

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

**DINIZ BRUM LAMAISSON**

***AVD VERSUS ABVD EM PACIENTES COM LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO:***  
**UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA**

PORTO ALEGRE  
2022

**DINIZ BRUM LAMAISSON**

**AVD VERSUS ABVD EM PACIENTES COM LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO:  
UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA**

Este trabalho é apresentado como requisito para obtenção do título em Hematologia e Hemoterapia por meio do Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientadora Prof<sup>ª</sup>. Dra. Laura Maria Fogliatto.

PORTO ALEGRE

2022

### CIP - Catalogação na Publicação

Lamaison, Diniz  
AVD versus ABVD em pacientes com Linfoma de Hodgkin  
Clássico: uma análise retrospectiva / Diniz Lamaison.  
-- 2022.  
13 f.  
Orientador: 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

RESUMO .....	3
1. INTRODUÇÃO .....	4
2. MÉTODOS .....	4
3. RESULTADOS .....	5
4. DISCUSSÃO .....	9
5. CONCLUSÃO .....	12
REFERÊNCIAS .....	13

## RESUMO

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma das neoplasias mais curáveis conhecidas, sendo o protocolo ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) um dos protocolos mais utilizados, com alto índice de resposta. Porém, devido ao desabastecimento de bleomicina ocorrido em 2017 no Brasil, uma série de pacientes acabou não sendo tratado conjuntamente com esta droga. Seguindo a metodologia através da análise multivariada, por estudo de coorte histórico, evidenciou-se que não houve diferença significativamente estatística no que tange a resposta ao final do tratamento com  $p = 0,89$  ( $p > 0,05$ ), se comparado grupo que realizou AVD *versus* ABVD no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, durante o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020.

**Palavras-chave:** Linfoma de Hodgkin, Bleomicina, Sobrevida.

## 1. INTRODUÇÃO

O linfoma de Hodgkin caracteriza-se por uma doença originariamente linfoide, sendo uma das neoplasias mais curáveis do mundo. Diferencia-se dos outros linfomas pela presença de células B típicas, conhecidas como células de Reed-Sternberg. A maioria dos pacientes com diagnóstico de LH não apresenta fator de risco identificável e nota-se pico de incidência bimodal, ou seja, em jovens adultos com idade entre 20 e 30 anos e após os 60 anos (1).

A apresentação da doença caracteriza-se por linfonodomegalias de uma ou mais cadeias, geralmente em regiões superiores, como cadeias cervicais e torácicas superiores. Podem coexistir sintomas sistêmicos, conhecidos como sintomas B – febre, sudorese noturna e emagrecimento. O diagnóstico é feito basicamente através da análise histopatológica em conjunto com estudo imuno-histoquímico. O tratamento baseia-se em poliquimioterapia, sendo ABVD - doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina - o protocolo mais utilizado (14)(15).

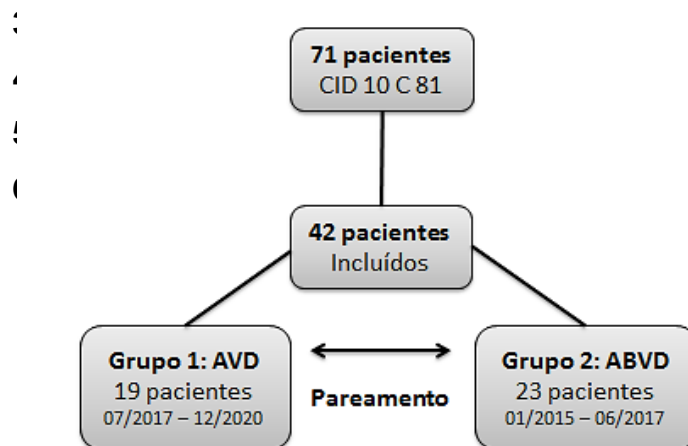
Retrospectivamente, analisando o período de 2017, em que houve o desabastecimento da bleomicina no Brasil, os pacientes foram submetidos ao protocolo AVD, contrariando as recomendações protocolares da literatura. Assim, através deste estudo de coorte retrospectivo, analisou-se grupo de pacientes tratados com AVD no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, verificando, pois, os resultados das taxas de resposta ao tratamento e sobrevida quando contrastados com seus pares, o grupo que anteriormente fez uso de ABVD.

## 2. MÉTODOS

Solicitou-se query para o CGTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de todos os pacientes que tiverem CID-10 relacionados a Linfoma de Hodgkin (C 81), do período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020. A análise retrospectiva é descrita abaixo. Conforme **figura 1**, foram selecionados dois grupos de pacientes: (i) pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin tratados com protocolo AVD, que fizeram acompanhamento no período de julho de 2017 a

dezembro de 2020; (ii) pacientes acima de 18 anos também com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin tratados com protocolo ABVD, que fizeram acompanhamento no período de janeiro de 2015 a junho de 2017. Os grupos foram pareados e conforme análise de 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 Mayer e considerado valor estatisticamente significativo, quando  $p < 0,05$ . O objetivo primário deste estudo é comparar a taxa de remissão completa ao final de ambos os protocolos: ABVD e AVD. Dentre os objetivos secundários, optou-se por analisar a incidência dos subtipos histopatológicos quando descritos, os sítios de acometimento extranodal ao diagnóstico, a resposta com avaliação de PET-CT interino, bem como a sobrevida global e livre de progressão de ambos os grupos.

**Figura 1** – Representação esquemática da seleção retrospectiva dos dois grupos pareados, AVD versus ABVD.



### 3. RESULTADOS

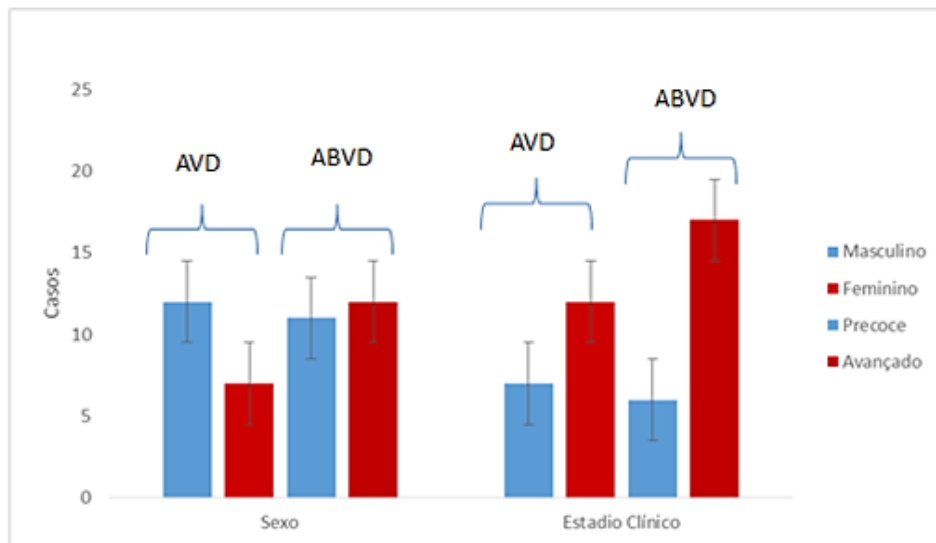
Encontraram-se 71 pacientes com diagnósticos englobados pelo CID 10 C 81 – Doença de Hodgkin, no período de janeiro de 2015 até dezembro de 2020. Destes, 42 pacientes preencheram critérios de inclusão para estudo. Em relação aos excluídos, que contabilizam 40,84% da amostra selecionada pois não preencheram os critérios de inclusão, seja por cadastro incorreto de CID10, seja idade fora dos parâmetros analisados (inferior a 18 anos), seja pacientes não tratados com protocolo ABVD ou AVD.

O grupo 1 dos pacientes selecionados, submetido ao protocolo AVD - diagnosticados e tratados de julho de 2017 a dezembro de 2020 - foi constituído por 19 pacientes. Apresentou predominância relacionada ao sexo masculino, em uma proporção de 1,7:1, conforme **gráfico 1**. A média de idade ao diagnóstico foi de 37,23 anos. Em relação à histologia, houve semelhança entre o subtipo Esclerose Nodular e Celularidade Mista, ambos com incidência igual de 47,36% dos casos; já 5,2% corresponderam ao subtipo Rico em Linfócitos, conforme **gráfico 2**. Ao estadiamento, 63,15% dos pacientes foram classificados em estadio avançado – estadio clínico III e IV – com IPS médio de 3, variando de 1 a 5, e 36,84% em estadio precoce – estadio clínico I e II – e destes, 85,7% como desfavoráveis, conforme **gráfico 1**. Considerando o envolvimento extra-nodal, 42,1% dos pacientes apresentava acometimento ao diagnóstico, destes, 70% apresentavam mais de um sítio, com destaque para o fígado, presente em 62,5% dos casos, seguido pela medula óssea, presente em 50% dos casos. Todos os pacientes foram submetidos ao protocolo AVD, com 84,2% completando 6 ciclos. Apenas 36,8% realizaram avaliação interina com PET-CT. A mediana de acompanhamento foi de 25 meses. Ao final do tratamento proposto, 89,47% dos pacientes apresentaram resposta com PET-CT apresentando escore de Deuville/Lugano menor ou igual a três.

O grupo 2 dos pacientes selecionados, submetido ao protocolo ABVD – diagnosticados e tratados de janeiro de 2015 a junho de 2017 – foi constituído por 23 pacientes. Em relação ao sexo, ocorreu preponderância no feminino, em uma proporção de 1,1:1, conforme **gráfico 1**. A média de idade ao diagnóstico foi de 38,17 anos. Em relação à incidência histológica, 60,86% dos casos foram classificados como o subtipo Esclerose Nodular; 30,4% como Celularidade Mista e 8,74% nos demais subtipos, conforme **gráfico 2**. Ao estadiamento, 73,9% foram classificados em estadio avançado – estadio clínico III e IV – com IPS médio de 2,3, variando de 0 a 5, e 26,1% em estadio precoce – estadio clínico I e II – e, destes, 83,3% como desfavoráveis, conforme **gráfico 1**.



**Gráfico 1** – Comparação entre sexo e estágio clínico ao diagnóstico.



Considerando o envolvimento extra-nodal, 34,7% dos pacientes apresentavam ao diagnóstico, sendo o sítio mais acometido a medula óssea, em 50% dos casos. Dentre os pacientes classificados como alto risco, apenas 68,75% tiveram avaliação com PET-CT interino. A mediana de acompanhamento foi de 39 meses. Ao final do tratamento proposto, 82,6% dos pacientes apresentaram resposta com PET-CT ao término com escore de Deville/Lugano menor ou igual a três.

A respeito dos subtipos histológicos, pode-se fazer correlação significativamente estatística entre incidência e faixa etária. O subtipo Esclerose Nodular foi mais incidente em paciente abaixo de 40 anos em relação ao subtipo Celularidade Mista, com  $p = 0,039$  ( $p < 0,05$ ).

Ao parearmos os grupos e aplicarmos a análise multivariada, observou-se que, ao término de ambos os tratamentos, não houve diferença significativamente estatística no que tange a resposta, com  $p = 0,89$  ( $p > 0,05$ ).

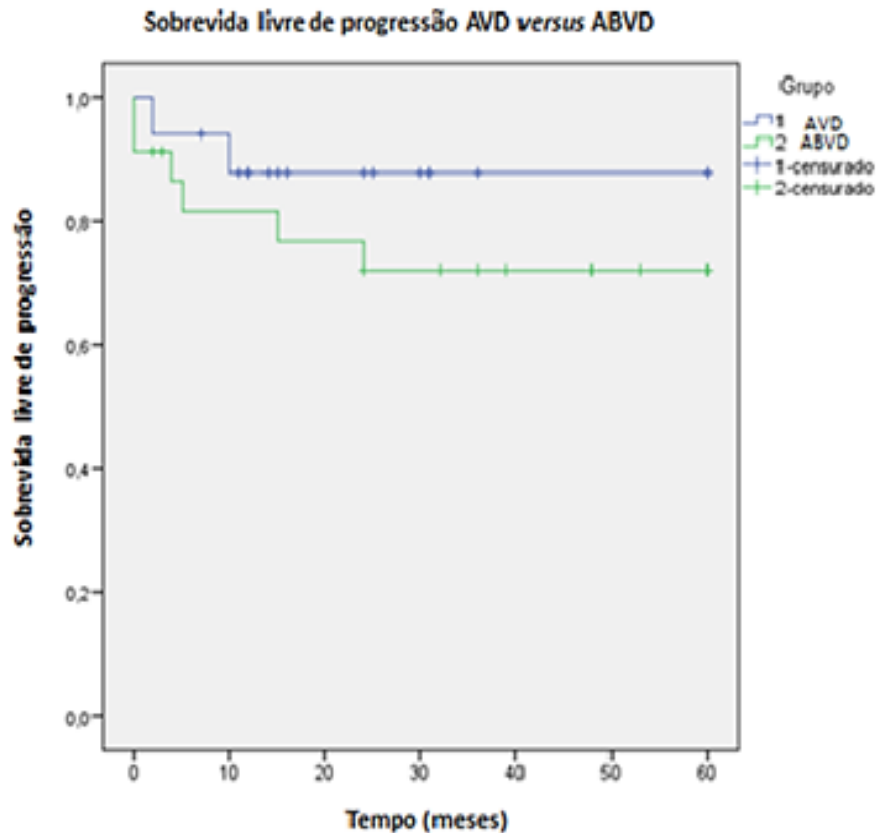
Já em relação à sobrevida livre de progressão, conforme **gráfico 3**, foi dos pacientes selecionados, sendo realizado teste de Qui-quadrado e construídas curvas de Kaplan Mayer, que evidenciam benefício na sobrevida livre progressão do grupo submetido ao protocolo AVD. Observou-se taxa de progressão em 26% dos

pacientes submetidos ao ABVD, com mediana de progressão de 6,5 meses após, variando de 0 a 24 meses. Já em relação ao protocolo AVD, observou-se taxa de progressão de 10,5%, com mediana de progressão de 5 meses após. Acerca da sobrevida global, não foi possível inferir correlação, pois em ambos os grupos, durante o período de acompanhamento, nenhum dos pacientes incluídos no estudo, em ambos os grupos, apresentaram o desfecho óbito.

**Gráfico 2** – Proporção de subtipos histológicos ao diagnóstico.



**Gráfico 3** – Comparação de sobrevida livre de progressão após pareamento.



#### 4. DISCUSSÃO

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia linfoide em que as células de Reed-Sternberg se encontram em um microambiente envolvido por células não neoplásicas de caráter inflamatório (1).

Afeta cerca de nove mil novos indivíduos ao ano nos Estados Unidos, com apresentação bimodal, ou seja, com incidência acentuada em jovens adultos bem como em pacientes com 55 anos ou mais (1)(2). Ao analisarmos os achados do presente estudo, verificou-se pico bimodal em ambos os grupos, conforme descreve a literatura, o que justifica a média de idade intermediária aos pontos de pico.

Esse linfoma pode ser classificado em duas entidades diferentes, o Linfoma de Hodgkin clássico e o Linfoma de Hodgkin com predomínio linfocítico nodular. Sobre o LH clássico, sabe-se que é dividido em subgrupos formado pelos subtipos esclerose nodular, celularidade mista, depleção linfocitária e rico em linfócitos (3).

O subtipo esclerose nodular é o mais comum e tende acometer mais frequentemente adolescentes e jovens adultos, comumente evoluindo com doença cervical, supraclavicular e mediastinal. Já o subtipo celularidade mista tem predileção pela faixa etária de adultos mais velhos. Verificou-se incidência preponderante entre os subtipos esclerose nodular e celularidade mista em ambos os grupos analisados e, ainda, possibilitou-se estabelecer correlação estatisticamente significativa entre o subtipo histológico e a faixa etária de incidência, com valor  $p = 0,039$  ( $p < 0,05$ ), percebendo-se, também, equivalência aos dados relatados na literatura.

Precocemente ao início da terapia, é necessário estratificar os pacientes para decidir a terapêutica apropriada. O sistema de estadiamento envolve as áreas linfonodais acometidas, a presença de lesão volumosa, doença extranodal por envolvimento contínuo ou disseminado e se sintomas sistêmicos (sintomas B). No cenário estudado, percebeu-se que, em ambos os grupos, houve predomínio de estádios clínicos avançados ao diagnóstico (estádio clínico III e IV) (5)(6). Sabe-se que, em países em desenvolvimento, o índice de estádios avançados ao diagnóstico na doença de Hodgkin é mais prevalente.

Há 20 anos, muitos estudos clínicos randomizados foram feitos para tentar identificar o regime com melhor atividade e com perfil de efeitos colaterais mais favoráveis no cenário do LH. O resultado de inúmeros estudos aponta ao ABVD como regime de escolha para LH baseado em eficácia, facilidade de administração e perfil aceitável de efeitos colaterais. Além disso, sabe-se da importância de realizar o PET-CT interino nos casos avançados, possibilitando a omissão da bleomicina e seus possíveis efeitos, como a toxicidade pulmonar, em ciclos subsequentes (7)(8). Pacientes com PET-CT interino negativo, no grupo que recebeu ABVD obtiveram índice de sobrevida livre de progressão de 85,7 % e sobrevida global de 97,2% em três anos. Já o grupo que recebeu AVD foi de 84,4% e 97,6% respectivamente (7). Em nossa realidade, verificou-se que, no grupo 2 – ABVD, apenas 68,75% dos pacientes realizaram avaliação interina adequada.

Já foram realizados estudos comparando a terapia padrão ABVD, com terapias de intensidade reduzida em estádios precoces, como AVD (doxorubicina, vimblastina e dacarbazina) (9)(10). Constatou-se nestes que a omissão da

bleomicina resultou em controle tumoral mais pobre, porém manteve a mesma sobrevida global, com índices estimados em 5 anos entre 94-98% (11)(12)(13). Verifica-se, em nosso estudo, através de análise multivariada, que ao término de ambos os tratamentos, a ausência de bleomicina não resultou em diferença significativamente estatística no que tange a resposta, de acordo com  $p=0,89$  ( $p>0,05$ ). Além disso, percebeu-se maior tendência à progressão no grupo que utilizou o protocolo ABVD, porém, deve-se ter cuidado na análise deste dado, pois, os grupos apresentavam heterogeneidades.

Conforme dados da literatura, a sobrevida em cinco anos do LH está próxima a 90%, e as estratégias terapêuticas baseadas em terapias alvo estão, cada vez mais, promissoras (4). Em nossos dados, percebeu-se que o LH, apesar de ser uma neoplasia maligna, tem altos índices de resposta. Desta forma, dentre todos os pacientes incluídos no estudo, não se obteve registro de óbito no período de acompanhamento, o que impossibilitou a análise estatística de sobrevida global previamente definida como objetivo secundário do estudo.

## 5. CONCLUSÃO

O LH caracteriza-se com neoplasia hematológica prevalente, com fisiopatologia diferenciada e própria. Os avanços terapêuticos, com drogas alvo, seguem em progresso, visando melhor terapêutica e com menores efeitos colaterais, reduzindo a morbimortalidade da doença e ampliando os índices de cura. O presente estudo possibilitou analisar variáveis no período de desabastecimento nacional da bleomicina e conclui-se que a omissão desta droga não teve diferença estatisticamente significativa em relação à resposta ao término de tratamento, bem como mostrou discreta melhora na sobrevida livre de progressão, nos grupos analisados. Contudo, deve-se ter cuidado na análise destes dados, tendo em vista a não homogeneidade esperada entre os grupos e ao diferente tempo de seguimento. Assim, sugere-se prolongar o acompanhamento destes pacientes para que se comprove o não subtratamento, bem como, a realização de ensaios clínicos randomizados e com cegamento, capazes de reduzir vieses.

## REFERÊNCIAS

1. ANSELL, S.M. Hodgkin Lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. Wiley Periodicals LLC, 2020;95:978-989.
2. MARAFIOTI, T. et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood Rev*. 2000;95(4):1443-1450.
3. EKSTRAND, B.C., HORNING, S.J. Hodgkin's disease. *Blood Rev*. 2002; 16(2): 111-117.
4. ROEMER, M.G.M. et al. Major histocompatibility complex class II and programmed death ligand 1 expression predict outcome after programmed death 1 blockade in Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36(10):942-950.
5. DIEHL, V. et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):776-783.
6. HASENCLEVER, D.; DIEHL, V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factor Project on Advanced Hodgkin's disease. *N Eng J Med*. 1998; 339(21):1506-1514.
7. GALLAMINI, A. et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score for advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3746-3752.
8. HUTCHINGS, M. et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107(1):52-59.
9. MEYER, R. M. et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366(5):399-408.
10. DUGGAN, D. B. et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21(4):607-614.
11. JOHNSON, P. et al. Adapted treatment guided by Interim PET-CT Scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2419-2429.
12. TWENTYMAN, P. R. Bleomycin – mode of action with particular reference to the cell cycle. *Pharmacology and Therapeutics*. 1996.35:6706-14.
13. BROMME, D. et al. Human bleomycin hydrolase: molecular cloning, sequencing, functional expression and enzymatic characterization. *Biochemistry* 1996;35:6706-14.
14. SAITO, F. et al. Role of interleukin-6 in bleomycin-induced lung inflammatory changes in mice. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2008;38:566-71.
15. BEHRINGER, K. et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomized, non-inferiority trial. *The Lancet* 2014;14:61469.