–489.
8. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2020.
9. KELLER SP, et al. Late Relapses Following High-Dose Autologous Stem Cell Transplantation (HD-ASCT) for Hodgkin Lymphoma (HL) in the ABVD Therapeutic era. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012; 18(4): 640-647.

10. MOHTY R, et al. Latest advances in the management of classical Hodgkin lymphoma: the era of novel therapies. *Blood Cancer Journal*, 2021; 11: 126.
11. MOMOTOW J. et al. Hodgkin Lymphoma-Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. *J. Clin. Med.*, 2021; 10: 1125.
12. MONTEIRO TAF, et al. Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos e subtipos diagnosticados em um hospital de referência no Estado do Pará, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*, 2016; 7: 1.
13. MOTOK A e STEILD C. Biology of classical Hodgkin lymphoma: implications for prognosis and novel therapies. *Blood*, 2018; 131: 15.
14. RIBEIRO LA, et al. Linfoma de Hodgkin: Análise de desfechos em óbito no Brasil, na região Norte e no Amapá em uma década. *Research, Society and Development*, 2021; 10(1).
15. ROSE A, et al. Classical Hodgkin Lymphoma: Clinicopathologic Features, Prognostic Factors, and Outcomes from a 28-Year Single Institutional Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.*, 2021; 21(2): 132-138.
16. SHAH GJ e MOSKOWITS CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2018; 131(15): 1689-1687.
17. SHANBHAG S e AMBINDER RF. Hodgkin Lymphoma: A Review and Update on Recent Progress. *CA CANCER J CLIN.*, 2018; 68: 116–132.
18. STRAUS DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*, 2021; 8(6): e410-e421.
19. VASSILAKOPOULOS TP, et al. Optimizing outcomes in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a review of current and forthcoming therapeutic strategies. *Ther Adv Hematol.*, 2020; 11: 1–31.
20. WANG H, et al. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *British Journal of Haematology*, 2019; 184: 45–59.
21. WENIGER MA e KÜPPERS R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia*, 2021; 35: 968–981.