

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

AUTORA: REBECA SCHANDER FERRELLI

ORIENTADORA: CLAUDIA CACERES ASTIGARRAGA

ANÁLISE DOS FATORES PROGNÓSTICOS NO LINFOMA DE HODGKIN

PORTO ALEGRE, FEVEREIRO DE 2022

REBECA SCHANDER FERRELLI

ANÁLISE DOS FATORES PROGNÓSTICOS NO LINFOMA DE HODGKIN

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

Orientadora: Prof. Cláudia Caceres Astigarraga

CIP - Catalogação na Publicação

Ferrelli, Rebeca Schander
Análise dos Fatores Prognósticos no Linfoma de
Hodgkin / Rebeca Schander Ferrelli. -- 2022.
23 f.
Orientadora: Claudia Caceres Astigarraga.

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

1. Linfoma de Hodgkin. 2. Fatores Prognósticos. I.
Astigarraga, Claudia Caceres, orient. II. Título.

SUMÁRIO

RESUMO	1
1 INTRODUÇÃO	6
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	7
2.1 PACIENTES.....	7
2.2 VARIÁVEIS	7
2.3 ESTATÍSTICA	8
3 RESULTADOS	9
4 DISCUSSÃO	19
5 CONCLUSÃO.....	21
REFERÊNCIAS.....	22

RESUMO

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma doença com uma sobrevida elevada. Baseando-se apenas no seu estadiamento clínico, pelo menos 10-20% dos pacientes em qualquer um dos quatro grupos podem sofrer com super ou subtratamento. Vários estudos vêm tentando encontrar fatores que influenciam na resposta ao tratamento, a fim de individualizar ainda mais a terapêutica destes pacientes. O presente estudo tem por objetivo avaliar o impacto prognóstico de fatores clínicos e laboratoriais em pacientes com LH. Foram incluídos 141 pacientes adultos recém-diagnosticados com LH. As variáveis que apresentaram correlação com a resposta ao final do tratamento, em análise multivariada, foram IPS ($p = 0,002$), relação linfócito-monócito ($p = 0,008$), contagem de leucócitos ($p = 0,001$) e porcentagem de linfócitos ao diagnóstico ($p = 0,044$). Já tendo como desfecho a presença ou ausência de evento adverso (ausência de resposta ao tratamento, recaída ou óbito) durante o seguimento, apenas a contagem relativa de linfócitos foi uma variável independente preditora para ocorrência de evento adverso ($p = 0,001$). Gênero ($p = 0,001$), EORTC ($p = 0,001$), estágio clínico ($p = 0,001$), presença de sintomas B ($p = 0,001$) e de doença bulky ($p = 0,001$) e a contagem de linfócitos ($p = 0,017$) foram variáveis com diferença estatística entre os grupos com e sem evento adverso. Além disso, o IPS mostrou ser um escore prognóstico com significado estatístico na sobrevida livre de eventos ($p = 0,001$), mas não sobrevida global.

Palavras-chave: Linfoma de Hodgkin, fatores prognósticos

1 INTRODUÇÃO

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela presença de poucas células malignas patognomônicas, denominadas células de Reed-Sternberg, que estão envoltas por um microambiente inflamatório. [1] O LH é dividido em dois subgrupos maiores, com base na morfologia e no imunofenótipo: LH clássico (LHc) e LH com predominância linfocitária nodular (LHpln) [2].

O estadiamento do LHc é realizado através da classificação Lugano, baseado na antiga classificação Ann-Arbor. Os estágios I e II são classificados como iniciais, enquanto que os estágios III e IV são denominados avançados [3]. Dependendo do estadiamento, os pacientes recebem diferentes esquemas terapêuticos; entretanto, baseando-se apenas nesta classificação, pelo menos 10-20% dos pacientes em qualquer um dos quatro grupos podem sofrer com super ou subtratamento. Devido a este problema, vários estudos vêm tentando encontrar fatores que influenciam na resposta ao tratamento em cada um destes grupos, a fim de individualizar ainda mais a terapêutica destes pacientes [4-9].

Para pacientes com doença em estágio inicial, a Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer (EORTC, do inglês *European Organization for the Research and Treatment of Cancer*) definiu critérios para subdividir a doença em favorável e desfavorável. A presença de um ou mais dos seguintes fatores de risco define prognóstico desfavorável: idade maior que 50 anos, adenopatia mediastinal grande, velocidade de hemossedimentação (VHS) maior ou igual a 50 mm/h na ausência de sintomas B (ou VHS maior ou igual 30 mm/h na presença de sintomas B) e três ou mais sítios de envolvimento [10].

Já os pacientes com doença avançada são avaliados de acordo com o escore prognóstico internacional (IPS, do inglês *International Prognostic Score*), em que são avaliados o sexo, valor de albumina, de hemoglobina, de leucócitos e de linfócitos, idade e estágio da doença. Cada fator de risco conta como um ponto e, de acordo com o número de fatores presentes, pressupõe-se a taxa de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global [11].

Atualmente, vários outros parâmetros, além dos já amplamente utilizados através dos escores prognósticos conhecidos, estão sendo estudados para avaliar sua implicação prognóstica no LH [12]. Dentre eles, podemos destacar a relação entre linfócitos e monócitos (RLM), que traduz o grau de imunossupressão do paciente portador da doença [13], e a amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW, do inglês *Red Cell Distribution Width*), que reflete a inflamação causada pelo tumor [12]. O presente estudo tem por objetivo avaliar o impacto prognóstico de fatores clínicos e laboratoriais em pacientes com LH.

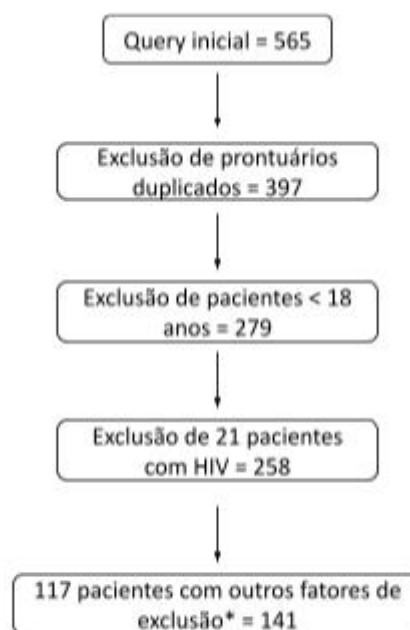
2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 PACIENTES

Inicialmente, o projeto foi submetido via Plataforma Brasil e aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). 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 2000 a 31 de dezembro de 2015 com CID10 de Linfoma de Hodgkin. Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais que diagnosticaram a doença dentro desse período no HCPA. Excluíram-se pacientes vivendo com HIV, aqueles que não completaram o tratamento, prontuários incompletos, diagnóstico fora do período e estudo, CID10 não correspondente com Doença de Hodgkin. A *query* inicial foi de 565 pacientes e, após aplicados os critérios de exclusão, restaram 141 prontuários que foram analisados, conforme esquematizado no Fluxograma 1.

2.2 VARIÁVEIS

As variáveis analisadas foram: idade, gênero, raça, tipo histológico, estágio clínico, EORTC, IPS, presença de



Fluxograma 1: Pacientes incluídos no estudo

* Outros fatores de exclusão: diagnóstico fora do HCPA ou fora do período de estudo, CID10 não correspondente à doença, prontuários com dados incompletos, pacientes que não completaram tratamento

sintomas B e de doença bulky, albumina, VHS, hemoglobina, leucócitos, linfócitos, RLM, RDW, resposta ao final do tratamento, presença e tipo de evento adverso. Os escores EORTC e IPS foram calculados para todos os pacientes, independentemente do estágio clínico. Doença bulky foi definida como linfonodo ou massa linfonodal abdominal ≥ 10 cm ou uma única massa linfonodal de 10 cm ou $\geq \frac{1}{3}$ que o diâmetro transtorácico transversal, determinado pela tomografia computadorizada. As variáveis hemoglobina, leucócitos e linfócitos foram dicotomizadas de acordo com os pontos de corte definidos no IPS. As variáveis albumina, VHS e RDW foram coletadas de acordo com o valor encontrado no exame inicial do diagnóstico. A RLM não tem valor de corte definido na literatura; portanto, conforme metanálise sobre o impacto prognóstico desta variável na doença [13], utilizamos valor de 2 como limite de divisão. A resposta ao final do tratamento foi dicotomizada em resposta completa e outro tipo de resposta (resposta parcial, doença estável ou progressão). Evento adverso foi descrito como qualquer um dos seguintes acontecimentos durante o período de acompanhamento: ausência de resposta ao tratamento inicial, recaída, óbito causado pela doença. Sobrevida livre de eventos foi definida como o tempo, em anos, da data do diagnóstico até a data do primeiro evento adverso ou última consulta, o que ocorrer primeiro. Sobrevida global foi descrito como o tempo, em anos, da data do diagnóstico até o óbito ou data da última consulta.

2.3 ESTATÍSTICA

O estudo foi observacional de coorte retrospectivo. Conforme análise da normalidade, os dados foram apresentados como média, desvio padrão, mediana e percentis. As correlações entre cada fator prognóstico e resposta ao final do tratamento e presença de evento adverso foram realizadas através de teste qui-quadrado, para variáveis categóricas, e teste de Mann-Whitney, para variáveis numéricas, e considerado valor estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. As variáveis com valor de p significativo na correlação univariada foram analisadas através de regressão multivariada com um modelo de riscos proporcionais de COX. As análises das diferenças entre as variáveis dos grupos com e sem evento adverso e dos pacientes com doença precoce ou avançada foram realizadas através do teste

de qui-quadrado, para variáveis categóricas, e teste T, para variáveis numéricas, considerando valor significativamente estatístico quando $p < 0,05$. As curvas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos foram realizadas por meio de curva de Kaplan Mayer. As análises estatísticas serão feitas com o programa SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3 RESULTADOS

As características dos 141 pacientes incluídos no estudo estão descritas na Tabela 1. A média de idade foi de 35,8 anos (desvio-padrão [DP] 15,9), 70 (49,6%) deles eram do gênero feminino e, 71 (50,4%), do masculino. A maioria dos pacientes era branca (132; 93,6%), com doença de subtipo histológico esclerose nodular (78; 55,3%) e já de estágio clínico avançado ao diagnóstico (74; 52,4%). 110 (78%) pacientes atingiram resposta completa ao final do tratamento; entretanto, destes, 42 (38,2%) apresentaram algum evento adverso ao longo do tempo de acompanhamento. 11 (7,8%) pacientes vieram a óbito durante o tempo do estudo. A sobrevida média livre de eventos foi de 4,09 anos (DP 3,39) e a global foi, em média, de 5,77 anos (DP 3,46).

Tabela 1: Características gerais dos pacientes

Características	N = 141
Idade (anos) - média \pm DP	35,8 \pm 15,9
Gênero - n (%)	
Masculino	71 (50,4)
Feminino	70 (49,6)
Raça - n (%)	
Branca	132 (93,6)
Negra	5 (3,5)
Outra	4 (2,9)
Tipo Histológico - n (%)	
Esclerose Nodular	78 (55,3)

Celularidade Mista	25 (17,8)
Rico em Linfócitos	5 (3,5)
Depleção Linfocitária	5 (3,5)
Predominância Linfocitária Nodular	7 (5)
Clássico, SOE	21 (14,9)
Estágio Clínico - n (%)	
I	9 (6,4)
II	58 (41,1)
III	40 (28,4)
IV	34 (24,1)
EORTC - n (%)	
Favorável	18 (12,8)
Desfavorável	123 (87,2)
IPS - n (%)	
0	23 (16,3%)
1	50 (35,5%)
2	30 (21,3%)
3	18 (12,8%)
4	13 (9,2%)
5	6 (4,2%)
6	1 (0,7%)
Sintomas B - n (%)	
Ausentes	40 (28,4)
Presentes	93 (65,9)
Não informado	8 (5,7)
Doença Bulky - n (%)	
Ausente	106 (75,2)
Presente	35 (24,8)

Albumina - média \pm DP	3,9 \pm 0,7
VHS - mediana (AIQ)	31 (42)
Hemoglobina - n (%)	
\leq 10,5	41 (29,1)
$>$ 10,5	100 (70,9)
Leucócitos - n (%)	
$<$ 15.000	123 (87,2)
\geq 15.000	18 (12,8)
Linfócitos (valor absoluto) - n (%)	
\leq 600	12 (8,5)
$>$ 600	129 (91,5)
Linfócitos (valor relativo em %) - n (%)	
\leq 8%	18 (12,8)
$>$ 8%	123 (87,2)
RDW - mediana (AIQ)	14,2 (2,5)
RLM - n (%)	
$<$ 2	74 (52,5)
\geq 2	67 (47,5)
Resposta ao final do tratamento - n (%)	
Resposta completa	110 (78)
Resposta parcial	9 (6,4)
Doença estável	3 (2,1)
Progressão	17 (12,1)
Não informado	2 (1,4)

Evento adverso - n (%)	
Sem evento adverso	70 (49,6)
Recaída	40 (28,4)
Óbito	11 (7,8)
Ausência de resposta à QT	20 (14,2)
Sobrevida livre de eventos (anos) - média ± DP	4 ± 3,4
Sobrevida global (anos) - média ± DP	5,8 ± 3,5

DP: desvio padrão. AIQ: amplitude interquartil. SOE: sem outra especificação. EORTC: *European Organization for the Research and Treatment of Cancer*. IPS: *International Prognostic Score*. VHS: velocidade de hemossedimentação. RDW: *Red Cell Distribution Width*. RLM: relação linfócito-monócito.

As variáveis que apresentaram correlação com a resposta ao final do tratamento, na análise univariada, foram IPS, RLM, contagem de leucócitos e porcentagem de linfócitos ao diagnóstico. Ao realizar a análise multivariada, todos os quatro fatores demonstraram ser variáveis independentes preditoras de resposta. Tais resultados estão descritos nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Análise univariada da correlação entre os fatores analisados com resposta ao final do tratamento (Qui-quadrado ou Mann-Whitney)

Fator analisado	Significância (p)
Tipo Histológico	0,383
Estágio Clínico	0,182
EORTC	0,292
IPS	0,004
Sintomas B	0,734
Doença Bulky	0,683
Albumina	0,227
VHS	0,196
Hemoglobina	0,423

Leucócitos	0,008
Linfócitos	0,222
Linfócitos (%)	0,001
RDW	0,245
RLM	0,047

EORTC: *European Organization for the Research and Treatment of Cancer*. IPS: *International Prognostic Score*. VHS: velocidade de hemossedimentação. RDW: *Red Cell Distribution Width*. RLM: relação linfócito-monócito.

Tabela 3. Análise multivariada dos fatores significativos na análise univariada em relação à resposta ao final do tratamento (ANOVA)

Fator analisado	Soma dos quadrados	df	Média dos quadrados	F	p
IPS	1,058	1	1,058	9,499	0,002
Leucócitos	0,807	1	0,807	7,129	0,008
Linfócitos (%)	1,324	1	1,324	12,102	0,001
RLM	0,479	1	0,479	4,151	0,044

IPS: *International Prognostic Score*. RLM: relação linfócito-monócito.

Já tendo como desfecho a presença ou ausência de evento adverso durante o seguimento, as variáveis IPS, contagem de leucócitos e de linfócitos (tanto absoluta quanto relativa) apresentaram correlação na análise univariada. Na regressão multivariada, apenas a contagem relativa de linfócitos foi uma variável independente preditora para ocorrência de evento adverso (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4. Análise univariada da correlação entre os fatores analisados com presença de evento adverso (Qui-quadrado ou Mann-Whitney)

Fator analisado	Significância (p)
Tipo Histológico	0,233
Estágio Clínico	0,09
EORTC	0,689
IPS	0,017

Sintomas B	0,919
Doença Bulky	0,59
Albumina	0,221
VHS	0,230
Hemoglobina	0,665
Leucócitos	0,013
Linfócitos	0,047
Linfócitos (%)	0,001
RDW	0,485
RLM	0,467

EORTC: *European Organization for the Research and Treatment of Cancer*. IPS: *International Prognostic Score*. VHS: velocidade de hemossedimentação. RDW: *Red Cell Distribution Width*. RLM: relação linfócito-monócito.

Tabela 5. Análise multivariada dos fatores significativos na análise univariada em relação à presença de evento adverso (ANOVA)

Fator analisado	Soma dos quadrados	df	Média dos quadros	F	p
IPS	0,741	1	0,741	6,231	0,14
Leucócitos	0,749	1	0,749	6,309	0,13
Linfócitos	0,476	1	0,476	3,943	0,49
Linfócitos (%)	1,250	1	1,250	10,857	0,001

IPS: *International Prognostic Score*.

Nesta coorte, dois grupos ficaram bem definidos: dos pacientes que apresentaram (71; 50,4%) ou não (70; 49,6%) algum evento adverso durante o seguimento. As características dos grupos e as diferenças entre eles estão descritas na Tabela 6. O grupo que apresentou evento adverso teve mais pacientes masculinos ($p = 0,001$), com EORTC desfavorável ($p = 0,001$), doença em estágio clínico avançado ($p = 0,001$), presença de sintomas B ($p = 0,001$), de doença bulky ($p = 0,001$) e de linfopenia ($p = 0,017$). Além disso, a sobrevida global média dos pacientes sem evento adverso foi de 6,5 anos e, dos pacientes com algum tipo de evento, foi de 5,04

anos, e esta diferença foi significativamente estatística ($p = 0,012$), conforme demonstrado na Figura 1.

Tabela 6. Diferença entre os fatores analisados nos grupos com e sem evento adverso

Características	Sem evento (N = 70)	Com evento (N = 71)	Sig (p)
Idade (anos) - média \pm DP	34,6 \pm 14,5	37 \pm 17,2	0,372
Gênero - n (%)			0,001
Masculino	0	71 (100)	
Feminino	70 (100)	0	
Raça - n (%)			0,333
Branca	70 (100)	62 (87,3)	
Negra	0	5 (7)	
Outra	0	4 (5,7)	
Tipo Histológico - n (%)			0,667
Esclerose Nodular	70 (100)	8 (11,3)	
Celularidade Mista	0	25 (35,2)	
Rico em Linfócitos	0	5 (7)	
Depleção Linfocitária	0	5 (7)	
Predominância Linfocitária			
Nodular	0	7 (9,9)	
Clássico, SOE	0	21 (29,6)	
Estágio Clínico - n (%)			0,001
I	9 (12,8)	0	
II	58 (82,9)	0	
III	3 (4,3)	37	
IV	0	34	
EORTC - n (%)			0,001

Favorável	18 (25,7)	0	
Desfavorável	52 (74,3)	71 (100)	
IPS - n (%)			0,571
0	23 (32,9)	0	
1	47 (67,1)	3 (4,1)	
2	0	30 (42,5)	
3	0	18 (25,3)	
4	0	13 (18,3)	
5	0	6 (8,4)	
6	0	1 (1,4)	
Sintomas B - n (%)			0,001
Presentes	30 (42,9)	63 (88,7)	
Ausentes	40 (57,1)	0	
Não informado	0	8 (11,3)	
Doença Bulky - n (%)			0,001
Ausente	70 (100)	36 (50,7)	
Presente	0	35 (49,3)	
Albumina - média ± DP	4 ± 0,63	3,9 ± 0,69	0,504
VHS - média ± DP	35 ± 33,2	44,6 ± 36,6	0,104
Hemoglobina - média ± DP	12 ± 1,9	11,4 ± 1,9	0,073
Leucócitos - média ± DP	9726,3 ± 4751,5	9188,3 ± 4880,6	0,516
Linfócitos - média ± DP	1662,4 ± 779,8	1375,6 ± 624,6	0,017
RDW - média ± DP	14,8 ± 2,6	14,8 ± 2	0,964
RLM - média ± DP	2,9 ± 2,6	2,6 ± 3,2	0,547

Sobrevida global (anos) - média
± DP

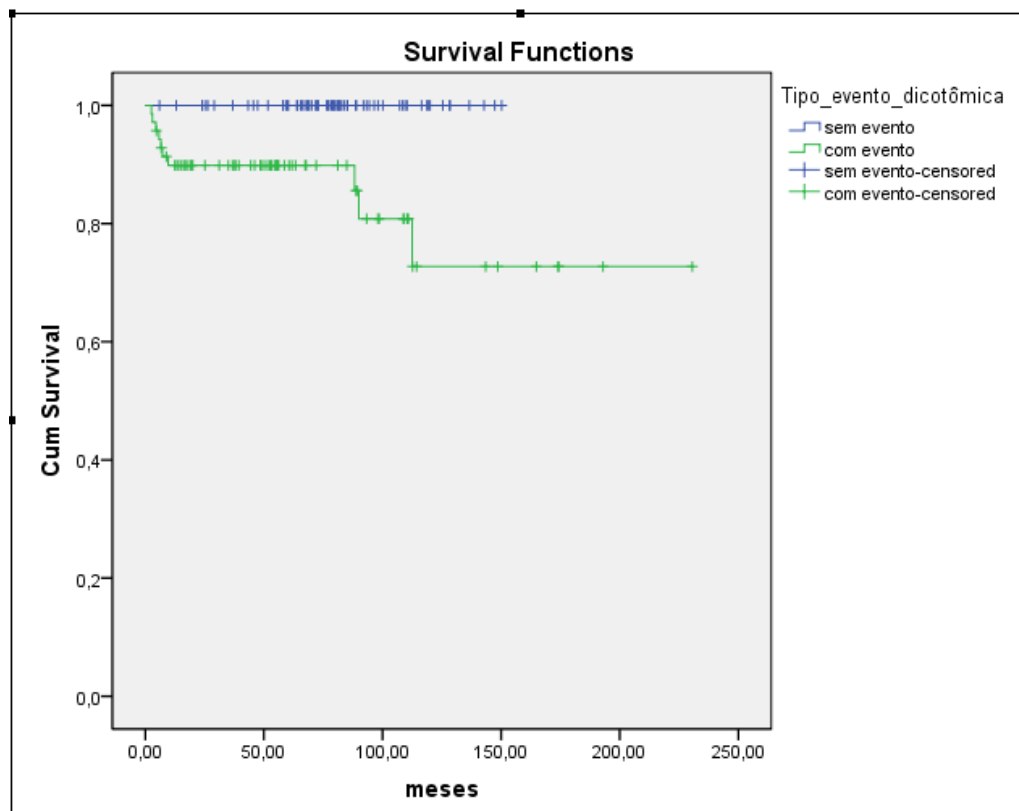
6,5 ± 2,6

5 ± 4

0,012

DP: desvio padrão. SOE: sem outra especificação. EORTC: *European Organization for the Research and Treatment of Cancer*. IPS: *International Prognostic Score*. VHS: velocidade de hemossedimentação. RDW: *Red Cell Distribution Width*. RLM: relação linfócito-monócito.

Figura 1. Sobrevida global nos pacientes com e sem evento adverso



Como o IPS foi calculado em todos os pacientes, e não somente naqueles com doença avançada, analisamos o impacto desse escore separando estes dois grupos (doença precoce x avançada). Apesar de não ter havido diferença estatística no IPS entre os pacientes com doença precoce ou avançada ($p = 0,348$), vimos que aqueles pacientes com IPS maior tiveram menor sobrevida livre de evento ($p = 0,001$, Figura 2). Também demonstrou-se que pacientes com doença avançada ao diagnóstico apresentam menor sobrevida livre de evento ($p = 0,019$, Figura 3), sem diferença na sobrevida global ($p = 0,135$, Figura 4).

Figura 2. Sobrevida livre de evento de acordo com o IPS

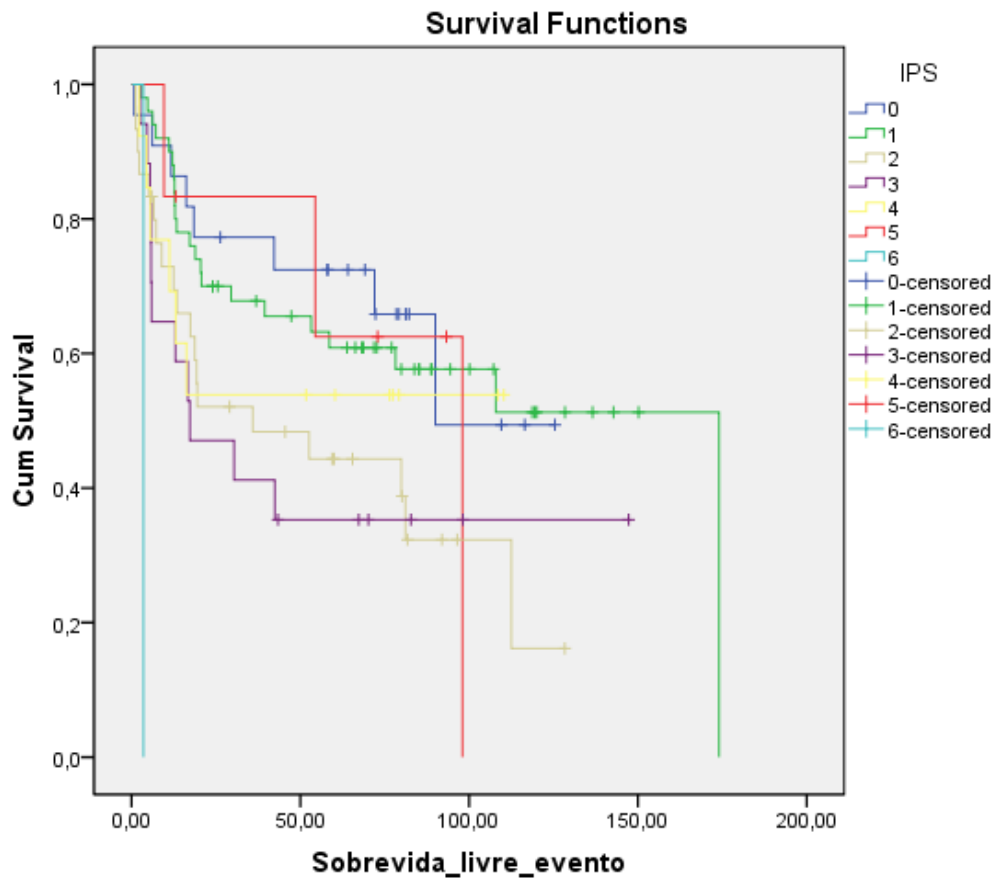


Figura 3. Sobrevida livre de evento de acordo com o estágio clínico

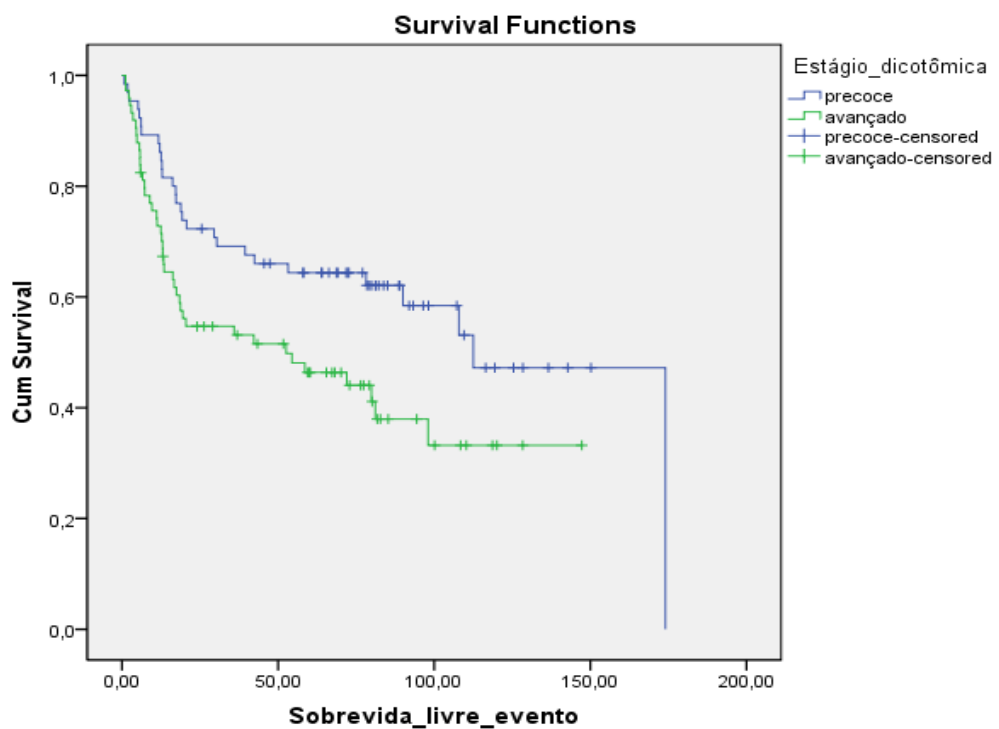
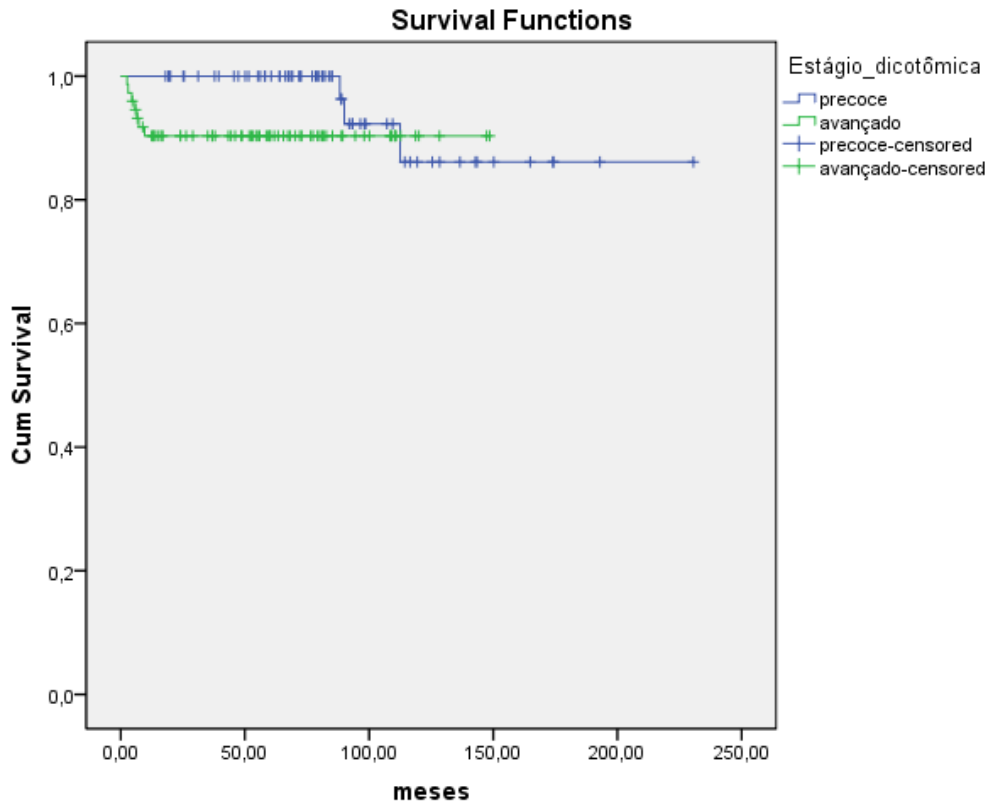


Figura 4. Sobrevida global de acordo com o estágio clínico



4 DISCUSSÃO

O LH tem um pico de incidência bimodal, atingindo adultos jovens (20-30 anos) e, após, pacientes por volta dos 50 anos [2]. Nesta coorte, a média de idade foi de 35,8 anos. Apesar do LH ter uma predominância masculina, neste estudo a distribuição entre os gêneros foi similar. A incidência do LH é igual entre brancos e negros [15]; entretanto, no nosso estudo, a grande maioria dos pacientes (93,6%) eram brancos, o que condiz com a distribuição de cor na população em geral na localização da instituição em que a pesquisa foi realizada. O subtipo histológico esclerose nodular foi o mais prevalente (55,3%) e, somando com aqueles casos que foram descritos como clássicos, mas sem outra especificação (14,9%), a frequência foi similar à encontrada na literatura, que é em torno de 70% [2].

A maioria dos nossos pacientes (52,5%) tinham doença avançada ao diagnóstico, diferente do que foi encontrado em estudo americano que analisou 267

pacientes com LH, em que a maioria deles tinham doença em estágio precoce [16]. Estudo chinês realizado com 137 pacientes recém-diagnosticados com LH demonstrou 47,5% de doença avançada, mais similar ao encontrado na nossa coorte [17]. O estudo americano encontrou também frequência diferente de presença ou ausência de sintomas B; nesta análise, a maioria dos pacientes apresentou sintomas B (65,9%) enquanto que, no estudo americano, este número foi de apenas 29%, o que confirma que nossos pacientes realizaram o diagnóstico com doença mais avançada. Contudo, mesmo com doença mais avançada, apenas 24,8% dos nossos pacientes apresentaram doença bulky ao diagnóstico. No estudo chinês, uma frequência ainda menor de pacientes apresentou doença bulky (10,9%).

Outro fator que confirma que a maioria dos nossos pacientes tinham uma doença já de mau prognóstico ao diagnóstico foi que, apesar da maioria deles ter tido resposta completa ao diagnóstico, muitos sofreram algum tipo de evento adverso durante o tempo de seguimento.

Entretanto, mesmo com doença avançada, os nossos pacientes apresentavam valor de IPS não tão elevado ao diagnóstico - 94,7% deles tinham IPS 0-4. O estudo chinês realizado em 2012 [17] encontrou dados muito semelhantes: 92,3% de pacientes com IPS 0-4.

Vimos que, tanto para prever resposta ao final do tratamento quanto ocorrência de evento adverso, apenas a contagem relativa de linfócitos demonstrou ser um fator prognóstico independente. Estudo americano realizado em 1998 com pacientes com LH em todos os estágios não encontrou a mesma relação; entretanto, neste estudo, a maioria dos pacientes apresentava doença precoce ao diagnóstico, diferentemente da nossa coorte [16]. Analisando apenas pacientes com doença avançada, a contagem de linfócitos é um fator prognóstico independente já conhecido [18].

A RLM ao diagnóstico pode refletir a interação entre a imunidade do hospedeiro, representada pelos linfócitos, e o microambiente tumoral, representado por monócitos. Uma baixa RLM no diagnóstico pode estar relacionada à natureza mais agressiva da doença. Uma meta-análise realizada em 2016, que incluiu 8 estudos, concluiu que a RLM está associada com sobrevida global e sobrevida livre de progressão [13]. Já um estudo sérvio que analisou a RLM como fator prognóstico em 101 pacientes demonstrou que esta relação não tem valor prognóstico independente,

mas pode ser um fator adicional ao IPS para prever sobrevida global e livre de progressão [19]. Nosso estudo demonstrou a associação de RLM com resposta ao fim do tratamento, mas não com evento adverso.

Em pacientes com câncer, valores mais elevados de RDW podem estar associados a um maior grau de inflamação. Níveis aumentados de citocinas podem modificar o metabolismo do ferro, aumentando os níveis de hepcidina e estresse oxidativo. Simultaneamente, a produção de eritropoetina é reduzida, resultando em mais anisocitose e valores maiores de RDW [20-21]. Estudo espanhol que incluiu 264 pacientes com LH, sendo 52% em estágio avançado, concluiu que RDW maior esteve associado com pior sobrevida livre de evento [12]. No nosso estudo, não houve associação entre aumento de RDW e presença de evento adverso.

Nosso estudo demonstrou que gênero masculino, EORTC desfavorável, estágio clínico avançado, presença de sintomas B e de doença bulky e linfopenia foram os fatores que separam os grupos que tiveram ou não algum evento adverso, o que já é bastante difundido na literatura. Vimos que o escore prognóstico IPS, que é amplamente utilizado para uso em pacientes com LH avançado para prever principalmente sobrevida livre de progressão [11], esteve associado com sobrevida livre de eventos na nossa coorte, mesmo em pacientes com doença precoce. Os tratamentos atuais para LH aumentaram muito a sobrevida destes pacientes; com isso, estudos recentes demonstram que o IPS tradicional confere uma diferença muito estreita de sobrevida livre de progressão e global do paciente com menor escore àquele com pontuação mais alta [22]. Tendo em vista, um escore prognóstico alternativo, o IPS-3, utilizando apenas idade, estágio clínico e hemoglobina, vem sendo utilizado para reclassificar os pacientes e também para diferenciar com maior acurácia [23].

5 CONCLUSÃO

Este estudo avaliou as características clínicas e laboratoriais de todos os pacientes adultos diagnosticados com LH durante 15 anos em um serviço terciário de saúde pública do sul do Brasil. Viu-se que a maioria dos pacientes foi diagnosticada em estágio avançado, mas ainda com bom status imunológico e sem doença bulky. Foi possível concluir que a linfopenia demonstrou ser um bom fator preditor de

resposta e de presença de eventos adversos. Além disso, fatores exclusivamente clínicos, como estágio clínico e gênero, ainda são muito importantes para diferenciar aqueles pacientes que apresentam ou não algum desfecho desfavorável durante o seguimento. Este estudo foi retrospectivo e, por isso, houveram algumas limitações, como a exclusão de pacientes por dados incompletos de prontuário. Além disso, devido ao número de pacientes incluídos, não foi possível definir, por exemplo, o ponto de corte de RLM que seria melhor utilizado para a coorte do estudo.

REFERÊNCIAS

- [1] Shanbhag, S.; Ambinder, R.F. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer. J. Clin.* 2017, 68, 116–132.
- [2] WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
- [3] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA, Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group, Eastern Cooperative Oncology Group, European Mantle Cell Lymphoma Consortium, Italian Lymphoma Foundation, European Organisation for Research, Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group, Grupo Español de Médula Ósea, German High-Grade Lymphoma Study Group, German Hodgkin's Study Group, Japanese Lymphoma Study Group, Lymphoma Study Association, NCIC Clinical Trials Group, Nordic Lymphoma Study Group, Southwest Oncology Group, United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059.
- [4] Küppers R, Yahalom J, Josting A. Advances in biology, diagnostics and treatment of Hodgkin's disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006;12(1 Suppl. 1); 66-76.
- [5] Klimm B, Reineke T, Haverkamp H et al. Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from German Hodgkin Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2005;23(31), 8003-8011.

- [6] Behringer K, Josting A, Schiller P et al. Solid tumors in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann. Oncol.* 2004;15(7), 1079-1085.
- [7] Ruffer JU, Flechtner H, Tralls P et al. Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur. J. Cancer.* 2003;15, 2179-2186.
- [8] Rueffer U, Josting A, Franklin J et al. Non-Hodgkin's lymphoma after primary Hodgkin's disease in the German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG) - incidence, treatment and prognosis. *J. Clin. Oncol.* 2001;19(7), 2026-2032.
- [9] Josting A, Wiedenmann S, May M et al. Incidence, treatment and prognosis of secondary leukemia and secondary myelodysplastic syndrome in patients treated for Hodgkin's disease in the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood.* 2001;98(11), 1414.
- [10] Josting, A. Prognostic Factors in Hodgkin Lymphoma. *Expert Rev. Hematol.* 2010, 3(5), 583-592.
- [11] Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1506.
- [12] Harraez I, Bento L, Del Campo R et al. Prognostic Role of the Red Blood Cell Distribution Width (RDW) in Hodgkin Lymphoma. *Cancers* 2020, 12, 3262.
- [13] Vassilakopoulos TP, Dimopoulou MN, Angelopoulou MK, Petevi K, Pangalis GA, Moschogiannis M, Dimou M, Boutsikas G, Kanellopoulos A, Gainaru G, Plata E, Flevari P, Koutsi K, Papageorgiou L, Telonis V, Tsaftaris P, Sachanas S, Yiakoumis X, Tsirkinidis P, Viniou NA, Siakantaris MP, Variami E, Kyrtsolis MC, Meletis J, Panayiotidis P, Konstantopoulos K. Prognostic Implication of the Absolute Lymphocyte to Absolute Monocyte Count Ratio in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma Treated With Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine or Equivalent Regimens. *Oncologist.* 2016 Mar;21(3):343-53
- [14] Au WY, Gascoyne RD, Gallagher RE, Le N, Klasa RD, Liang RH, Choy C, Foo W, Connors JM. Hodgkin's lymphoma in Chinese migrants to British Columbia: a 25-year survey. *Ann Oncol.* 2004;15(4):626.

- [15] Evens AM, Antillón M, Aschebrook-Kilfoy B, Chiu BC. Racial disparities in Hodgkin's lymphoma: a comprehensive population-based analysis. *Ann Oncol.* 2012 Aug;23(8):2128-37.
- [16] Ayoub JP, Palmer JL, Huh Y, Cabanillas F, Younes A. Therapeutic and prognostic implications of peripheral blood lymphopenia in patients with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma.* 1999 Aug;34(5-6):519-27.
- [17] Zou DM, Zhou DB, Zhang Y, Wang W, Zhang W. Clinical characteristics and prognostic factors in Chinese patients with classical Hodgkin's lymphoma involving extranodal sites: a retrospective single-center. *Hematology.* 2019 Dec;24(1):661-668
- [18] Hasenclever, D., Diehl, V. A prognostic score to predict tumor control in advanced Hodgkin's disease. In Proceedings of the XZV meeting of the International Society of Haematology. 1994; S-014
- [19] Jakovic LR, Mihaljevic BS, Andjelic BM, Bogdanovic AD, Perunicic Jovanovic MD, Babic DD, Bumbasirevic VZ. Prognostic value of lymphocyte/monocyte ratio in advanced Hodgkin lymphoma: correlation with International Prognostic Score and tumor associated macrophages. *Leuk Lymphoma.* 2016 Aug;57(8):1839-47.
- [20] Banfi, G.; Targher, G.; Montagnana, M.; Salvagno, G.L.; Zoppini, G.; Guidi, G.C. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009, 133.
- [21] Salvagno, G.L.; Sanchis-Gomar, F.; Picanza, A.; Lippi, G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2014, 52, 86–105.
- [22] Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, Shenkier TN, Slack GW, Skinnider B, Gascoyne RD, Connors JM, Sehn LH. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol.* 2012;30:3383–3388.
- [23] C. S. Diefenbach, H. Li, F. Hong, L. I. Gordon, R. I. Fisher, N. L. Bartlett, M. Crump, R. D. Gascoyne, H. Wagner, Jr, P. J. Stiff, B. D. Cheson, D. A. Stewart, B. S. Kahl, J. W. Friedberg, K. A. Blum, T. M. Habermann, J. M. Tuscano, R. T. Hoppe, S. J. Horning, R. H. Advani. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for Advanced Hodgkin Lymphoma in the Modern Era. *Br J Haematol.* 2015 Nov; 171(4): 530–538.