

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA**

AUTORA: LILIAN LEÃO ARAIS DA SILVA

ORIENTADORA: LAURA MARIA FOGLIATTO

**USO DE BRENTUXIMABE VEDOTINA EM PACIENTES COM LINFOMA DE
HODGKIN CLÁSSICO RECAÍDO OU REFRATÁRIO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS
DE PORTO ALEGRE**

PORTO ALEGRE, 2022.

LILIAN LEÃO ARAIS DA SILVA

**USO DE BRENTUXIMABE VEDOTINA EM PACIENTES COM LINFOMA DE
HODGKIN CLÁSSICO RECAÍDO OU REFROTÁRIO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS
DE PORTO ALEGRE**

Trabalho de Conclusão de Residência Médica, apresentado como requisito para obtenção de grau de especialista em Hematologia e Hemoterapia, pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientadora: Dra Laura Maria Fogliatto

CIP - Catalogação na Publicação

Leão Arais da Silva, Lilian
USO DE BRENTUXIMABE VEDOTINA EM PACIENTES COM
LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO RECAÍDO OU REFRATÁRIO NO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE / Lilian Leão
Arais da Silva. -- 2022.
22 f.
Orientadora: Laura Maria Fogliatto.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica em
Hematologia e Hemoterapia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Linfoma de Hodgkin. I. Fogliatto, Laura Maria,
orient. II. Título.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	7
1. OBJETIVO.....	9
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
3. RESULTADOS	10
4. DISCUSSÃO	15
5. CONCLUSÃO.....	17
REFERÊNCIAS	18

RESUMO

Introdução: Linfoma de Hodgkin (LH) compreende a um grupo de neoplasias que se caracterizam, morfológicamente, pela presença de células gigantes neoplásicas, chamadas de Reed-Stemberg. Na superfície dessas células, existe o antígeno CD30. O tratamento de primeira linha inclui esquemas com quimioterapia e radioterapia, dependendo do estágio da doença. Atualmente, ABVD tem sido o esquema mais usado na primeira linha de tratamento. LH clássico é passível de remissão completa ou cura com primeira linha de tratamento, mas, infelizmente, até 30% dos pacientes em estágios avançados serão refratários ou recairão em vigência de tratamento. Assim, pacientes que não respondem a terapia de resgate permanecem um desafio e devem ser candidatos a abordagens usando conjugados droga-anticorpo ou imunoterapia. **Objetivo:** Primário é comparar a sobrevida geral entre os dois grupos: Brentuximab Vedotina x grupo controle. O objetivo secundário é avaliar sobrevida livre de progressão, estágio clínico no momento inicial e índice prognóstico ao diagnóstico. **Material e Métodos:** Trata-se de um estudo observacional coorte retrospectivo. Selecionaram-se dois grupos através de revisão de prontuário. O primeiro composto por pacientes que apresentaram LHc recaído ou refratário que fizeram uso de Brentuximabe Vedotina em alguma linha de tratamento; o segundo foi composto por pacientes que fizeram, pelo menos, 2 linhas de tratamento, exceto BV, correspondendo ao grupo controle. Os grupos foram pareados e, conforme análise da normalidade, os dados foram apresentados como média, desvio padrão, mediana e percentis. A comparação entre os grupos foi feita através da análise ANOVA; a análise de sobrevida livre de progressão, por meio de curva de Kaplan Meier, e considerado valor estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. **Resultados:** Foram encontrados 29 pacientes que usaram Brentuximabe Vedotina em alguma linha de tratamento, e 21 pacientes compuseram o grupo controle. Foi realizado análise multivariada ANOVA para avaliar sobrevida livre de progressão e sobrevida global em ambos os grupos. A sobrevida livre de progressão foi significativamente maior no grupo do BV, mas não houve diferença significativa na sobrevida global. **Conclusão:** O protocolo mais usado como primeira linha – ABVD –

traz possibilidade de cura para a maioria dos pacientes. No entanto, ainda há muitos pacientes que não apresentam o resultado desejado. A introdução de anticorpos monoclonais no tratamento antineoplásico tem mudado a perspectiva de muitas neoplasias malignas. Com a introdução de BV à terapia do LH recaído ou refratário não é diferente. Nosso estudo mostrou, conforme já previamente documentado, melhora na sobrevida livre de progressão, mas não achou diferença significativa na sobrevida global, como já documentado em outros estudos, talvez devido a nossa amostra ser pequena. No futuro, é possível que possamos antecipar o uso de BV, tornar mais acessível sua aquisição e proporcionar melhores desfechos aos nossos pacientes, com menor toxicidade.

Palavras chaves: Linfoma de Hodgkin, recaída, Brentuximabe Vedotina

1. INTRODUÇÃO

O Linfoma de Hodgkin (LH) caracteriza-se pela presença de células gigantes neoplásicas chamadas de Reed-Stenberg e, com frequência, expressa o antígeno CD30 na sua superfície [1].

Estima-se que o Linfoma de Hodgkin corresponda a aproximadamente 10% de todos os linfomas [2]. A maior incidência ocorre na segunda e terceira década de vida. A etiologia não é bem compreendida, mas sabe-se que a incidência em pacientes infectados pelo vírus HIV é maior do que a população em geral. Além disso, parece haver associação com infecção pelo Epstein Barr vírus (EBV) [3].

A manifestação clínica pode ocorrer com apenas linfonodomegalias ou com sintomas constitucionais associados e prurido [4]. Massa mediastinal pode ocorrer causando sintomas respiratórios como tosse, dispneia ou dor torácica retroesternal. Outros sítios menos comuns de acometimento incluem fígado, pele e medula óssea. [5,6,7]. Marcadores inflamatórios, tais como taxa de sedimentação eritrocitária, podem estar elevados no diagnóstico, podendo ser útil como marcador de resposta da doença [8].

Linfoma de Hodgkin pode ser subdividido em clássico, que representa a grande maioria dos Linfomas de Hodgkin, e Linfoma de Hodgkin nodular com predomínio linfocitário, baseando-se na morfologia e na imunohistoquímica [9,10].

O tratamento de primeira linha inclui esquemas com quimioterapia e radioterapia, dependendo do estágio da doença. Atualmente, ABVD (Dacarbazina, Bleomicina, Vimblastina e Doxorubicina) tem sido o esquema mais usado na primeira linha de tratamento, apesar de existirem diversos protocolos [11]. LH clássico é passível de remissão completa ou cura com primeira linha de tratamento, mas, infelizmente, até 30% dos pacientes em estágios avançados serão refratários ou recairão após uma resposta inicial [12,13]. A taxa de falha ao tratamento em estágios precoces (I e II), é menor, em torno de 10 a 15% dos pacientes [14,15]. Infelizmente, no Brasil, muitos pacientes com Linfoma de Hodgkin são diagnosticados em estágios avançado (III, IV), tendo, portanto, maior chance de serem refratários ou recaírem. Para pacientes com esses estágios, utiliza-se IPS (International Prognostic Score) para estratificação de risco prognóstico. São avaliados os seguintes critérios:

albumina, hemoglobina, gênero, idade, estágio da doença, contagem de leucócitos, contagem absoluta de linfócitos.

Pacientes com doença primária refratária (que não atingiram remissão ao final do tratamento ou no prazo de 90 dias após conclusão deste), e aqueles que apresentam recaída no primeiro ano (recaída precoce) tem pior prognóstico. [16].

A quimioterapia combinada em altas doses como tratamento de resgate, tais como ICE (ifosfamida, carboplastina e etoposídeo) e GDP (gemcitabina, dexametasona e cisplatina) Seguida de transplante autólogo, em pacientes que responderam ao tratamento, tem atingido bons resultados [17]. No entanto, os pacientes que não respondem a esse tratamento permanecem um desafio e devem ser candidatos a abordagens usando conjugados droga-anticorpo ou imunoterapia [8].

A vantagem das novas terapias é o direcionamento seletivo a células tumorais, poupando relativamente demais células [18]. Um exemplo é Brentuximabe Vedotina (BV), um conjugado droga-anticorpo composto de anti-CD30. Ele atua contendo potente antimitótico monometilauristatina E, que está ligada a um anti-CD30, anticorpo monoclonal através de um ligante dipeptídico clivável. Nas células CD30-positivo, esse ligante sofre proteólise pelos lisossomos, e monometilauristatina E livre é liberado. A concentração da droga no interior dessas células é alta, e isso pode exercer atividade também nas células ao redor, mesmo CD30-negativas [8]. Brentuximabe vedotina está aprovado para Linfoma de Hodgkin clássico depois de falha do Transplante Autólogo ou depois de dois ou mais regimes de quimioterapia com múltiplos fármacos em pacientes que não são candidatos ao transplante [4]. Em estudos com essa categoria de pacientes tem demonstrado que BV pode aumentar a sobrevida geral e a sobrevida livre de progressão. Em porcentagem menor, pode até atingir remissão completa [19].

Brentuximabe Vedotina, além da utilização já descrita, pode ser um esquema alternativo em pacientes idosos ou com diversas comorbidades, que não são elegíveis para quimioterapia com múltiplos fármacos ou transplante de medula óssea autólogo [8], já que a toxicidade pulmonar relacionada a bleomicina (componente do protocolo de primeira linha) é bem documentada [20.21].

2. OBJETIVO

O objetivo primário do estudo é comparar a sobrevida geral entre pacientes que receberam como tratamento de resgate o BV a um grupo denominado de “controle”, constituído por pacientes recaídos ou refratários que fizeram duas ou mais linhas de tratamento, mas que não fizeram uso desta medicação como parte do seu tratamento. O objetivo secundário é avaliar sobrevida livre de progressão, estágio clínico no momento inicial e índice prognóstico ao diagnóstico.

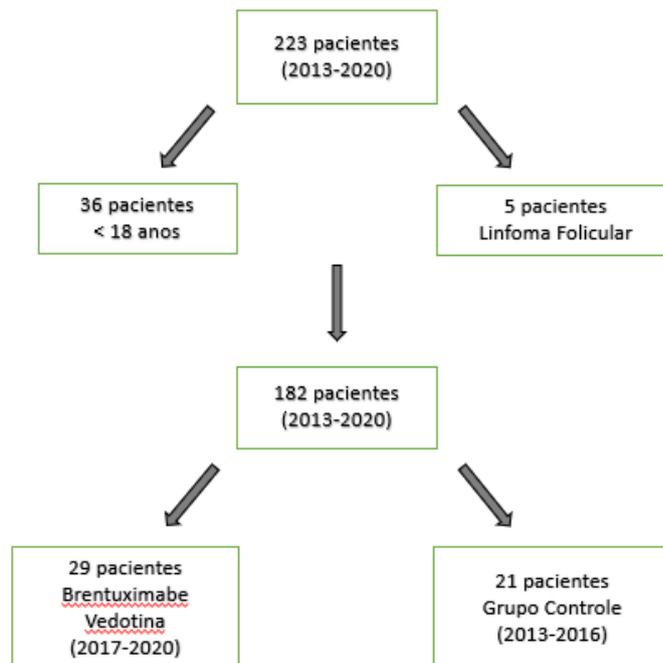
3. MATERIAIS E MÉTODOS

Inicialmente, o projeto foi enviado e aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pela Plataforma Brasil. Após, solicitou-se a query para o CGTI do referido hospital de todos os pacientes que foram atendidos no período de 1 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2020 com CID10 de Doença de Hodgkin. Foram incluídos pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin clássico que fizeram acompanhamento (independente da instituição onde foi realizado o diagnóstico) nesse período no HCPA. Conforme a figura 1, foram revisados os prontuários e selecionados dois grupos. O primeiro composto por pacientes, com 18 anos ou mais, que apresentaram LHc recaído ou refratário que fizeram uso de BV em alguma linha de tratamento, excluindo uso em primeira linha, entre os anos de 2017 a 2020; o segundo foi composto por pacientes da mesma idade e com mesma doença de base, que fizeram, pelo menos, 2 linhas de tratamento (protocolo quimioterápico e/ou transplante de células tronco hematopoiéticas) e que não fizeram uso de BV, no período de 2013 a 2016 correspondendo ao grupo controle. Trata-se, portanto, de um estudo observacional de coorte retrospectivo. Os grupos foram pareados e, conforme análise da normalidade, os dados foram apresentados como média, desvio padrão, mediana e percentis. A comparação entre os grupos foi feita através da análise ANOVA; a análise de sobrevida livre de progressão, por meio de curva de Kaplan Meier, e considerado valor estatisticamente significativo, quando $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

A query inicial continha 223 pacientes. Foram excluídos 5 pacientes que apresentavam Linfoma Folicular e 36 pacientes que eram menores de 18 anos ao diagnóstico. Dos 182 restantes, revisou-se o prontuário. Foram encontrados 29 pacientes que usaram BV em alguma linha de tratamento no período de 2017 a 2020, e 21 pacientes que já tinham feito, pelo menos, 2 linhas de tratamento: quimioterapia e/ou Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), no período de 2013 a 2016 (Fig.1).

Figura 1 Representação da seleção dos pacientes: Grupo 1 (Brentuximabe Vedotina) x Grupo 2 (grupo controle).



O grupo 1 – submetido ao BV em alguma linha de tratamento – foi constituído por 29 pacientes, acompanhados entre 2016 e 2020. A média de idade no grupo de BV foi de 26 anos com DP 10,95. Eram 13 (44,83%) do sexo masculino e 16 (55,17%) do sexo feminino, uma proporção de M:F 0,8:1. Quanto ao estágio clínico (EC) ao diagnóstico, 16/29 (56,17%) pacientes eram EC avançado – estágio III ou IV, 9/29 (31,05%) eram EC precoce – estágio I e II. Quatro pacientes (13,79%) não registro do EC ao diagnóstico. A média do IPS foi de 1,7, DP 0,73, variando de 0 a 2. Dentre

os 16 pacientes com EC avançado, 3 (18,75%) não tinham registro do IPS, 4 (25%) tinham IPS classificado como bom, 9 (56,25%) com IPS intermediário. Treze (44,82%) tinham doença refratária primária, 5/29 (17,24%) tiveram recaída precoce, 7/29 (24,13%) recaíram tardiamente e 4/29 (13,79%) sem registro.

No grupo 2 – grupo controle – a média de idade foi de 25 anos com DP 4,65. Onze (52,39%) eram do sexo masculino, 10/21 (47,61%) do sexo feminino, uma proporção de M:F 0,9:1. Ao diagnóstico, 11/21 (52,38%) pacientes tinham EC avançado, 9/21 (42,85%) precoce e 1 (4,76%) não havia registro. A média do IPS foi 1,86, DP 1,41, variando de 0 a 5. Dos 11 pacientes com EC avançado, 4 (36,36%) não tinham registro do IPS, 5 (45,45%) tinham IPS intermediário e 2 (18,18%) IPS ruim. Nove pacientes (42,85%) tinham doença refratária primária, 4/21 (19,04%) recaíram precoce, 7/21 (35,33%) recaíram tardiamente e 2/21 (9,52%) não tinham registro.

Os grupos foram pareados, e aplicou-se análise Multivariada e não houve diferença estatisticamente significativa entre o EC ao diagnóstico entre os grupos ($p>0,05$). Foi aplicado a mesma análise para avaliar doença refratária primária e recaída precoce entre os grupos e não houve diferença estatística significativa.

Tabela 1 Características gerais de ambos os grupos

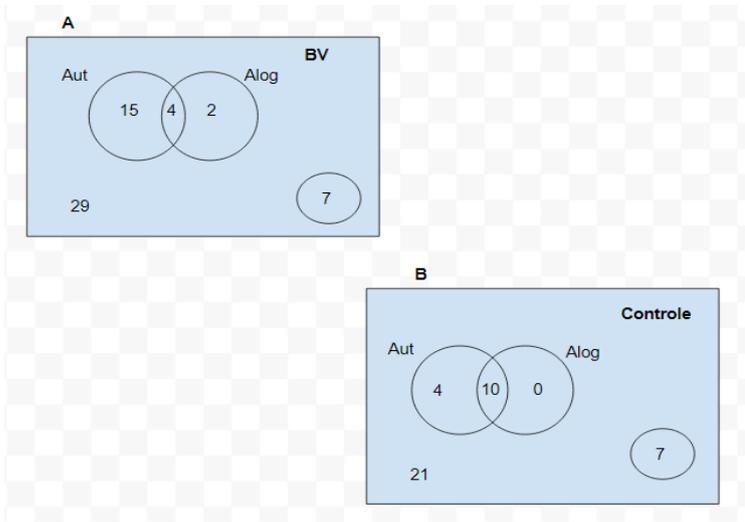
Características	BV n=29	Controle n=21
Idade		
Média +- DP	26 +- 10,95	25 +- 4,65
Gênero n- %		
Masculino	13 (44,83%)	11 (52,38 %)
Feminino	16 (55,17%)	10 (47,61%)
EC - n(%)		
Precoce (I, II)	9 (31,05%)	9 (42,85%)
Avançado (III,IV)	16 (56,17%)	11 (52,38%)
Sem registro	4 (13,79%)	1 (4,76%)
IPS		
Bom	4 (25%)	-
Intermediário	9 (56,25%)	5 (45,45%)
Ruim	-	2 (15,15%)

Sem registro	3 (18,75%)	4 (36,36%)
Tratamento		
Média +- DP	3,48 +-0,97	3,68 +-0,83
Doença Refratária		
Primária	13 (44,82%)	9 (45,85%)
Recaída Precoce	5 (17,24%)	4 (19,04%)

Quanto ao número de tratamentos ao qual os pacientes de ambos os grupos foram submetidos, incluindo protocolos de quimioterapia e/ou radioterapia e/ou transplante de medula óssea, não houve diferença estatística significativa entre os grupos, com média de tratamento no grupo do BV de 3,48 variando de 2 a 5 e, no controle, uma média de 3,68, variando de 2 a 5. Todos os pacientes realizaram a primeira linha de tratamento com protocolo ABVD. Os esquemas subsequentes foram, em sua maioria, os protocolos ICE, GPD, radioterapia e TCTH autólogo.

No grupo do BV, 22/29 (75,86%) foram submetidos a ICE, 20/29 (68,96%) a GPD, 2/29 (6,89%) a DHAP (Dexametasona, Cisplatina, Citarabina), 5/29 (17,24%) realizaram radioterapia e 19/29 (65,5%) TCTH autólogo. No grupo controle, 18/21 (85,71%) foram submetidos a ICE, 15/21 (51,72%) a GPD, 1/21 (3,44%) a ESHAP (Etoposideo, Metilprednisolona, Citarabina, Cisplatina), 4/21 (19,04%) realizaram radioterapia e 14/21 (48,27%) TCTH autólogo.

Figura 2. Pacientes dos grupos 1 e 2 Submetidos ao Transplante de Medula Óssea. A) Desenho dos conjuntos representando os pacientes que utilizaram BV separados de acordo com TCTH a qual foram submetidos ou não. B) Demonstra os pacientes do grupo controle a qual foram submetidos ou não a TCTH. * Aut: TCTH autólogo, *Alog: TCTH alogênico.



No grupo BV, dos 29 pacientes, apenas 7 (24,13%) não realizaram nenhum tipo de TCTH. 4 (13,79%) foram submetidos a ambos, autólogo e alogênico. Apenas 2 (6,88%) fez apenas TCTH alogênico, e os demais, 15 (51,72%) realizaram apenas TCTH autólogo. No grupo controle, dos 21 pacientes, 7(33,33%) não foram submetidos a nenhum TCTH. Dez (47,61%) foram submetidos a ambos, 4 (19,04%) foram submetidos a apenas TCTH autólogo, e nenhum paciente fez apenas TCTH alogênico. (Fig.2).

Brentuximabe Vedotina foi utilizado em diversos momentos, tanto antes quanto após TCTH, bem como nos pacientes que não foram submetidos a nenhum tipo de transplante, conforme tabela 2. O número de ciclos de BV variou de 3 a 35, sendo a mediana de 10 ciclos até progressão da doença. Em apenas 2/29 pacientes do grupo do BV havia o relato de neuropatia periférica relacionado a droga, sendo um paciente com grau I e outro com grau II.

Tabela 2 BV: Momento da terapia em que foi utilizado

Momento que foi usado BV	Subgrupos	Óbito	Causa do óbito
	BV antes do TCTH autólogo: 5	Nenhum	
	BV após TCTH autólogo: 13	2	Progressão da doença
	BV antes do TCTH <u>alogênico</u> : 2	1	DECH TGI
	BV após TCTH <u>alogênico</u> : 3	2	Progressão da doença DECH hepático e choque séptico
	Não realizaram TCTH: 7	2	Progressão da doença
	Na coluna dos subtipos, o número de pacientes que utilizaram a droga naquela momento, o número de óbitos e a causa.		

Curva de Kaplan- Meier foi utilizado para estimar a sobrevida. A sobrevida livre de progressão no grupo do BV foi significativamente maior quando comparado ao grupo controle (Figura 3). No entanto, em relação à sobrevida global não teve diferença estatisticamente significativa (Figura 4).

Figura 3 Método de Kaplan-Meier para análise de sobrevida livre de progressão entre os grupos Brentuximabe Vedotina e grupo controle.

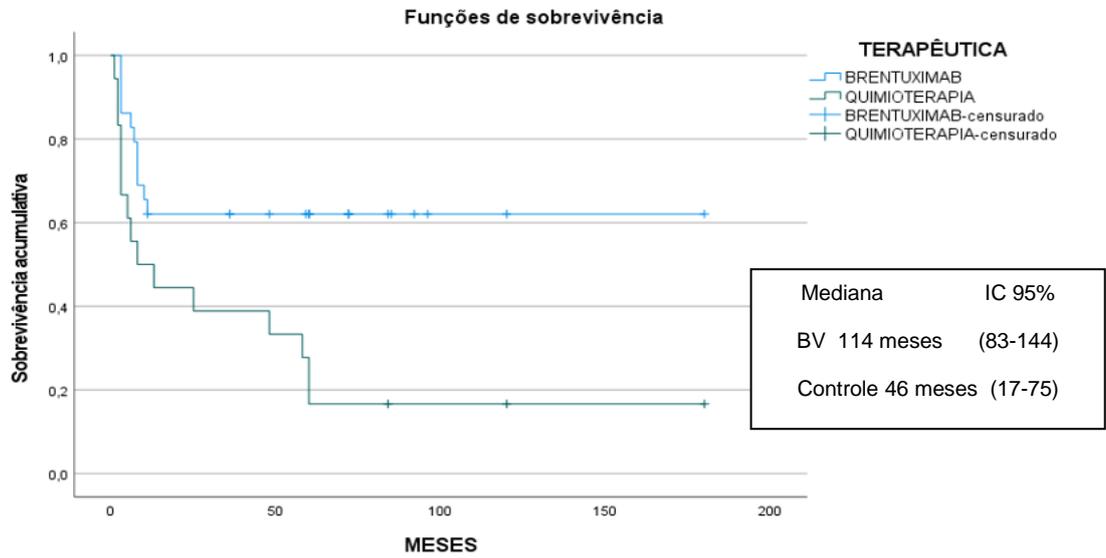
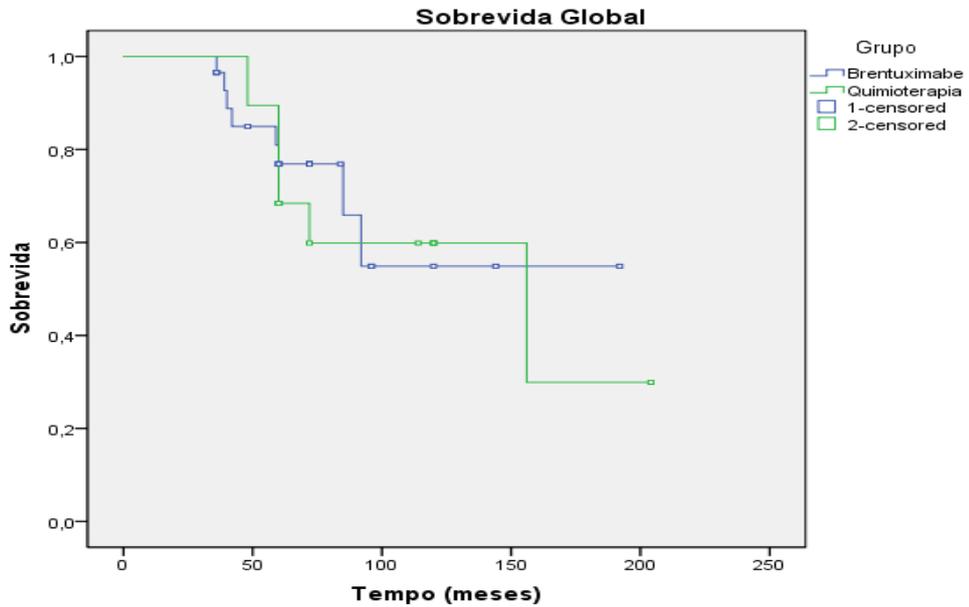


Figura 4 Método de Kaplan-Meier para avaliação de sobrevida global entre os grupos BV e grupo controle.



5. DISCUSSÃO

De acordo com o que foi previamente descrito, os pacientes portadores de LH com estágios da doença mais avançados, apresentam ainda taxas elevadas de insucesso ao protocolo ABVD e um terço dos mesmos será encaminhado para tratamento de resgate [12,13].. Por muitos anos, os esquemas quimioterápicos de altas doses e a radioterapia eram alternativas existentes, limitando sua aplicabilidade devido aos eventos adversos associados principalmente à mielotoxicidade associada. O desenvolvimento do BV, com mecanismo de ação mais limitado as células doentes [8], ampliou a chance de exposição ao tratamento de pacientes mais frágeis e, mais importante, àqueles sem resposta adequada à quimioterapia, mesmo quando em dose elevada [8].. Esse fármaco tem a facilidade de administração sendo aplicado intravenoso a cada três semanas, podendo ser realizado ambulatorialmente. Entretanto, apresenta alto custo. Foi incluído pela CONITEC no Sistema Único de Saúde recentemente [22], e ainda tem acesso muito limitado no Brasil, inclusive para pacientes com planos de saúde suplementar. A população desta análise evidenciou que a maioria dos pacientes fez uso do BV após o TCTH autólogo ou como terceira linha de tratamento, refletindo uso muitas vezes tardio do BV, reflexo do cenário nacional.

Em relação ao estadiamento da doença, não houve discrepância em relação a idade jovem descrita para LH ao diagnóstico e foi possível verificar que os pacientes se encontravam em estágio avançado no momento do diagnóstico, achado semelhante ao descrito na literatura para países com restrições no acesso aos cuidados de saúde pública. Lamentavelmente, há maior chance de recidiva nesses estágios, como já demonstrado na literatura [14.15]..

Embora seja um estudo limitado pelos vieses de ser retrospectivo, sem controle sobre a escolha do tratamento e com número limitado de pacientes, foi possível verificar que os pacientes submetidos ao tratamento com BV foram submetidos em maior número ao transplante autólogo, e apresentaram uma SLP significativamente maior quando comparado ao grupo exposto apenas a quimioterapia. As verdadeiras razões para este resultado precisam ser melhor estudadas, mas vale a pena ressaltar

que ambos os grupos foram homogêneos em quanto ao sexo, média de idade, EC ao diagnóstico e número de tratamentos aos quais os pacientes foram submetidos.

Em relação à sobrevida global, ela teve uma tendência a ser maior no grupo controle, mas não se detectou diferença estatisticamente significativa. Uma das possíveis explicações pode residir no fato de que praticamente a metade dos pacientes desse grupo (47,6%) foi submetida a TCTH alogênico. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é centro de referência nacional para transplante de medula óssea, cenário ideal devido a elevada morbimortalidade relacionada a um procedimento de alto risco, e já está bem descrito na literatura o sucesso do TCTH alogênico para os casos de pacientes com LH refratários à quimioterapia.

Dentre os eventos adversos principais da droga, incluem-se fadiga, náusea, vômitos, diarreia, neutropenia, plaquetopenia, anemia, mas o mais comum é neuropatia periférica, acometendo, em diferentes graus, mais da metade dos pacientes [18]. Em nosso estudo, verificamos apenas 2 (6,89%) pacientes dos 29 que usaram BV com registro em prontuário de neuropatia periférica, divergente da literatura. No entanto, é possível que isso possa ser explicado por falha no registro das informações no prontuário, uma vez que muitos desses 29 pacientes foram diagnosticados e inicialmente acompanhados por equipes assistentes externas ao HCPA, mantendo consultas, nessa instituição, apenas para avaliação pré/pós transplante de medula óssea autólogo ou alogênico, tendo em vista que é instituição de referência para tal, no Estado do Rio Grande do Sul e no país. Assim, muitos pacientes não trazem todos os documentos do diagnóstico ou, quando trazem, muitos com informações incompletas.

6. CONCLUSÃO

Os desfechos, nas últimas décadas, para pacientes com LHc melhoraram. O protocolo mais usado como primeira linha – ABVD – traz possibilidade de cura para a maioria dos pacientes. No entanto, ainda há muitos pacientes que não apresentam o resultado desejado. Além disso, esse protocolo não sofreu modificações desde a sua descrição, em 1975. A introdução de BV à terapia do LH recaído ou refratário tem mudado a perspectiva nessas situações. Nosso estudo mostrou, conforme já previamente documentado, melhora na sobrevida livre de progressão, mas não demonstrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida global, possivelmente pelas limitações do estudo. No futuro, com novos trabalhos, é possível que possamos antecipar o uso de BV, tornar mais acessível sua aquisição e proporcionar melhores desfechos aos nossos pacientes, com menor toxicidade.

REFERÊNCIAS

[1] SCHWAB, Ulrich et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg–Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature*, v. 299, n. 5878, p. 65-67, 1982.

[2] MILLER, Kimberly D. et al. Cancer statistics for hispanics/latinos, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, n. 6, p. 425-445, 2018.

[3] SHANBHAG, Satish; AMBINDER, Richard F. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 68, n. 2, p. 116-132, 2018.

[4] SHIMABUKURO-VORNHAGEN, Alexander et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. *J Clin Oncol*, v. 23, n. 24, p. 5739-5745, 2005.

[5] DOURAKIS, Spyros P. et al. Fulminant hepatic failure as a presenting paraneoplastic manifestation of Hodgkin's disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, v. 11, n. 9, p. 1055-1058, 1999.

[6] LUCKER, G. P. H.; STEIJLEN, P. M. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in Hodgkin's disease. *British Journal of Dermatology*, v. 133, n. 2, p. 322-325, 1995.

[7] MACINTYRE, E. A. et al. The value of staging bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's disease. *European journal of haematology*, v. 39, n. 1, p. 66-70, 1987.

[8] ENGERT, Andreas. ABVD or BEACOPP for advanced Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 34, n. 11, p. 1167-1169, 2015..

[9] SWERDLOW, Steven H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *WHO classification of tumours*, v. 22008, p. 439, 2008..

[10] CHAN, John KC et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group: a summary version. *American journal of clinical pathology*, v. 103, n. 5, p. 543-560, 1995.

[11] CONNORS, Joseph M. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 4, p. 331-344, 2018.

[12] CANELLOS, George P. et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *New England Journal of Medicine*, v. 327, n. 21, p. 1478-1484, 1992.

[13] GORDON, Leo I. et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *Journal of Clinical Oncology*, v. 31, n. 6, p. 684, 2013.

[14] EICH, Hans Theodor et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *Journal of clinical oncology*, v. 28, n. 27, p. 4199-4206, 2010.

[15] ENGERT, Andreas et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 27, n. 27, p. 4548-4554, 2009.

[16] LOHRI, Andreas et al. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988. 1991.

[17] MOSKOWITZ, Craig H. et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 97, n. 3, p. 616-623, 2001.

[18] VAKLAVAS, Christos; FORERO-TORRES, Andres. Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Therapeutic advances in hematology*, v. 3, n. 4, p. 209-225, 2012. [3] SHANBHAG, Satish; AMBINDER, Richard F. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 68, n. 2, p. 116-132, 2018.

[19] CHEN, Robert et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, v. 128, n. 12, p. 1562-1566, 2016.

[20] BORCHMANN, Sven; ENGERT, Andreas; BÖLL, Boris. Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Current opinion in oncology*, v. 30, n. 5, p. 308-316, 2018.

[21] MOSKOWITZ, Craig H. et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 385, n. 9980, p. 1853-1862, 2015.

[22] Portaria SCTIE/MS n. 12, 12 de março de 2019

Anexos:

Sistema de estadiamento de Ann Arbor para Doença de Hodgkin com as modificações da Conferência Costwolds em 1989

Estágios	Descrição
I	Envolve uma cadeia linfonodal ou estrutura linfática (I) ou único órgão extralinfático (IE)
II	Envolve duas ou mais cadeias linfonodais (II) ou envolvimento localizado de um órgão extralinfático e uma ou mais cadeias linfonodais (IIE).
III	Envolve linfonodos dos dois lados do diafragma (III), podendo ser acompanhado do envolvimento localizado de órgãos extralinfático (IIIE), ou baço ou ambos.
IV	Apresenta doença disseminada, envolvendo um ou mais órgãos ou tecidos extralinfáticos

	<p>A – Assintomático</p> <p>B – Febre, sudorese noturna e perda de peso</p> <p>X – Bulky</p> <p>E – Envolvimento de sítios extralinfáticos contíguo ou próximo ao linfonodo acometido.</p> <p>CS estadiamento clínico</p> <p>PS estadiamento patológico</p>
--	---