

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Lilian Maria Costa Goveia

**Linfoma de Hodgkin em pacientes com 60 anos ou mais:
análise dos desfechos dos pacientes do Registro
Brasileiro de Linfoma de Hodgkin**

Rio de Janeiro

2023

Lilian Maria Costa Goveia

**Linfoma de Hodgkin em pacientes com 60 anos ou mais:
análise dos desfechos dos pacientes do Registro
Brasileiro de Linfoma de Hodgkin**

**Orientadores: Prof^a. Irene Biasoli, Prof^a. Andréa Soares
e Prof. Nelson Spector**

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica

Área de concentração: Hematologia

Nível: Mestrado

Faculdade de Medicina

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2023

Goveia, Lilian Maria Costa

Linfoma de Hodgkin em pacientes com 60 anos ou mais: análise dos desfechos dos pacientes do Registro Brasileiro de Linfoma de Hodgkin / Lilian Maria Costa Goveia. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2023.

113 f. ; 31 cm.

Orientadores: Irene Biasoli, Andréa Soares, Nelson Spector

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação Clínica Médica, 2023.

Referências bibliográficas: f. 51 – 64.

1. Doença de Hodgkin. 2. Idosos. 3. Taxa de Sobrevida. 4. Resultado do Tratamento. 5. Fatores Socioeconômicos. 6. Estudos de Coortes. 7. Estudos Prospectivos. 8. Hematologia. 9. Clínica Médica - Dissertação. I. Biasoli, Irene. II. Soares, Andréa. III. Spector, Nelson. IV. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica. V. Título.

Linfoma de Hodgkin em pacientes com 60 anos ou mais: análise dos desfechos dos pacientes do Registro Brasileiro de Linfoma de Hodgkin

Lilian Maria Costa Goveia

Orientadores: Prof^a. Irene Biasoli, Prof^a. Andréa Soares e Prof. Nelson Spector.

Dissertação submetida ao Corpo Docente do curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Clínica Médica.

Aprovada em 04 de abril de 2023

Banca Examinadora:

Professor Marcelo Land, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Professora Cristiana Solza, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Professor Rafael Gaiolla, Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Rio de Janeiro

2023

À minha querida madrinha, avó e incentivadora Elza Catarina,

com saudades.

Agradecimentos

Como é bom completar mais uma etapa do caminho. E nada melhor do que olhar para trás e para o lado e perceber que não caminhamos sozinhos. Somos presenteados por companheiros de jornada que nos ensinam, incentivam, compartilham e nos dão força para seguir. Sou imensamente grata a todos co-sonhadores, companheiros e co-realizadores.

Agradeço aos meus pais pelo carinho de sempre e pelo incentivo ao desenvolvimento intelectual. Com eles aprendi que o conhecimento é o bem mais valioso que se pode adquirir. Afinal, não se degrada ou é perdido como bens materiais; e com aprendizado somos sempre capazes de nos reinventar sempre.

Agradeço ao André, meu companheiro de vida, pelo seu exemplo, apoio e amizade.

Agradeço aos meus avós e tios que também tiveram sua contribuição na minha jornada intelectual, em especial ao esforço da minha querida madrinha-avó Elza Catarina. Verdadeira incentivadora que celebrava cada etapa em meu caminho, agradecendo aos seus santos e renovando a minha fé que com esforço, conseguimos atingir nossos sonhos.

Agradeço, especialmente, aos meus orientadores, mentores nessa jornada. Ao professor Nelson pela oportunidade de ter acesso a tamanha fonte de conhecimento. À professora Irene pela paciência, pela dedicação e pelo aprendizado que por vezes cruzou oceanos. Agradeço à Andrea pelo seu companheirismo e ensinamentos que transcendem o meio acadêmico.

Agradeço a todos os membros do Registro Brasileiro de Linfoma de Hodgkin que contribuíram compartilhando as experiências dos seus centros e que me receberam de forma tão acolhedora a cada visita presencial.

Sobretudo, agradeço à Deus e àqueles que velam por mim.

Resumo

GOVEIA, Lilian Maria Costa. **Linfoma de Hodgkin em pacientes com 60 anos ou mais**: análise dos desfechos dos pacientes do Registro Brasileiro de Linfoma de Hodgkin. Rio de Janeiro, 2023. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

O tratamento de pacientes mais velhos com linfoma de Hodgkin (LH) continua sendo um desafio em todo o mundo. O objetivo desse estudo foi analisar as características clínicas de apresentação e os desfechos do tratamento de pacientes mais velhos com LH incluídos no Registro brasileiro de LH. Foram analisados 136 pacientes com LH clássico HIV negativo, com 60 anos ou mais, diagnosticados de janeiro de 2009 a dezembro de 2018. A idade mediana foi de 66 anos (60-90), 72% tinham doença avançada, 62% tinham um alto escore IPS e 49% tinham o subtipo esclerose nodular. O seguimento médio foi de 45 meses (0-144) para todos os pacientes e 64 meses (14-144) para os pacientes vivos. ABVD foi o tratamento de primeira linha em 96% dos pacientes. Vinte e um pacientes (15%) morreram durante o tratamento de primeira linha. Em 18 (86%) desses pacientes, a causa da morte foi infecção ou complicação do tratamento. Em 5 anos, a SLP e SG foram de 55% e 59%. A SLP em 5 anos na doença localizada e avançada foi de 72% e 47% ($p=0,013$). A SG em 5 anos na doença localizada e avançada foi de 81% e 51% ($p=0,013$). Entre 131 pacientes tratados com ABVD, 11% apresentaram toxicidade pulmonar e 12% foram admitidos com neutropenia febril. Em 65% dos pacientes, a bleomicina foi administrada por mais de 2 ciclos e em 44% por mais de 4 ciclos. Em comparação com 2009-2014, houve queda no uso de bleomicina por mais de 2 ciclos entre 2015-2018 (88% x 45%, $p<0,0001$). O impacto do status socioeconômico (SES) nos resultados foi estudado em pacientes tratados com ABVD. A taxa de mortalidade durante o primeiro tratamento foi de 9% e 21% para SES alto e baixo ($p=0,10$). A SLP em 5 anos para alto e baixo SES foi de 71% e 46% ($p = 0,005$), e a SG em 5 anos foi de 72% e 55% ($p = 0,027$), respectivamente. Após ajustes para possíveis fatores de confundimento, o SES mais baixo permaneceu independentemente associado a piores sobrevidas (HR 2,22 [1,14-4,31] para SG e HR 2,84 [1,48-5,45] para SLP). Nesta coorte, os resultados do tratamento foram inferiores aos observados em países desenvolvidos. Esses resultados inferiores foram devidos em grande parte ao excesso de mortes durante o tratamento de primeira linha e ao uso excessivo de bleomicina. O uso de bleomicina continua alto, apesar de uma diminuição substancial nos últimos anos. SES foi um fator independente para menor sobrevida. Os mecanismos potenciais subjacentes a esse fenômeno não são totalmente compreendidos.

Palavras chaves: doença de Hodgkin; idoso, taxa de sobrevida; resultado de tratamento; fatores socioeconômicos

Abstract

GOVEIA, Lilian Maria Costa. **Linfoma de Hodgkin em pacientes com 60 anos ou mais**: análise dos desfechos dos pacientes do Registro Brasileiro de Linfoma de Hodgkin. Rio de Janeiro, 2023. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

The treatment of older patients with Hodgkin lymphoma (HL) remains a challenge worldwide. We sought to identify patients' characteristics at diagnosis, treatment patterns and outcomes in older HL patients included in the Brazilian HL Registry. A total of 136 patients with HIV-negative classical HL, aged 60 or more, diagnosed from January 2009 to December 2018, were analyzed. The median age was 66 years old (60-90), 72% had advanced disease, 62% had a high IPS-score and 49% had the nodular sclerosis subtype. Median follow-up was 45 months (0-144) for all patients and 64 months (14-144) for patients alive. ABVD was the front-line treatment in 96% of patients. Twenty-one patients (15%) died during front-line treatment. In 18 (86%) of these patients, the cause of death was an infection or a complication of treatment. The 5-year PFS and 5-year OS were 55% and 59%. The 5-year PFS in localized and advanced disease were 72% and 47% ($p=0.013$). The 5-year OS in localized and advanced disease were 81% and 51% ($p=0.013$). Among 131 patients treated with ABVD, 11% presented lung toxicity and 12% were admitted with febrile neutropenia. In 65% of patients, bleomycin was administered for more than 2 cycles, and in 44% for more than 4 cycles. In comparison with 2009-2014, there was a decrease in the use of bleomycin for more than 2 cycles in 2015-2018 (88% x 45%, $p<0.0001$). The impact of socioeconomic status (SES) on outcomes was studied in patients treated with ABVD. The mortality rate during treatment was 9% and 21% for higher and lower SES ($p=0.10$). The 5-year PFS for higher and lower SES were 71% and 46% ($p=0.005$), and the 5-year OS was 72% and 55% ($p=.027$), respectively. After adjustments for potential confounders, lower SES remained independently associated with poorer survival (HR 2.22 [1.14-4.31] for OS and HR 2.84 [1.48-5.45] for PFS). In this cohort, treatment outcomes were inferior to those observed in developed countries. These inferior outcomes were due in large part to an excess of deaths during front-line treatment, and to an excessive use of bleomycin. The use of bleomycin remains high, despite a substantial decrease in recent years. SES was an independent factor for shorter survival. The potential mechanisms underlying this phenomenon are not entirely understood.

Keywords: Hodgkin Disease; aged; treatment outcome; low socioeconomic status

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxo dos pacientes do estudo.....	Página 50
Figura 2 - Figura 2: A. Sobrevida Livre de Progressão por faixa etária <60 vs. 60-69 vs. ≥70 anos B. Sobrevida Global de acordo com grupo etário <60 vs. 60-69 vs. ≥70 anos.....	Página 54
Figura 3 - A- Sobrevida Global em 5 anos de acordo com a Classificação do GHSg de grupos de risco. B- Sobrevida livre de Progressão de acordo com a Classificação do GHSg de grupos de risco.....	Página 55

Lista de Tabela

Tabela 1 - Regimes quimioterápicos para pacientes com LH e 60 anos ou mais	Página 32
Tabela 2 – Estratégias com novos agentes em pacientes com LH e 60 anos ou mais	Página 38
Tabela 3 - Características ao diagnóstico dos pacientes com LH e 60 anos ou mais	Página 51
Tabela 4 - Análises multivariadas do SES	Página 56
Tabela 5 - Associação entre o nível de escolaridade, tempo até o diagnóstico e taxa de mortalidade durante o primeiro tratamento	Página 57

Lista de Abreviaturas

ABV – Adriamicina, bleomicina e vinblastina.

ABVD – Adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina.

AVD – Adriamicina, vinblastina e dacarbazina.

ASH – *American Society of Hematology* – Sociedade Americana de Hematologia.

BACOPP – Bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona e prednisona.

BEACOPP – Bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona e prednisona.

Bv – brentuximabe

CGA – *Comprehensive Geriatric Assessment*– Avaliação Geriátrica Global.

ChIVPP – Clorambucil, vinblastina, procarbazona e prednisona.

CHOP-21 – Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona a cada 21 dias

CI – *confidence interval* - intervalo de confiança.

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group* - Grupo Cooperativo de Oncologia do Leste

G-CIRS – *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics* – Escala de avaliação cumulativa de doença em geriatria.

G-CSF – granulocyte colony stimulating factor - fator estimulador de colônia de granulócitos.

GHSB – *German Hodgkin´s Lymphoma Study Group* – Grupo de Estudo Alemão de Linfoma de Hodgkin.

HL – *Hodgkin Lymphoma*

HR- *hazard ratio* - razão de riscos

IPS – International Prognostic Score – Escore de Prognóstico Internacional

LH – Linfoma de Hodgkin.

MBVD – Doxorubicina não peguilada, bleomicina, vinblastina e dacarbazina.

ODBEP – Vincristina, doxorubicina, bleomicina, etoposide e prednisona.

OR – odds ratio – razão de chances

PVAG – Prednisona, vinblastina, doxorubicina e gencitabina.

RC – Resposta completa.

RDI – *relative dose intensity* – intensidade relativa de dose

SES- *socioeconomic status* – status socioeconômico

SG - Sobrevida Global.

SHIELD – *Study of Hodgkin in the Elderly Lymphoma Database* – Estudo de Linfoma de Hodgkin na Base de Dados de pacientes mais velhos.

SLE – Sobrevida Livre de Evento.

SLF – Sobrevida Livre de Falha

SLP – Sobrevida Livre de Progressão.

Stanford V – Doxorubicina, vinblastina, clorometina, vincristina, bleomicina, etoposide, prednisona).

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

VES-13 – *Vulnerable Elders Survey-13* – Escore de Sobrevida em indivíduos mais velhos vulneráveis.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1. Transição demográfica e a "transição na saúde"	17
2.1.1O aumento da população com mais idade no mundo.....	17
2.1.2 O aumento da população com mais idade no Brasil.....	18
2.2 Sub-representação dos pacientes com 60 anos ou mais nos estudos clínicos	18
2.3 Resultados insatisfatórios no tratamento dos pacientes mais velhos	18
2.4 Particularidades do LH nos pacientes mais velhos.....	20
2.4.1 Biologia do LH nos pacientes mais velhos	20
2.4.2 Aspectos relacionados ao envelhecimento	20
2.5 Estratégias terapêuticas testadas em pacientes com 60 anos ou mais.....	25
2.5.1 Novos Agentes terapêuticos.....	35
2.6 O papel das escalas geriátricas	42
3. OBJETIVOS	45
4. PACIENTES E MÉTODOS	46
4.1 Breve descrição do Registro Brasileiro de LH.....	46
4.2 Critérios de inclusão e exclusão	47
4.3 Coleta adicional de informações sobre o tratamento	47
4.4 Definição dos desfechos.....	48
4.5 Métodos estatísticos	48

5. RESULTADOS	50
5.1 Características dos pacientes	50
5.2 Características do tratamento e administração da quimioterapia	52
5.3 Toxicidades da quimioterapia.....	53
5.4 Avaliação de respostas e desfechos	53
5.5 Avaliação socioeconômica	55
6. DISCUSSÃO	58
7. CONCLUSÃO	63
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
ANEXOS	79
Anexo A - Termo de Consentimento Esclarecido (TCLE)	79
Anexo B - Ficha 1	79
Anexo C - Ficha 2	84
Anexo D - Ficha 3	93
Anexo E - Artigo em formato de submissão: "Treatment patterns and outcomes for Hodgkin Lymphoma patients aged 60 and older: a report from the Brazilian Prospective Hodgkin lymphoma Registry"	95

1. INTRODUÇÃO

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia de linfócitos B monoclonais, descrita inicialmente por Thomas Hodgkin.¹ A causa da doença não é conhecida e não há fatores de risco claramente definidos.^{2,3}

Os pacientes com LH são, em sua maioria, adultos jovens. A doença apresenta um aumento de incidência entre 20 e 34 anos, e um segundo aumento de 50 a 70 anos.^{2,3} Indivíduos com 60 anos ou mais representam atualmente entre 20 e 25% dos pacientes com LH.⁴⁻¹² As causas desse padrão bimodal da curva de incidência não são bem compreendidas.^{2,3}

Nas últimas décadas, por conta do desenvolvimento de estudos cooperativos de instituições europeias e americanas, houve um avanço substancial na terapêutica do LH. Com o uso de regimes quimioterápicos associados à radioterapia foram alcançadas melhores respostas e uma maior sobrevida.^{2,3,12,13}

Nesse período, também foram desenvolvidas estratégias para tentar diminuir as toxicidades relacionadas ao tratamento, como as toxicidades cardíaca, pulmonar e a incidência de neoplasias secundárias. O refinamento das técnicas de radioterapia (com a limitação do campo a ser irradiado e da dose administrada) e o tratamento guiado pela resposta inicial avaliada por tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada (*positron emission tomography-computed tomography*, PET-CT) são exemplos de algumas das estratégias adotadas.^{3,13,14}

Atualmente, mais de 80% dos pacientes com LH com idade abaixo de 60 anos são curados.^{2,3} Com a incorporação de novos agentes, espera-se que os desfechos dos pacientes com LH avancem ainda mais.^{3,14}

Mesmo com tais avanços, pacientes que apresentam doença refratária ao tratamento inicial, recaída após o tratamento inicial ou ao segundo tratamento estão, como esperado, entre aqueles com os piores desfechos.³ Na última década, aumentou a percepção, na literatura internacional, de que indivíduos com 60 anos ou mais com LH também apresentam resultados insatisfatórios ao tratamento.^{15,16}

Ademais, apesar de responderem por um quarto dos indivíduos com LH, os pacientes com mais de 60 anos são sub-representados nos estudos clínicos.^{4,16} Com o envelhecimento da população mundial, ainda há a expectativa do aumento da proporção de pacientes mais velhos com LH nas próximas décadas^{6,16,17} Assim, o tratamento adequado de pacientes com 60 anos ou mais é hoje reconhecido como uma necessidade médica não atendida e uma prioridade na pesquisa clínica em indivíduos com LH.¹⁶

Em 2009, foi implementado o Registro Brasileiro de Linfoma de Hodgkin, com o objetivo de reunir dados clínicos de apresentação da doença, dados sociodemográficos, informações sobre os tratamentos utilizados e sobre os desfechos em uma coorte prospectiva de pacientes oriundos de várias instituições brasileiras.^{18,19} Em 2018, duas análises iniciais foram publicadas com os dados do Registro.^{18,19} Entre as diversas observações dessas análises, foi possível verificar que os pacientes com 60 anos ou mais tiveram piores desfechos quando comparados aos mais jovens. Além disso, foi observada uma maior prevalência de indivíduos com 60 anos ou mais entre os pacientes com status socioeconômico baixo.^{18,19}

Diante da necessidade de melhor entendimento acerca dos pacientes com LH e 60 anos ou mais, o presente estudo tem por objetivo analisar as características clínicas de apresentação e os desfechos do tratamento desses pacientes incluídos no Registro Brasileiro de LH.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Transição demográfica e a "transição na saúde"

A transição demográfica é um processo de transformação que vem sendo vivenciado pela sociedade moderna desde o século XX, em intensidades variáveis nas diferentes populações. Resumidamente, consiste na transição de um cenário demográfico caracterizado por altas taxas de fecundidade, natalidade e mortalidade para outro no qual tais taxas são baixas. Essa transição leva ao envelhecimento populacional, com múltiplas consequências.^{20,21}

Em paralelo à transição demográfica, foi proposta a teoria da "transição epidemiológica", que postula a diminuição na prevalência de doenças infecto-contagiosas e o aumento da prevalência das doenças crônicas e degenerativas como consequência da melhoria das condições socioeconômicas e do envelhecimento da população. Mais recentemente, o conceito de transição epidemiológica foi expandido para o de "transição na saúde" ao considerar características estruturais próprias de cada população nesse processo de transição.²²⁻²⁴

2.1.10 aumento da população com mais idade no mundo

De acordo com o Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais da Organização das Nações Unidas, atualmente a população mundial é de 7,7 bilhões de indivíduos, e o grupo etário que mais cresce é de pessoas com 65 anos ou mais. Para 2050, estima-se que haverá no planeta 9,7 bilhões de pessoas, dentre as quais uma em cada seis terá mais de 65 anos. Nesse período, a população acima de 65 anos dobrará em alguns países, e a população mundial com 80 anos ou mais triplicará.²⁵

Com o envelhecimento da população e o processo de "transição na saúde" em curso, espera-se um aumento de novos casos de neoplasias, inclusive de LH, decorrente principalmente do diagnóstico em pacientes mais velhos.¹⁷ Na população norte-

americana foi estimado um aumento de 65% na incidência de casos de neoplasia em 2030 em relação a 2010, a maioria em indivíduos com idade a partir de 65 anos. Nesse mesmo período, em relação ao LH, o aumento da incidência estimado é de 21% na população geral e de 70% nos indivíduos com 65 anos ou mais.¹⁷

2.1.2 O aumento da população com mais idade no Brasil

Nas últimas décadas, a transição demográfica ocorreu de forma acelerada no Brasil, fomentada pela queda nas taxas de fecundidade e de mortalidade.^{20,26} Com isso, o segmento populacional que mais cresce na população brasileira é o de indivíduos com 60 anos ou mais, com taxas de crescimento superiores a 4% ao ano, no período de 2012 a 2022. A população a partir de 60 anos deverá atingir 41,5 milhões de indivíduos, em 2030, e 73,5 milhões, em 2060.²⁰

2.2 Sub-representação dos pacientes com 60 anos ou mais nos estudos clínicos

Tradicionalmente, os pacientes com LH e 60 anos ou mais são excluídos dos estudos clínicos prospectivos sobre tratamento do LH, principalmente pelo fato desses pacientes experimentarem, com maior frequência e intensidade, efeitos adversos de tratamentos citotóxicos.^{5,6,16} Portanto, nesses estudos, uma idade mediana em torno de 30 anos é descrita e apenas 5 a 10% dos pacientes participantes apresentam 60 anos ou mais.¹⁶ Por exemplo, em 2005, o Grupo de Estudo Alemão de Linfoma de Hodgkin (*German Hodgkin's Lymphoma Study Group, GHSG*), publicou uma análise conjunta de seis estudos clínicos (HD5, HD6, HD7, HD8, HD9 e HD9 *elderly*) de 1988 a 1998, com 4251 pacientes com LH, e apenas 372 (8,8%) deles tinham possuíam idade de 60 anos ou mais.²⁷

2.3 Resultados insatisfatórios no tratamento dos pacientes mais velhos

Apesar da melhoria dos desfechos em todos os pacientes com LH, inclusive nos pacientes mais velhos, os resultados terapêuticos nos pacientes com 60 anos ou mais permanecem inferiores quando comparados àqueles dos mais jovens.^{11,16,28} Em 2008, foi publicada uma análise de sobrevida relativa dos pacientes com LH da década de 80 aos

anos 2000. A sobrevida relativa em 5 anos, nos pacientes com 60 anos ou mais, aumentou de 35% para 59%, entre os períodos de 1980-1984 e 2000-2004, respectivamente. No entanto, mesmo no período mais recente, a sobrevida relativa persiste inferior quando comparada à dos pacientes mais jovens.²⁸ Em 2011, foi reportada a primeira análise do registro sueco de LH. Foi observada uma melhoria na sobrevida relativa dos pacientes com LH em todas as faixas etárias no período analisado (1973 a 2005), sendo também observados desfechos inferiores nos pacientes com 60 anos ou mais.⁸

Independentemente do estágio da doença e do tratamento empregado, a resposta terapêutica inferior nos pacientes mais velhos tem sido uma constante.^{29,30} O GHSG publicou, em 2013, uma análise de 117 pacientes com 60 anos ou mais tratados com quatro ciclos de ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina) e radioterapia, oriundos dos estudos HD10 (doença limitada favorável) e HD11 (doença limitada desfavorável). Em cinco anos, a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP), em pacientes com 60 anos ou mais, comparados a pacientes mais jovens, foram respectivamente de 81,2% vs. 96,9 % ($p < 0,001$) e 74,8% vs. 90,1% ($p < 0,001$).²⁹ Já o *North American Intergroup* publicou, no mesmo ano, os resultados do estudo E2496, uma comparação randomizada prospectiva de fase III entre os regimes AVBD e Stanford V (doxorubicina, vinblastina, clorometina, vincristina, bleomicina, etoposide, prednisona). Foram avaliados 794 pacientes em estágios IIb com grande massa linfonodal, III e IV, dos quais 45 tinham 60 anos ou mais. Como esperado, quando comparados aos pacientes mais jovens, os pacientes com idade a partir de 60 anos tiveram resultados inferiores, independente do regime quimioterápico utilizado. Em cinco anos, a sobrevida livre de falha (SLF) e a SG, nos pacientes mais velhos e nos mais jovens foram, respectivamente, de 48% vs. 74% ($p = 0,002$) e de 58% vs. 90% ($p < 0,0001$).³⁰ Essa inferioridade nos desfechos dos pacientes mais velhos também foi observada com o uso de outros regimes terapêuticos, que serão detalhados adiante. na seção "2.5 Estratégias terapêuticas testadas em pacientes com 60 anos ou mais".

2.4 Particularidades do LH nos pacientes mais velhos

As causas para os desfechos inferiores nos pacientes com 60 anos ou mais não são bem esclarecidas, mas parecem se relacionar com particularidades desses pacientes, que englobariam aspectos relacionados ao próprio processo de envelhecimento bem como a características biológicas distintas do LH nessa faixa etária.^{5,6,15,16}

Ademais, aspectos socioeconômicos parecem influenciar os desfechos no tratamento de neoplasias nessa faixa etária.^{19,31,32}

2.4.1 Biologia do LH nos pacientes mais velhos

Uma biologia diferente do LH em pacientes com 60 anos ou mais foi postulada, uma vez que se observa nesses pacientes uma maior prevalência do subtipo histopatológico celularidade mista e uma menor prevalência do subtipo esclerose nodular, além de uma maior proporção de positividade para EBV.^{3,6,16} Também são observados com maior frequência nessa faixa etária: apresentação da doença em estágio avançado, doença sub-diafragmática que poupa o mediastino, maior proporção de sintomas B e menor ocorrência de grande massa linfonodal.^{4,5,6,16}

2.4.2 Aspectos relacionados ao envelhecimento

Com o envelhecimento, há uma maior prevalência de comorbidades, além da senescência de diversos tecidos e sistemas.³³ Assim, há um aumento da suscetibilidade dos indivíduos com 60 anos ou mais às toxicidades relacionadas ao tratamento. Com isso, pode ser observada a não administração de quimioterapia e uma maior taxa de redução de doses e de atrasos na administração das doses programadas que resultam na impossibilidade frequente de administrar integralmente os regimes terapêuticos. Esses fatores podem prejudicar os desfechos do tratamento desses pacientes.³⁴ Em 2003, por exemplo, Landgren e cols. demonstraram que a redução da intensidade relativa de dose (RDI – *relative dose intensity*) abaixo de 65% poderia levar à redução de SG nos pacientes com 60 anos ou mais.³⁵

2.4.2.1 Comorbidades

Nos pacientes mais velhos com LH, uma alta taxa de comorbidades é descrita.³⁶⁻
³⁸ Dados do Registro Holandês de Câncer mostram que mais da metade dos pacientes com LH e 60 anos ou mais apresentavam uma comorbidade séria. As comorbidades mais frequentes foram doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica e hipertensão arterial. A presença de comorbidades foi relacionada ao não recebimento de quimioterapia e a piores sobrevidas.^{37,38} Na análise multivariada, a presença de doença pulmonar obstrutiva crônica foi associada a piores sobrevidas com razão de riscos (*hazard ratios*, HR) de 3,6.³⁷

Além do não recebimento de quimioterapia, a presença de comorbidades pode influenciar a prescrição da quimioterapia na dose integral preconizada. Em 2020, Rodday e cols. publicaram uma análise dos pacientes com LH e 65 anos ou mais listados no sistema de vigilância epidemiológica norte-americano. Nessa análise, em que foram avaliados 2825 pacientes mais velhos com LH, a presença de comorbidade cardíaca aumentou a chance de o paciente não receber todas as doses dos quimioterápicos propostas, com razão de chances (odds ratio – OR) de 1,67 (CI 95%; 1,23 - 2,25).³⁹

Vários mecanismos poderiam explicar o impacto negativo de comorbidades na sobrevida dos pacientes com linfoma como: o aumento do risco de morte devido à comorbidades em si, as contraindicações para realização dos tratamentos antineoplásicos, as indicações para redução da dose de quimioterapia e uma maior taxa de toxicidades relacionadas ao tratamento.³⁷

Assim, alguns estudos apontam que a presença de comorbidades pode impactar de forma negativa os desfechos nos pacientes mais velhos com LH mesmo quando a quimioterapia é ofertada.^{5,40-42} O *Intergruppo Italiano Linfomi*, em uma análise multivariada, constatou que uma maior proporção de comorbidades impacta de forma negativa a SG nos pacientes com 60 anos ou mais em pacientes tratados com o regime quimioterápico VEPEMB (vinblastina, ciclofosfamida, procarbazina, prednisona,

etoposide, mitoxantrone e bleomicina)⁴¹. No estudo SHIELD (*Study of Hodgkin in the Elderly/Lymphoma Database* - Estudo de Linfoma de Hodgkin na Base de Dados de pacientes mais velhos) foi relatado que uma maior taxa de comorbidades está associada, de forma independente, a uma maior dificuldade dos pacientes com 60 anos ou mais atingirem resposta completa (RC).⁴²

2.4.2.2 Toxicidades

2.4.2.2.1 Toxicidade pulmonar

A bleomicina está incluída nos dois regimes quimioterápicos mais utilizados no tratamento do LH, o ABVD e o BEACOPP (bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona).⁴³ No entanto, sua utilização pode causar toxicidade pulmonar, com diminuição da difusão de monóxido de carbono, diminuição da capacidade vital pulmonar, pneumonite e, em muitos casos, fibrose pulmonar irreversível.^{44,45}

A toxicidade induzida pela bleomicina geralmente ocorre durante o tratamento quimioterápico, mas já foi observada até 24 meses após o término de sua utilização desse fármaco.⁴⁶ Sua incidência é variável na literatura, sendo descrita de 10 a 46% nos pacientes com LH, com o potencial de ser fatal.,^{34,43,46,47} A ocorrência da toxicidade induzida pela bleomicina parece ser maior com o uso do ABVD em relação a outros regimes quimioterápicos.^{30,43}

A idade avançada é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da toxicidade pulmonar induzida pela bleomicina.^{36,48,49} Em pacientes com LH e 60 anos ou mais, a incidência dessa complicação já foi descrita em 32% com mortalidade de 25%.³⁶

O uso de fator estimulador de colônia de granulócitos (*granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF) muitas vezes é necessário durante o tratamento com o ABVD em pacientes mais velhos, e é um conhecido fator de risco adicional de toxicidade pulmonar.^{34,36,48,49} Insuficiência renal, doença pulmonar prévia e história de tabagismo

também são relacionados a um maior risco de ao desenvolvimento da toxicidade pulmonar induzida pela bleomicina.^{5,34,46}

2.4.2.2.2 Toxicidade cardíaca

A toxicidade cardíaca é uma causa prevalente de morte entre os sobreviventes com LH. Sua ocorrência está relacionada, principalmente, ao uso da radioterapia e de antracíclicos como a doxorubicina, quimioterápico que compõe o regime ABVD.^{50,51}

Os pacientes com 60 anos ou mais podem possuir uma menor reserva cardíaca pelo próprio processo de senescência, além de comorbidades e fatores de risco para doenças cardiovasculares. Dessa forma, são mais suscetíveis a apresentarem os efeitos deletérios cardiovasculares advindo do tratamento do LH.^{33,52,53}

No entanto, o uso de antracíclicos se relaciona a melhores desfechos nos pacientes mais velhos com LH, como demonstra uma análise retrospectiva, publicada em 2002 pelo *Nebraska Study Group*. Nessa análise, foi feita a comparação entre um regime com clorambucil, vinblastina, procarbazina e prednisona (ChIVPP) com ou sem ABV (doxorubicina, bleomicina e vinblastina), em 56 pacientes diagnosticados com idade igual ou superior a 60 anos. A SLP e a SG em cinco anos foram superiores nos pacientes tratados com ChIVPP/ABV, quando comparados ao ChIVPP sozinho: respectivamente, 52% vs. 24% ($p=0,011$) e 67% vs. 30%, ($p=0,0086$).⁵⁴ Já em 2020, uma análise retrospectiva, de mundo real, com 182 pacientes com LH e 60 anos ou mais, revelou que regimes de tratamento sem antracíclico se correlacionavam com piores desfechos nessa coorte.⁵⁵ Nesse contexto, a busca por estratégias que permitam o uso dessa classe de fármaco nessa faixa etária se faz necessária.⁵⁶

2.4.2.2.3 Mielotoxicidade e infecções

Com o envelhecimento das células troncos hematopoiéticas e a diminuição da reserva medular, os pacientes com 60 anos ou mais tendem a apresentar mielotoxicidade com tratamentos citotóxicos. As maiores taxas de leucopenia experimentadas por esses pacientes, associadas ao processo de imunossenescência,

podem contribuir para uma maior ocorrência de infecção quando comparados a pacientes mais jovens.^{27,33}

Em diversos estudos de LH em pacientes com 60 anos ou mais, a mielotoxicidade foi mais prevalente, principalmente a leucopenia.^{34,57} Isso pode ter interferido para a redução das doses inicialmente propostas para esses pacientes, atrasos na programação terapêuticas, além de um maior risco para o desenvolvimento de infecções.²⁷ Por exemplo, na análise já citada do GHSG de seis estudos clínicos, publicada em 2005, com 372 (8,8%) com 60 anos ou mais, as toxicidades graves foram mais prevalentes em pacientes com idade a partir de 60 anos (42 vs. 27%, $p < 0,001$), sendo mais frequente a leucopenia severa (38% vs. 23%, $p < 0,001$). Tal fato poderia estar relacionado com a maior frequência de infecções (15% vs. 6%, $p < 0,001$) observada nesses pacientes, que também foram os que menos receberam a dose programada de quimioterapia (75% vs. 91%, $p < 0,001$). Todos esses fatores associados podem ter contribuído para as maiores taxas de mortalidade verificadas nesse grupo de maior faixa etária.²⁷

2.4.3 Status socioeconômico

Status socioeconômico (SES) é um conceito amplo que engloba aspectos econômicos e sociais e é considerado um preditor de morbidade e mortalidade na população geral.⁵⁸

Nos indivíduos com câncer, vários estudos evidenciaram seu impacto na incidência e nos desfechos de tratamentos pacientes, mesmo em países desenvolvidos.^{31,59-61} No LH, o SES já foi associado a estádios mais avançados e a piores taxas de RC e SG.⁶²⁻⁶⁴

O impacto do SES pode ser ainda maior em pacientes com câncer e 60 anos ou mais, por estar relacionado à rede e ao suporte sociais. Com a idade avançada, há o aumento da dependência para a realização das atividades cotidianas. Assim, a falta de

suporte social pode influenciar na aderência e nos desfechos do tratamento nessa faixa etária.^{31,32}

No Brasil, já foi demonstrado que o SES parece influenciar os desfechos no tratamento dos pacientes com LH, e indivíduos com 60 anos ou mais parecem constituir uma parcela significativa dos pacientes com SES baixo.^{19,64} Em 2006, ao analisarem uma coorte de 194 pacientes com LH, Soares e cols. constataram que um SES baixo se associou, de forma independente, a uma menor taxa de RC e a menor SG em dois anos (79% vs. 93%, $p = 0,01$).⁶⁴ Em 2018, no segundo artigo publicado do Registro Brasileiro de LH, 614 pacientes com LH tratados com ABVD foram analisados no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2014. Nessa coorte, o impacto do SES nos desfechos dos pacientes com LH também foi constatado. A saber, quando comparados pacientes com SES baixo e alto, a SLP e SG em três anos, foram respectivamente de 78 vs. 64% ($p < 0.0001$) e de 94 vs. 82% ($p < 0.0001$). Uma maior prevalência de pacientes com 60 anos ou mais entre os pacientes com SES baixo foi observada, 16 vs. 8% ($p = 0.003$).¹⁹

2.5 Estratégias terapêuticas testadas em pacientes com 60 anos ou mais

As estratégias no tratamento do LH testadas em pacientes com 60 anos são baseadas em regimes quimioterápicos (Tabela 1) e, mais recentemente, na utilização de novos agentes terapêuticos (Tabela 2).

As primeiras estratégias terapêuticas publicadas para esse grupo etário remontam ao início dos anos 2000. Em 2002, o *British Columbia Cancer Agency* descreveu os resultados do uso de um novo regime, o ODBEP (vincristina, doxorubicina, bleomicina, etoposide e prednisona) para pacientes com LH com 65 anos ou mais, com doença avançada, e aptos a receber uma estratégia de tratamento com objetivo de cura. De 1981 a 1995, na instituição, 99 pacientes com LH com idade igual ou superior a 65 anos foram diagnosticados. Desses, 55 pacientes apresentaram a doença em estágio avançado e foram considerados aptos a receber o tratamento. A partir de agosto de 1986, 38 pacientes receberam o protocolo ODBEP, e foram

comparados a 17 pacientes que haviam sido tratados com MOPP/ABV entre 1981 e julho de 1986. Os grupos apresentaram, respectivamente, uma mediana de sobrevida de 43 vs. 39 meses e SG em cinco anos, de 42% e de 32%, sem significância estatística. Porém, com o uso do ODBEP, houve menos toxicidade hematológica.⁶⁵

Em 2004, o *Intergruppo Italiano Linfomi* publicou os resultados de um estudo prospectivo, que utilizou um regime de intensidade reduzida, o VEPEMB, em 105 pacientes com 65 anos ou mais. Nesse estudo, nos pacientes com doença limitada (estádios I e IIa), foram observados desfechos melhores quando comparados aos pacientes com doença avançada (estádios IIb a IV), respectivamente RC de 98% vs. 58% ($p < 0.01$) e SG em cinco anos, de 94% vs. 32% ($p < 0,01$).⁴¹

No ano seguinte, o GHSG publicou dois relevantes estudos para a melhor compreensão do paciente com LH com 60 anos ou mais. O "HD9 – *elderly*", uma análise prospectiva que incluiu 75 pacientes de 66 a 75 anos do estudo HD9. Nesse estudo, foram comparados os regimes COPP-AVD e BEACOPP em pacientes com LH e estádios avançados. Não houve diferença, em termos de desfechos dos tratamentos, no entanto, a mortalidade de 21% observada nos pacientes tratados com BEACOPP foi considerada proibitiva.⁶⁶ Já na análise conjunta dos resultados dos estudos HD5, HD6, HD7, HD8, HD9, "HD9 – *elderly*"; quando comparados aos pacientes mais jovens, os pacientes com 60 anos ou mais apresentaram maiores taxas de toxicidade (principalmente leucopenia), maior risco de não receber integralmente a terapia proposta e piores desfechos (SG em cinco anos 65% vs. 90%, $p < 0,001$)²⁷

Em 2007, Kolstad e cols. reportaram um estudo prospectivo unicêntrico, com 26 pacientes com 60 anos ou mais com LH (doença limitada e avançada), que utilizaram o protocolo CHOP-21 (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona) geralmente administrado no tratamento do Linfoma não-Hodgkin. Houve duas mortes relacionadas ao tratamento, mas a RC após o término do tratamento foi de 93% e, em três anos, a

SG e a SLP, foram respectivamente de 79% e 76%.⁶⁷No entanto, tais resultados promissores nunca foram confirmados por outros grupos.⁶

Diante das conclusões advindas dos seus estudos com enfoque nos pacientes com LH com 60 anos ou mais, o GHSG propôs dois novos regimes quimioterápicos específicos para pacientes dessa faixa etária, com doença limitada desfavorável e estádios avançados. Em 2010, o BACOPP (Bleomicina, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona e prednisona) foi testado em um estudo fase II. Foram verificadas uma alta taxa de toxicidade, e uma taxa de mortalidade relacionada ao tratamento de 12%. Os autores concluíram que a intensificação do regime quimioterápico não é uma alternativa terapêutica viável para pacientes com 60 anos ou mais.⁶⁸ Já em 2011, um outro regime, o PVAG (prednisona, vinblastina, doxorrubicina e gencitabina), foi testado em um estudo fase II, com 59 pacientes, dos quais 93% apresentavam estádios avançados. Houve toxicidades, principalmente leucopenia, em 75% dos pacientes; além de uma morte relacionada ao tratamento. Mas 79% dos pacientes receberam 80% ou mais do tratamento proposto, uma taxa considerada satisfatória em pacientes com LH e 60 anos ou mais. Em três anos, a SG foi de 66% (95% CI, 50%-78%) e a SLP foi de 58% (95% CI, 43%-71%). Os autores concluíram que o PVAG seria um regime eficaz e seguro a ser considerado em pacientes dessa faixa etária.⁵⁷

Em 2012, foi publicado o estudo SHIELD pelo *Scotland and Newcastle Lymphoma Group*. Além de testar o regime VEPEMB, nos pacientes com 60 anos ou mais, a publicação do estudo SHIELD teve um papel importante entre os estudos dos pacientes com LH e 60 anos publicados até então. Isso ocorreu, pois foi criada uma base de dados *on-line* sobre LH em pacientes com 60 anos ou mais, o que possibilitou o desenvolvimento de estudos nacionais e internacionais para o melhor entendimento do LH nessa faixa etária. Ao mesmo tempo, foi desenvolvido um estudo fase II prospectivo em pacientes *fit* com o regime VEPEMB; além de um registro prospectivo para pacientes

frágeis não elegíveis para o estudo de fase II ou para pacientes que, por decisão médica, não receberiam o tratamento com o VEPEMB.⁴²

No estudo SHIELD, 90 pacientes receberam VEPEMB. Os desfechos em pacientes com doença localizada foram: RC de 74%, SLP em três anos de 74% e SG em três anos de 81%. Já na doença avançada, os desfechos foram: RC de 61%, SLP em três anos de 58% e SG em três anos de 66%. No grupo de registro, 35 pacientes receberam ABVD, com RC em doença limitada e avançada, respectivamente, de 62% e 42%.⁴²

No ano seguinte foram publicadas análises já mencionadas do regime ABVD, por dois diferentes grupos de estudos de LH. O GHSG publicou a análise dos 117 pacientes com 60 anos ou mais dos estudos HD10 e HD11, com toxicidade relevante e resultados inferiores dos pacientes com 60 anos ou mais quando comparados aos mais jovens. Nessa análise, os pacientes com idade a partir de 60 anos apresentaram uma maior ocorrência de toxicidade graus 3 e 4 quando comparada aos pacientes mais jovens (68% vs. 50%, $p < 0,001$).²⁹ Já o *North American Intergroup* publicou os resultados do estudo E2496, uma comparação randomizada prospectiva de fase III entre os regimes ABVD e Stanford V, com 794 pacientes com estádios avançados, dos quais 45 pacientes tinham idade maior ou igual a 60 anos. Nesse estudo, não houve diferenças estatísticas entre os desfechos (SG e SLF) com os dois tratamentos. Os pacientes com 60 anos ou mais, tiveram piores desfechos quando comparados aos mais jovens, além de relevantes taxas de toxicidade, inclusive a toxicidade pulmonar induzida, que ocorreu em 24% dos pacientes nesse grupo etário.³⁰

Em 2016, o *Intergruppo Italiano Linfomi* publicou um estudo randomizado fase III comparando o regime VEPEMB, originalmente descrito pelo próprio grupo no estudo em 2004⁴¹, com o regime ABVD. Foram analisados 57 pacientes, considerados *fit* após a avaliação por escalas geriátricas, com idade entre 65 e 85 anos. Na comparação entre os dois regimes terapêuticos, os resultados obtidos com ABVD foram melhores, porém sem significância estatística. A saber, os desfechos em pacientes tratados com os

protocolos ABVD ou VEPEMB foram, respectivamente: SG em cinco anos, de 77% vs. 63% ($p = 0,254$) e SLP, em cinco anos, de 70% vs. 48% ($p = 0,068$). A mortalidade relacionada ao tratamento foi de 4% e os quatro pacientes que apresentaram toxicidade cardíaca e pulmonar foram tratados com ABVD. Em ambos os regimes, um perfil favorável de toxicidade foi observado, o que poderia ser parcialmente explicado pela seleção de pacientes ditos *fit* como participantes do estudo. Os autores concluíram que o ABVD persistia como uma abordagem valiosa e provavelmente a melhor disponível no tratamento do LH nessa faixa etária, ainda que insatisfatória.⁶⁹

Ainda em 2016, relevantes contribuições acerca do perfil toxicidade no LH foram feitas, inclusive para os pacientes com 60 anos ou mais. Dois estudos que abordaram estratégias para limitação do uso da bleomicina foram divulgados.^{70,71}

Nesse ano, o *Cancer Research UK e University College London Cancer Trials* publicaram uma análise estudo prospectiva, inicialmente com 1214 pacientes com doença avançada idade entre 18 e 79 anos, que receberiam uma estratégia tratamento quimioterápico guiado pela resposta do tratamento avaliada através de PET-CT, com o uso dos critérios de *Deauville*⁷² após dos ciclos de ABVD. Dos 1119 pacientes avaliados, 937 apresentaram PET negativo (escores de *Deauville* 1 a 3). Uma parcela desses pacientes prosseguiu o tratamento com ABVD e os demais tiveram a bleomicina suprimida dos ciclos seguintes. A SG e a SLP, em três anos, dos pacientes que receberam o ABVD foram, respectivamente 85,7% (95% CI; 82,1 – 88,6%) e 97,2% (95% CI; 95,1 – 98,4%). Já os pacientes que tiveram a bleomicina suprimida a partir do terceiro ciclo apresentaram as seguintes SG e SLP, em três anos: de 84,4% (95% CI; 80,7 – 87,5%) e 97,6% (95% CI; 95,6 – 98,7%), respectivamente. Ao comparar os dois grupos, a diferença absoluta na SLP foi pequena (em três anos, 1,6% [95% CI; 3,2 – 5,3 %]), e a toxicidade geral, inclusive a pulmonar, foi maior nos pacientes que receberam os quatros ciclos de ABVD. Assim, foi concluído que a omissão da bleomicina após dois ciclos de ABVD poderia ser vantajosa em pacientes com PET

negativo, pois propicia substancial redução da toxicidade pulmonar com um aumento diminuto do risco de falha terapêutica.⁷⁰

Nesse mesmo ano, o GHSG analisou o perfil de toxicidade da bleomicina em 287 pacientes com LH e 60 anos ou mais, com estágio limitado favorável dos estudos HD 10 e HD 13. Os pacientes analisados incluídos haviam recebido dois ciclos de ABVD ou AVD (adriamicina, vinblastina e doxorrubicina) seguidos de radioterapia de campo envolvido (219 pacientes dos estudos HD10 e HD 13); ou quatro ciclos de ABVD e radioterapia de campo envolvido (68 pacientes do estudo HD10). A toxicidade pulmonar induzida pela bleomicina foi rara nos pacientes submetidos no máximo a dois ciclos de ABVD, com apenas dois casos relatados, ambos em pacientes que receberam dois ciclos de ABVD seguidos de radioterapia. Já no grupo de pacientes que receberam quatro ciclos de ABVD, a toxicidade pulmonar induzida pela bleomicina foi de 10% (7 casos em 68 pacientes), com três mortes. Mais uma vez, os autores concluíram que a toxicidade pulmonar induzida pela bleomicina foi substancialmente reduzida com o uso do medicamento apenas nos dois ciclos iniciais do tratamento.⁷¹

Em consonância com os dados publicados até então, em 2018 a *European Society for Medical Oncology* incluiu na sua diretriz sobre LH a recomendação de que, nos pacientes com 60 anos ou mais, a bleomicina não deve ser administrada por mais de dois ciclos quimioterápicos, qualquer que seja o estágio da doença.¹³

Já em 2019, *Intergruppo Italiano Linfomi* publicou um estudo que abordou uma estratégia para limitar outra importante toxicidade no tratamento do LH, sobretudo nos pacientes com 60 anos ou mais: a cardiotoxicidade. Nesse estudo fase II, foi utilizado o regime protocolo MBVD (doxorrubicina não peguilada, bleomicina, vinblastina e dacarbazina). A doxorrubicina na forma lipossomal não peguilada, utilizada nesse regime, é associada a uma redução de 30 a 40% na concentração do fármaco no tecido cardíaco. Ao todo, participaram do estudo 47 pacientes, 41 pacientes com 70 anos ou mais considerados *fit* e seis com disfunção cardíaca prévia e idade inferior a 70 anos.

Os pacientes com estádios limitados (IA, IB e IIA), foram tratados com três ciclos de MBVD mais radioterapia. A taxa de RC foi de 100%, e em três anos estavam todos vivos sem evidências de progressão. Já os pacientes com doença avançada (IIB a IVB) foram tratados com seis ciclos de MBVD e radioterapia limitada às áreas com grandes massas presentes ao diagnóstico ou áreas de doença residual, com RC de 68%. Em três anos, a SG e SLP desses pacientes, foi respectivamente de 70% e 43%. Ao final do tratamento, devido à ocorrência de toxicidade, 38% dos pacientes com estádios avançados não completaram o tratamento. Nesse estudo, ocorreram apenas dois eventos cardíacos considerados mais graves (graus 3 e 5). Os autores concluíram que o uso da doxorubicina lipossomal não peguilada pode ser uma opção para pacientes com alto risco de toxicidade cardíaca, entre eles pacientes com 60 anos ou mais. Além disso, foram verificadas altas taxas de resposta com o regime MBVD em pacientes com 70 anos ou mais com doença localizada.⁵⁶

Dado o exposto, não há um regime quimioterápico considerado ideal para o tratamento em primeira linha no paciente com 60 anos ou mais. Os regimes VEPEMB, PVAG, ABVD, AVD e o MBVD são opções utilizadas em algumas instituições, porém apresentam limitações nos resultados alcançados ou no perfil de toxicidade.^{5,56} Outras estratégias vêm sendo estudadas para o tratamento do LH nessa faixa etária, como o uso de novos agentes terapêuticos.^{5,6,16,73-75}

Tabela 1 – Regimes quimioterápicos para pacientes com LH e 60 anos ou mais

Estudo	N	Idade (anos)	Protocolo	Taxa de resposta	Desfechos	Toxicidade	Obs
Macpherson (2002) ⁶⁵	38	>65 mediana 72	ODBEP	NR	5 anos SG 42%	Sem morte por toxicidade.	Estudo retrospectivo
Weekes (2002) ⁵⁴	56	66-75	ChIVPP vs. ChIVPP/ABV	RP+RC 84%	5 anos SG 30% vs. 67%	NR	Estudo retrospectivo
Levis (2004) ⁴¹	105	>65 média 71	VEPEMB	RC IIA 98% IIB-IV 58%	5 anos SLF IIA 79% IIB-IV 34%	MRT 3%	Comorbidade identificada como fator prognóstico.
Balova (2005) ⁶⁶	68	66-75 mediana 69 (BEACOPP) 70 (COOP/ABVD)	COPP/ABVD vs. BEACOPP	RC 76% sem diferença estatística entre os grupos	5anos SG50% sem diferença estatística entre os grupos TFT Total 46% 55% vs.74% p=0.13	MRT 8%vs.21%	Doença avançada Estudo prospectivo randomizado fase III (HD9 elderly)
Kolstad (2007) ⁶⁷	29	≥60 Mediana 71	CHOP-21 I-IIA 2-4 ciclos + RT IIB-III 6-8 ciclos + RT	RC 93%	3 anos SLP 76% SG 79% I-IIA SLP 82% SG 91% IIB-IV SLP 72% SG 67%	2 mortes por toxicidade	Estudo retrospectivo
Halbsguth (2010) ⁶⁸	60	60-75 mediana 66,7	BACOPP 6-8 ciclos	RC+RCNC 85 %	3 anos SLP 60% SG 71%	MRT 12% EA grau 3-4 87 %	RT para massa residual Estudo prospectivo fase II

Estudo	N	Idade (anos)	Protocolo	Taxa de resposta	Desfechos	Toxicidade	Obs
Böll (2011)⁵⁷	59	60-75 mediana 68	PVAG	RC+RCNC 78%	3anos SLP 58 % SG 66%	1 morte por toxicidade EA grau 3-4 75 %	RT para massa residual Estudo prospectivo fase II
Proctor (2012)⁴²	103	>60 mediana 73	VEPEMB I-IIA 3 ciclos + RT IIB-III 6 ciclos + RT	I-IIA 74% RC IIB-IV 61% RC	3 anos I-IIA SLP 74% SG 81%	MRT 7%	Apenas pacientes não frágeis. Estudo prospectivo fase II
Böll (2013)²⁹	117	65-70 mediana 65	ABVD x 4 RT 20-30 Gy	RC 89%	5 anos SLP 75%	MRT 5% EA grau 3-4 68%	Doença limitada (I-IIA) GHSG HD10- HD11 Estudo prospectivo Fase II
Evens (2013)³⁰	45	≥60 mediana 65	ABVD x 6-8 vs. Stanford V	RC + RCNC ABVD 65% S.V 62%	3 anos SLF 56% SG 70%	MRT 9% 24% BLT 41% ABVD vs. 5% Stanford V (P = 0. 040)	Doença avançada (Estadio III/IV e II com bulky) Estudo fase III randomizado

Estudo	N	Idade (anos)	Protocolo	Taxa de resposta	Desfechos	Toxicidade	Obs
Zallio (2016) ⁶⁹	54	65-80 mediana 72	I- IIA 3 ABVD ou VEPEMB + RT	RC + RCNC AVBD 96,3%	5 anos ABVD SLP:70% SG:77%	MRT 4% 1 morte VEPEMB vs.	Apenas pacientes não frágeis. Sem diferença estatística na comparação dos protocolos.
			IIB-IV 6 ABVD ou VEPEMB +/- RT	VEPEMB 85,2%	VEPEMB SLP 48% SG 63%	1 morte ABVD 1BLT	
Estudo fase III randomizado							
Salvi (2019) ⁵⁶	47	46-84 mediana 75	I- IIA 3 MBVD +RT	RCG 77%	3 anos SG/SLP 78%/49%	Eventos cardíacos graus 3-5 ocorreram,	41 pacientes com LH e 70 anos ou mais.
			IIB-IV 6 MBVD +/- RT	100% IIB-IV 68%	I-IIa SG/SLP 100%/100% IIB-IV SG/SLP 70%/43%	em apenas 2 pacientes.	Estudo Prospectivo fase II.

BLT (toxicidade relacionada a bleomicina), EA(evento adverso), MRT (mortalidade relacionada ao tratamento), N (número de pacientes), NR (não reportado), Obs (observação), RC (resposta completa), RCG (resposta completa global corresponde a soma de RC, resposta parcial e doença estável), RCNC (resposta completa não confirmada), RP (resposta parcial), RT (radioterapia), SES (status socioeconômico), SG (sobrevida global), SLF (sobrevida livre de falha), SLP (sobrevida livre de progressão), TFT(tempo para falha de tratamento – da randomização à morte por qualquer causa, doença progressiva, não atingir RC, fim do protocolo, recaída).

Protocolos: ABV (adriamicina, bleomicina e vinblastina), ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina), AVD (adriamicina, vinblastina e dacarbazina), BACOPP (bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona e prednisona), BEACOPP (bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona e prednisona), ChIVPP (clorambucil, vinblastina, procarbazona e prednisona), CHOP-21 (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), MBVD (doxorubicina não peguilada, bleomicina, vinblastina e dacarbazina), ODBEP (vincristina, doxorubicina, bleomicina, etoposide e prednisona), PVAG (prednisona, vinblastina, doxorubicina e gencitabina), Stanford V (doxorubicina, vinblastina, clorometina, vincristina, bleomicina, etoposide, prednisona), VEPEMB (vinblastina, ciclofosfamida, procarbazona, prednisona, etoposide, mitoxantrone e bleomicina).

2.5.1 Novos Agentes terapêuticos

Nas últimas décadas, o maior entendimento da biologia do LH possibilitou o desenvolvimento de fármacos com mecanismos distintos da quimioterapia usual, com a promessa de eficácia com uma menor toxicidade.^{16,76,77} Esses novos agentes têm sido uma opção no tratamento do LH recaído ou refratário e alguns foram testados em primeira linha com elevadas taxas de respostas terapêuticas.⁷⁸⁻⁸¹ Diante, dos resultados terapêuticos limitados da quimioterapia nos pacientes com 60 anos ou mais, esses novos fármacos veem sendo testados nesses pacientes. Os principais estudos que abordam o uso de tais agentes nos pacientes com 60 anos ou mais estão descritos na Tabela 2.^{73-75,82-86,}

O brentuximabe (Bv) é um conjugado de anticorpo-fármaco que combina um anticorpo anti-CD30 ao inibidor de microtúbulos monometil auristatina E.⁷⁵ O Bv foi testado em estudos fases I e II, em primeira linha, como monoterapia ou em combinações com esquemas quimioterápicos, nos pacientes com 60 anos ou mais. A resposta completa global atingida nesses estudos variou de 82 a 100% (Tabela 2). Dentre as associações feitas com o Bv, destaca-se a combinação com a bendamustina, que mostrou uma maior toxicidade, apesar de evidência de resposta. No estudo publicado em 2017 por Friedberg e cols, a coorte da bendamustina teve de ser interrompida por maior incidência de efeitos adversos grau 3.⁷⁴ Já em 2020, no encontro anual da Sociedade de Clínica Oncológica Americana (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO), Colella e cols. apresentaram os resultados do estudo HALO, fases I/II em pacientes com LH estágios IIb a IV. Nesse estudo, a utilização da combinação Bv e bendamustina em 59 pacientes resultou, em 2 anos, em SG e SLP de 83% e 54%; mas ocorreram 163 eventos adversos, sendo 17 reativações de CMV, que resultaram em 4 mortes.⁸⁴

Vale ainda destacar a associação sequencial de Bv e AVD que foi testada em 2018 por Evens e cols. Nesse estudo fase II multicêntrico, pacientes com LH e 60 anos ou mais receberam Bv antes e depois de seis ciclos de AVD. Após dois ciclos de Bv, a

resposta global foi de 82% (com RC de 36%) e foi se aprofundando, progressivamente, ao longo do tratamento até atingir após seis ciclos de AVD seguidos de mais quatro ciclos de Bv, resposta global de 95% (com RC de 93%).⁷³ Em relação a toxicidade, a ocorrência de neuropatia que levasse a perda de atividade diária foi pequena (4%), uma parcela de 27% dos pacientes apresentou neutropenia grau 4, mas apenas 2% apresentaram neutropenia febril.⁷³ Em dois anos, a sobrevida livre de evento (SLE), SLP e SG foram, respectivamente, de 80% (95% CI, 65- 89%), 84% (95% CI, 69 - 92%) e 93% (95% CI, 80% - 98%). Os resultados com o uso desse protocolo foram os melhores apresentados até então no tratamento do LH em pacientes com 60 anos ou mais.⁷³

No entanto, em 2021, foi publicada por Evens e cols. a análise do ECHELON -1, estudo fase III que comparou ABVD com Bv + AVD em pacientes com estadiamento avançado; com enfoque nos pacientes com 60 ou mais. Nessa análise, em dois anos, nos pacientes com 60 anos ou mais tratados com A+AVD e ABVD, a SLP foi de 74,4% vs. 70,8%; e em 5 anos, de 67,1% vs. 61,6%, com HR=0.820 [95% CI: 0,494-1,362], p=0,443). A toxicidade descrita foi maior do que a visualizada no estudo anteriormente publicado por Evens e cols. Com o ABVD, as taxas de neutropenia grau 3 e neutropenia febril foram de 59% e 17%, respectivamente. Já em pacientes tratados com Bv + AVD foram de 70% e 37%. A neuropatia graus 3/4 ocorreu em 18% dos pacientes que fizeram Bv +AVD e em 3% dos que fizeram ABVD. Esses achados levantaram a hipótese que talvez o tratamento sequencial de Bv e AVD, e não o concomitante, poderia ser mais tolerado nos pacientes com 60 anos ou mais.⁸⁶

Outros novos agentes considerados promissores para o tratamento do LH nos pacientes com 60 anos ou mais seriam os inibidores de *checkpoints*.^{16,81} Descobertas acerca da patogênese do LH, apontam que nas células de Reed-Stenberg, existiria uma elevada expressão de ligantes (PDL-1 ou PDL-2) com respectivos receptores (PD-1) que acarretariam a inibição de células T e levariam a perpetuação celular.¹² As mutações do cromossomo 9p24.1, descritas em 97% dos pacientes com LH, se correlacionam a super expressão de PDL-1.^{12,16} Atualmente, anticorpos como o nivolumabe (inibidor da ligação

PD1/PDL-1) e pembrolizumabe (inibidor das ligações PD1/PDL1 e PD1/PDL-2) são opções para o tratamento do LH recaído ou refratário e já foram testados na primeira linha.^{80,81,87}

O nivolumabe já foi testado em primeira linha em associação ao Bv no tratamento dos pacientes com 60 anos ou mais em estudos fases II. Em 2019, no Encontro Anual da Sociedade Americana de Hematologia (*American Society of Hematology, ASH*), Yasnchak e cols. apresentaram o resultado do acompanhamento de quatro coortes de pacientes com 60 ou mais com LH tratados com Bv em monoterapia, ou associado à dacarbazina, bendamustina e nivolumabe. As taxas de resposta completa global foram, respectivamente de 92%, 100%, 100% e 95%. Com um follow-up mediano de 19,4 meses; a SLP e SG mediana não foram alcançadas na coorte tratada com Bv e nivolumabe.⁸³ Já em 2020, Cheson e cols. publicam um estudo fase II com uso de Bv e nivolumabe, a taxa de resposta completa global foi de 61% (RC 22%). Com um *follow-up* mediano de 21,2 meses, a SLP mediana foi 18,3 meses e a SG mediana não foi atingida. Como a taxa de resposta completa global atingida na análise interina foi <80%. O estudo foi interrompido como havia sido definido no protocolo.⁸⁵

Mesmo com os avanços alcançados com os novos agentes, ainda não se pode afirmar que há terapia padrão definida para o LH nos pacientes com 60 anos ou mais.^{16,73,85} Muito ainda há para ser explorado no universo do tratamento do paciente mais velho, principalmente em termos de terapia individualizada.^{73,86} Nesse cenário, outras estratégias são aventadas na tentativa de otimização e individualização da terapia, como a avaliação dos pacientes através de escalas geriátricas.^{5,73,86}

Tabela 2 – Estratégias com novos agentes em pacientes com LH e 60 anos ou mais

Estudo	N	Idade (anos)	Protocolo	Taxa de resposta	Desfechos	Toxicidade	Obs
Forero Torres (2015) ⁷⁵	27	64-92 mediana 78	Bv 3/3 semanas até 16 semanas	RCG 92% RC 73%	Follow-up mediano a partir da 1º dose: 17 meses (4,6 - 24,9) SLE Mediana 10.5 meses	Mielosupressão foi mínima. 75% tiveram neuropatia.	52% dos pacientes eram frágeis. Estudo prospectivo Fase II
Friedberg (2017) ⁷⁴	50	≥ 60 mediana 69	Bv + Dacarbazina -> 1 a 12 ciclos após Bv 13 a 16 ciclos ou mais Bv (1,8mg/kg)+ bendamustina (no d1 e d2 de cada ciclo) até 6 ciclos, após Bv por 10 ciclos ou mais	Bv + Dacarbazina RCG 100% RC 62% Bv+ bendamustin a RCG 100% RC 88%	21.6 meses DTCI: -SLE mediana 17.9 meses -se RC: SLE mediana não foi atingida 10.8 meses Bendamustina SLE: mediana não atingida	Neuropatia 40% Neutropenia 25% A incidência de EA considerados preocupantes (65%) e 2 mortes levaram a descontinuação do grupo que receberia bendamustina.	Estudo prospectivo Fase II
Evens (2018) ⁷³	48	≥ 60 mediana 69	2Bv + 6 AVD + 4 Bv	2Bv RCG 82% (RC 36%) 2Bv+ 3 AVD RCG 98% (RC 76%), 2Bv +6 AVD RCG 95% (RC 90%), 2Bv+ 6 AVD + 4 Bv RCG 95% (RC 93%)	2 anos SLE 80% SLP 84% SG 93%	27% de neutropenia 2% de neutropenia febril 4% de neuropatia que levasse a perda de atividade diária.	Estudo prospectivo Fase II

Estudo	N	Idade (anos)	Protocolo	Taxa de resposta	Desfechos	Toxicidade	Obs
Boll (2018) ⁸²	48	≥ 60 mediana 66	B-CAP + RT se PET-CT positivo no final	RCG 98% RC 43,7%			Estudo prospectivo fase II
Yasenchak (2020) ⁸³	4 coortes A=25 B=19 C=17 D=19	≥ 60 mediana por coorte A=78 B=69 C=75 D=72	A= Bv 21/21 dias B= BV+DTIC C= BV+ bendamustina D= BV + nivolumabe	RCG A= 92% Follow-up mediano:59, 4 meses B= 100% Follow-up mediano:58, 6 meses C= 100% Follow-up mediano:51, 3 meses D= 95% Follow-up mediano:19, 4 meses	SLP mediana (meses) A= 10,5 B= 46,8 C= 40,3 D= não alcançada SG mediana (meses) A= 77,5 B= 64 C= 46,9 D= não alcançada	EA grau ≥ 3: A=50% B=37% C=70% D=60% Neuropatia foi o EA mais comum A=35%% B=26% C=20%% D=35% A coorte C foi descontinuada pela ocorrência de múltiplas toxicidades. Não houve mortalidade relacionada ao tratamento	

Estudo	N	Idade (anos)	Protocolo	Taxa de resposta	Desfechos	Toxicidade	Obs
Colella (2020)⁸²	59	≥ 60 mediana 70.32 (62-79)	D1 -BV (1.2 mg/kg) D1 e D2- Bendamustina (90 mg/m2) 3/3 semanas até 6 ciclos	Follow-up médio de 20.6 meses (0,3-46,5) RC:63%	2 anos por intenção de tratar: SG: 83% (95% CI 71-96) SLP: 54% (95% CI 41-72) 2 anos por protocolo: SG:89% (95%CI 75-100) SLP: 78% (95%CI 64-96)	Ocorreram 163 EA grau 3/4. 134 eventos de neutropenia e linfopenia. 7 infecções. 2 toxicidades hepáticas. 17 pts reativaram CMV. 3 pts interromperam tratamento por reativação de CMV. 8 pts interromperam o tratamento por outra toxicidade. 4 pts morreram por reativação de CMV.	Estudo prospectivo Fase I/II em pacientes com LH estágios IIb ou III ou IV.
Cheson (2020)⁸³	46	44 pts ≥ 60 2pts <60 mediana: 71,5	Bv + Nivolumabe 21/21 dias até 8 ciclos	RCG 61% (22% RC)	Follow-up mediano; 21,2 meses (15,6 -29,9) SLP 18,3 meses OS Mediana não atingida	65% tiveram algum EA ≥ grau 3 que poderia estar relacionado ao tratamento. 17% tiveram neutropenia. 48%, neuropatia. Houve 1 morte por PCR após o 1º ciclo.	

Estudo	N	Idade (anos)	Protocolo	Taxa de resposta	Desfechos	Toxicidade	Obs
Evens (2021) ⁸⁴	186 (15% dos 1334 pts do ECHELON 1)	≥ 60 Mediana 68 (60-82)	ABVD (6 ciclos) vs. Bv + AVD (6 ciclos)	RC 61% em ambos os braços.	<u>1º análise</u> (follow-up médio: 25 meses (24.2-25.8). <u>2 anos</u> SLP modificada - Bv + AVD: 70.3% (95% CI: 58,4- 79,4) vs. ABVD: 71.4% (95% CI: 60.5- 79.8) HR=1.00 (95% CI: 0,58-1,72), p=0,993). -SLP Bv+ ABVD:74,4(62,2- 82,7) ABVD:70,8 (60,6-78,8) <u>2º análise</u> 60,9 meses' (95% CI: 60,6-61,7) SLP Bv +ABVD:67,1% (55.1-76.5) vs. ABVD:61,6% (50,9-70,7) HR=0.820 [95% CI: 0,494-1,362], p=0.443)	8 mortes Bv + AVD: 3 mortes ABVD: 5 mortes (3 por BLT). Neutropenia febril Bv+AVD-37% ABVD-17% Qualquer grau de Neuropatia: Bv+AVD-65% ABVD-43% Neuropatia grau III/IV: Bv+AVD-18% ABVD-3% Resolução completa da neuropatia Bv+AVD-56% ABVD-71%	Foi a análise descritiva do subgrupo de pacientes com ≥ 60 anos do estudo fase III - ECHELON -1 com pacientes com LH clássico estágios III e IV.

BLT (toxicidade relacionada a bleomicina), EA (eventos adversos), N (número de pacientes), NA (não atingida) Obs (observação), pts (pacientes) RC (resposta completa), RCG (resposta completa global corresponde a soma de RC, resposta parcial e doença estável), RT (radioterapia), SG (sobrevida global), SLE (sobrevida livre de evento), SLP (sobrevida livre de progressão), TEV (tromboembolismo venoso).

Protocolos: AVD (adriamicina, vinblastina e dacarbazina), B-CAP (brentuximabe, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona), Bv (brentuximabe).

2.6 O papel das escalas geriátricas

Os pacientes com LH e 60 anos ou mais são muitos diferentes entre si.^{16,40} Parte dessa heterogeneidade se sustenta no fato que a "idade cronológica" difere da "idade biológica". E conseguir avaliar da maneira correta a "idade biológica" de cada paciente com todas as suas implicações é essencial para uma terapia individualizada, com maiores chances de sucesso.³³

Quando essa avaliação é feita com base apenas na impressão do médico, existe a chance de pacientes serem super tratados, experimentarem maiores taxas de toxicidade e até risco de mortalidade; ou ainda sub - tratados e não alcançarem as respostas terapêuticas almejadas.^{40,88} Para auxiliar de maneira mais objetiva a percepção da fragilidade do paciente com 60 anos ou mais, com o potencial de estimar prognósticos e auxiliar nas decisões terapêuticas, foi desenvolvida a Avaliação Geriátrica Global (*Comprehensive Geriatric Assessment, CGA*).^{5,40}

A CGA identifica comorbidades, autonomia física, suporte social, estado nutricional, cognitivo e psicológico por meio da aplicação de diversas escalas geriátricas.^{5,40} Cada um dos parâmetros avaliados pela CGA é capaz de prever comorbidades e até mortalidade na população com 60 anos ou mais.⁴⁰ No Linfoma não Hodgkin, por exemplo, a CGA foi mais eficaz que a impressão clínica em identificar pacientes que se beneficiariam de uma estratégia de tratamento mais agressiva.⁴⁰

Apesar da realização da CGA ser recomendada em todos os pacientes mais velhos com neoplasia antes do início do tratamento, muitas vezes ela não é feita na prática clínica, devido ao tempo requerido para realização das escalas e pelo fato de geralmente ser necessária uma avaliação, em conjunto, pelo geriatra. Nesse sentido, escores mais simples e objetivos que identifiquem os pacientes candidatos a realizar a CGA vêm sendo estudados.^{5,89,90} O "G8 score", o "G6 score" e o escore de sobrevivência em indivíduos mais velhos vulneráveis (*Vulnerable Elders Survey-13, VES-13*) são alguns exemplos.^{89,90} O VES-13 ainda possui a vantagem de poder ser feito pelo próprio

paciente. No entanto, não há até o momento, estudos que validem essas três ferramentas de rastreio nos pacientes com LH.

Nos pacientes com LH e 60 anos ou mais, a CGA tem implicações prognósticas descritas.^{6,36,42,73} Em 2011, Evens e cols. descreveram que a perda da atividade diária resultaria em piores SG e SLE nesses pacientes. O impacto seria maior se combinado a uma idade mais avançada (maior de 70 anos).³⁶ No ano seguinte, no estudo SHIELD, foi constatado que a perda das atividades diárias bem como a perda das atividades diárias instrumentais impactavam na capacidade dos pacientes com 60 anos ou mais atingirem RC.⁴² Em 2018, Evens e cols. observaram que a perda da atividade diária instrumental, assim como uma maior pontuação na Escala de Avaliação de Doença Cumulativa em Geriatria (*Cumulative Illness Rating Scale - Geriatrics*, CIRS-G) resultariam em piores desfechos (SLP, SLE e SG), nos pacientes com 60 anos ou mais submetidos ao uso de Bv e AVD.⁷³ A saber, com CIRS-G < 10 vs. ≥ 10; a SLP, a SLE e a SG em dois anos foram respectivamente, de 100% vs. 45% (p < 0,0001); 100% vs. 38% (p < 0,001) e 100% vs. 81% (p < 0,02). Ao comparar os pacientes sem perda da atividade diária instrumental com os que apresentaram qualquer perda, a SLP, a SLE e a SG em dois anos foram respectivamente, de 94% vs. 25% (p < 0,001), 89% vs. 25% (p < 0,002) e 97% vs. 67% (p=0.01).⁷³

Já em termos terapêuticos, as escalas geriátricas foram utilizadas em pacientes com LH e 60 anos ou mais como forma de excluir pacientes "frágeis" do acesso às novas terapias propostas.¹⁶ No estudo SHIELD, a escalas de atividades diárias, a escala de atividades instrumentais diárias e a escala modificada ACE-27⁴² foram utilizadas para categorizar os pacientes *fit* aptos a receberem o protocolo VEPEMB, enquanto os pacientes frágeis participariam do registro de pacientes que receberiam a quimioterapia determinada pelo médico assistente.⁴² Em 2016, o *Intergruppo Italiano Linfomi* excluiu do estudo que comparou os protocolos ABVD com VEPEMB, pacientes que apresentavam

≥ 3 comorbidades grau 3 ou ≥ 1 comorbidade grau 4 pelo CIRS-G; ou escala de atividade diárias < 6 ou síndrome geriátrica definida, além de idade ≥ 80 anos.⁶⁹

Poucos foram os estudos que direcionaram uma nova estratégia terapêutica aos pacientes frágeis.¹⁶ Em 2015, pela primeira vez, foi observado um novo regime de tratamento feito em pacientes com 60 anos ou mais e considerados "frágeis". Forero-Torres e cols. selecionaram 14 pacientes não considerados aptos para o tratamento com poliquimioterapia, além de 13 que se voluntariaram a participar do estudo após terem os riscos e benefícios elucidados, para serem tratados com Bv como monoterapia em primeira linha. Nesse estudo, a CGA foi aplicada nos pacientes e identificou que 81% dos pacientes tinham pelo menos um aspecto de inabilidade e 67% apresentavam muita limitação.⁷⁵

Dado o exposto, nos pacientes com LH e 60 anos ou mais o emprego de escalas geriátricas apresenta importantes implicações prognósticas, mas em termos terapêuticos sua utilização ainda precisa ser melhor explorada.^{5,40} Novos estudos se fazem necessários para abordar o uso dessa estratégia como forma de otimizar a terapia no paciente com 60 anos ou mais, sobretudo naqueles considerados "frágeis".⁵

De maneira geral, o tratamento em primeira linha, do paciente com 60 anos ou mais permanece um desafio. Além de estudos baseados em escalas geriátricas, estudos que abordem a incorporação de estratégias bem sucedidas nos pacientes mais jovens como a terapia guiada por respostas terapêuticas iniciais avaliadas por PET-CT, bem como aqueles que explorem o uso de novos agentes e o momento ideal de fazê-lo são necessários.^{5,40,73,79,80,86}

3. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi analisar as características clínicas de apresentação e os desfechos do tratamento de pacientes com LH com 60 anos ou mais incluídos no Registro Brasileiro de LH.

De forma mais específica, os objetivos desse estudo foram:

- definir a proporção de pacientes mais velhos do Registro e descrever suas principais características clínicas e socioeconômicas no momento do diagnóstico
- descrever as modalidades do tratamento da primeira linha
- calcular a intensidade relativa de dose dos pacientes que receberam ABVD
- descrever as principais toxicidades do tratamento de primeira linha
- analisar os desfechos do tratamento (Sobrevida Livre de Progressão e Sobrevida Global)
- avaliar o impacto prognóstico do status socioeconômico na sobrevida

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Breve descrição do Registro Brasileiro de LH

O Registro Brasileiro Prospectivo de LH é uma coorte prospectiva multicêntrica de pacientes com diagnóstico recente de LH, iniciada em janeiro de 2009, que inclui atualmente, 17 instituições públicas do país, sendo 12 hospitais universitários. A maioria dessas instituições se localizam nas regiões sul e sudeste do país, onde se concentra a maioria da população brasileira. Em todas as instituições, os pacientes são tratados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que garante acesso universal à saúde. Todas as instituições participantes têm acesso a diagnóstico histopatológico, com métodos morfológicos e imuno-histoquímicos.^{18,19}

A participação no Registro é voluntária. As instituições concordaram em convidar cada novo paciente diagnosticado com LH para ser incluído no Registro. Os pacientes são incluídos no momento do diagnóstico, e têm seus dados atualizados prospectivamente. Todos os pacientes são esclarecidos acerca de objetivos, métodos e potenciais implicações e assinam um Termo de Consentimento Esclarecido (TCLE, Anexo 9.1). Os comitês de ética em pesquisa de cada instituição aprovaram o estudo proposto pelo Registro.¹⁸

O Registro contém informações clínicas, de tratamento e *follow-up* completas de cada paciente. Todos os dados coletados são revisados centralmente. Os membros do Comitê Central do Registro visitam os centros para garantir a qualidade dos dados obtidos, quando é necessário.¹⁹

A coleta de dados é feita através de uma plataforma on-line. As características clínicas coletadas no momento do diagnóstico são: idade, sexo, sistema de estadiamento de Ann Arbor, presença de sintomas B, *performance status* de acordo com a classificação do Grupo Cooperativo de Oncologia do Leste (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG), velocidade de sedimentação eritrocitária, hemograma, dosagem de albumina, Escore de Prognóstico Internacional (*International Prognostic*

Score, IPS), classificação de risco de acordo com o GHSG , subtipo histopatológico, ecocardiograma pré-tratamento, história familiar de linfoma, história pregressa de neoplasia e sorologia para HIV (Anexo 9.2). Também são coletadas informações sobre modalidade terapêuticas e desfechos (Anexos 9.3 e 9.4). Todas as decisões terapêuticas são feitas pelos médicos das instituições participantes.

São coletadas informações socioeconômicas dos pacientes participantes. A determinação do SES é feita com a utilização do "Critério de Classificação Econômica Brasil do ano de 2008".⁹¹ Esse índice é utilizado no país para a definição de políticas públicas e pelo meio publicitário. Todos os pacientes respondem a um questionário sobre o nível de escolaridade do chefe da família e a posse de diversos eletrodomésticos e itens de consumo (Anexo 9.2). Uma pontuação é atribuída a partir dessas respostas, e os pacientes foram alocados em classes sociais de acordo com o SES (A1, A2, B1, C1, C2, D, E). Para a análise do SES, as categorias são reunidas em um grupo com SES alto (categorias A1 a C1), com um índice de pontos superior a 17, ou SES baixo (categorias C2, D e E), com um índice até 17 pontos. Também são coletadas informações sobre a distância entre a residência do paciente e a instituição que o assiste, suporte social e nível educacional do paciente (Anexo 9.2 e 9.3).

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Nessa análise foram incluídos os participantes com 60 anos ou mais do Registro Brasileiro Prospectivo de LH, diagnosticados de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2018. Foram excluídos os pacientes com o subtipo predomínio linfocítico nodular, sorologia para HIV positiva, diagnóstico *post-mortem* e aqueles que receberam tratamentos paliativos.

4.3 Coleta adicional de informações sobre o tratamento

Para realização desse estudo, foi feita uma coleta adicional de informações de forma retrospectiva, referentes aos pacientes com 60 anos ou mais, tratados com ABVD. Foram coletadas datas e doses de cada ciclo quimioterápico para o cálculo da

intensidade relativa de dose (RDI). A RDI foi calculada para cada quimioterápico do ABVD com exceção da bleomicina. Então, foi calculada a média aritmética da RDI de acordo com o modelo de Hryniuk^{92,93} O ponto de corte de 0,65 foi usado para avaliar o impacto do RDI nos desfechos visto que esse corte já foi associado a pior sobrevida em pacientes com 60 anos ou mais tratados com ABVD.³⁵

4.4 Definição dos desfechos

As definições de avaliação de resposta seguiram os Critérios de *Cheson* de 1999.⁹⁴ Desta forma, a avaliação do tratamento por imagem foi feita por tomografia computadorizada, pois o PET-CT ainda não estava disponível em todas as instituições. Progressão foi definida como recaída, falha em atingir RC ou RC não confirmada. Sobrevida livre de progressão (SLP) foi definida como o tempo do diagnóstico até progressão, morte ou último contato. Sobrevida global (SG) foi definida como o tempo do diagnóstico até a morte ou último contato.

Mortalidade durante o tratamento foi definida como a proporção de pacientes que tenham morrido por qualquer causa durante o tratamento de primeira linha, ou em até 30 dias após o término desse tratamento.

4.5 Métodos estatísticos

Foram utilizadas análises descritivas padrão. Para uma análise bruta de associação, os dados categóricos foram estudados usando qui-quadrado ou Teste de Fisher, enquanto o teste Mann-Whitney foi utilizado para dados contínuos. As curvas de sobrevida foram estimadas com o uso do método Kaplan-Meier e comparadas com teste *long-rank*.

O impacto do SES na SG e na SLP foi avaliado nos pacientes tratados com ABVD na primeira linha. Análises de regressão de Cox foram conduzidas para avaliar a possibilidade de efeito do SES na SG e SLE, controlada para uma série de covariáveis estabelecidas como fatores prognósticos e que poderiam potencialmente estar associados a SES. As covariáveis incluídas nesse modelo foram: *performance status*

(escala ECOG 0-1 ou ≥ 2), IPS (baixo risco ou alto risco), classificação GHSG para categorias de estágio de risco (não avançado ou avançado), tempo decorrido desde o início dos sintomas ao diagnóstico (≤ 4 ou >4 meses) e subtipo histopatológico (esclerose nodular ou não esclerose nodular). Os resultados das análises multivariadas foram apresentados como razão de riscos (*hazard ratios, HR*) de óbito ou progressão de acordo com as categorias do SES, com respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. O software SPSS (Versão 20, ano de 2011) foi utilizado para análise dos dados.

5. RESULTADOS

5.1 Características dos pacientes

Um total de 1507 pacientes diagnosticados com LH, de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2018, foram identificados no Registro. Desses, 154 tinham 60 anos ou mais (10% do total de casos). Oito pacientes com LH do subtipo predomínio linfocítico nodular e 5 pacientes com sorologia para HIV positiva foram excluídos. Dos 141 restantes, 5 não foram incluídos na análise de desfechos pelas seguintes razões: 3 não receberam tratamento por terem tido diagnóstico *post-mortem* e 2 receberam tratamento paliativos. Assim, 136 pacientes com LH doença clássica com 60 anos ou mais e sorologia negativa para HIV, com intenção de tratamento curativo foram incluídos na análise desse estudo.

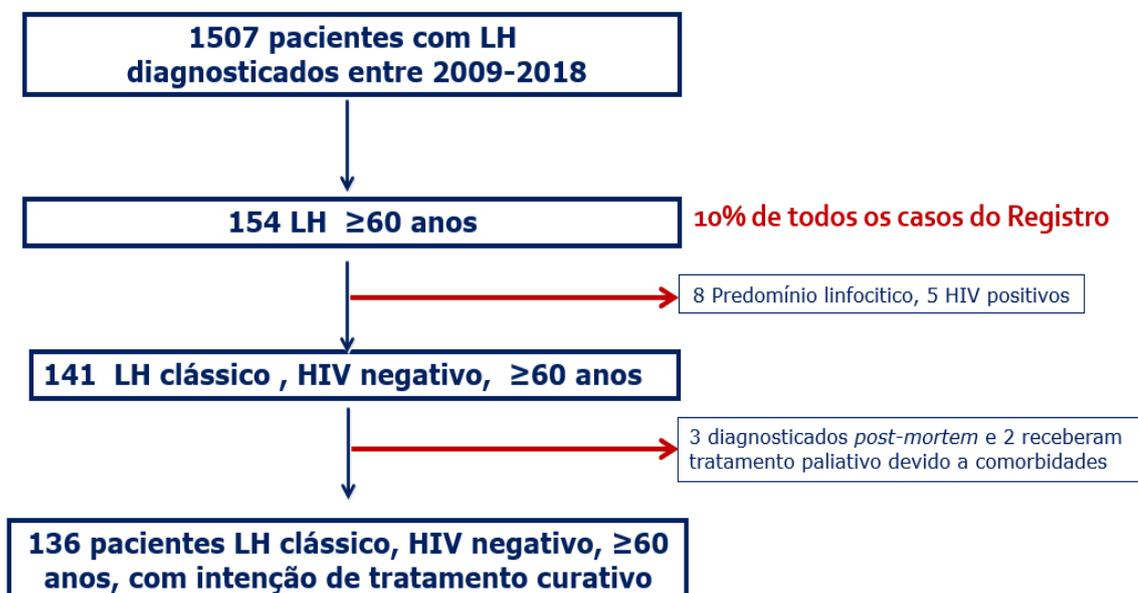


Figura 1: Fluxo dos pacientes do estudo

A idade mediana foi de 66 anos (60-90). Quarenta e um pacientes (30%) tinham 70 anos ou mais e 8 (6%) tinham 80 anos ou mais. O tempo médio desde o início dos sintomas até o diagnóstico foi de 6 meses (0-60), 32% (41/129) fizeram o diagnóstico até 4 meses do início dos sintomas. O tempo para fazer o diagnóstico foi maior nos pacientes com doença avançada (diagnóstico até 4 meses: 26% (24/41) em pacientes com doença não avançada vs. 46% (17/41) em pacientes com doença avançada; $p=0,037$). As características dos pacientes ao diagnóstico são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Características ao diagnóstico dos pacientes com LH e 60 anos ou mais	
Características	N= 136 (%)
Sexo feminino	66 (49)
PS ECOG ≥ 1	29 (21)
Estadiamento Ann Arbor	
IA	6 (4)
IB	3 (2)
IIA	17 (12)
IIB	15 (11)
IIIA	9 (7)
IIIB	39 (29)
IVA	4 (3)
IVB	43 (32)
Classificação de grupo de risco pelo GHSG	
Limitada	7 (5)
Intermediária	25 (19)
Avançada	98 (72)
Missing	6 (4)
Grande massa mediastinal (>10 cm)	
Sim	9 (7)
Não	126 (92)
Missing	1 (1)
Presença de sintomas B	100 (73)
Envolvimento extranodal	52 (38)
Subtipo histopatológico	
Esclerose Nodular	67 (49)
Celularidade mista	38 (28)
Rico em linfócito	3 (2)
Depleção linfocitária	3 (2)
LH clássico não classificado	25 (19)
IPS	
0-2	50 (37)
>2	84 (62)
Missing	2 (1)

PS: *Performance status*, GHSG – *German Hodgkin's Lymphoma Study Group* – Grupo de Estudo Alemão de Linfoma de Hodgkin, IPS – *International Prognostic Score* – Escore de Prognóstico Internacional

5.2 Características do tratamento e administração da quimioterapia

O ABVD foi o tratamento de primeira linha em 131 (96%) pacientes. Apenas 5 pacientes foram tratados com outros regimes quimioterápicos: 2 receberam regimes contendo gencitabina, 1 recebeu BEACOPP escalonado mais ABVD, 1 recebeu DHAP (dexametasona, citarabina e cisplatina) e 1 outro regime.

Entre os pacientes tratados com ABVD, os pacientes com doença limitada receberam uma mediana de 3,5 ciclos (2-4), os pacientes com doença intermediária, uma mediana de 4 ciclos (2-4) e os pacientes com doença avançada, uma mediana de 6 ciclos (4-6). Sessenta e cinco por cento dos pacientes usaram bleomicina por mais de dois ciclos e 44% por mais de quatro ciclos. Em comparação com o período de 2009-2014, houve uma diminuição no uso de bleomicina por mais de 2 ciclos no período de 2015-2018 (88% x 45%, $p < 0,0001$).

O tempo médio desde o diagnóstico até o início do tratamento foi de 29 (0-449) dias. A maioria dos pacientes (104/131, 79%) recebeu tratamento em até dois meses após o diagnóstico. A duração média de cada ciclo de ABVD foi de 28 dias, e a duração média total do tratamento com ABVD para doença avançada foi de 5,5 meses.

A análise de RDI foi realizada em 117 pacientes, pois 5 foram excluídos por terem recebido menos de um ciclo completo e 9 não tinham informações sobre doses e datas de cada ciclo. A mediana do RDI foi de 0,84 (0,31-1,15). Para estágios limitados e avançados, foi respectivamente 0,89 (0,48-1,02) e 0,83 (0,31 - 1,15). Além disso, a RDI mediana para pacientes com < 70 anos e ≥ 70 foi, respectivamente, de 0,85 e 0,80 ($P=0,16$). Foi avaliado o impacto da RDI nos desfechos. Apenas 13 (10%) pacientes apresentaram $RDI \leq 0,65$. A SLP em 5 anos para pacientes com $RDI \leq 0,65$ e $> 0,65$ foi de 38% vs. 58% ($p=0,14$), e a SG em 5 anos para pacientes com $RDI \leq 0,65$ e $> 0,65$ foi de 38% vs. 63% ($p=0,03$).

Somente 21 (16%) pacientes receberam radioterapia somada ao ABVD; 57% dos pacientes em grupos de risco limitado, 37% em intermediário e 6% em avançado. A dose média de RT nesses grupos foi de 33 Gy, 30 Gy e 36 Gy, respectivamente. O tempo médio do fim da quimioterapia até o início da RT foi de 1,6 (0,33-5,91) meses.

5.3 Toxicidades da quimioterapia

Houve toxicidade pulmonar em 11% (14/128) dos pacientes tratados com ABVD. A proporção foi de 15% (13/84) em pacientes que receberam bleomicina por mais de 2 ciclos, mas apenas de 2% (1/44) naqueles que receberam bleomicina por 0-2 ciclos ($p=0,033$). A taxa de mortalidade durante o tratamento foi de 36% (5/14) em pacientes que desenvolveram toxicidade pulmonar, comparada a 10% (12/114 pacientes) naqueles que não desenvolveram toxicidade pulmonar ($p=0,022$).

Além disso, 5% apresentaram toxicidade cardíaca e 12% foram internados por neutropenia febril. Houve 7 admissões por neutropenia febril no primeiro ciclo de ABVD, o ciclo com maior número de eventos desse tipo. Setenta pacientes (53%) usaram GCSF em algum momento do tratamento; 46 (35%) no primeiro ciclo de ABVD, 33 (25%) usaram em todos os ciclos.

5.4 Avaliação de respostas e desfechos

Entre os 136 pacientes, 21 (15%) morreram durante o primeiro tratamento. A maioria das mortes (18/21, 86%) foram resultantes de infecção ou complicação do tratamento. Doze pacientes (57%) morreram de infecção, 3 (14%) de toxicidade pulmonar, 2 (9,5%) de toxicidade cardíaca, um (5%) de sangramento digestivo, um (5%) sem causa definida e 2 (9,5%) faleceram por LH.

Após completar o tratamento de primeira linha, 115 pacientes foram avaliados. RC foi alcançada em 76% (87/115), RC não confirmada em 5% (6/115) e resposta parcial em 5% (6/115). Um paciente apresentou doença estável e 13% (15/115) doença progressiva. PET-CT foi utilizado para avaliação de resposta quase na metade dos pacientes (65 pacientes, 48%).

O follow-up mediano foi de 45 meses (0-144) para todos os pacientes e de 64 meses (14-144) para os pacientes vivos. Em 5 anos, a SLP e a SG foram de 55% e 59%, respectivamente. Os desfechos observados nos pacientes com 60 anos ou mais foram piores do que os verificados em pacientes mais jovens no Registro (SLP em 5 anos de 72% e SG em 5 anos de 89%, $p=0,0001$, Figura 2). Além disso, os resultados foram piores em pacientes ainda mais velhos (60-69 anos vs. ≥ 70 anos, SG em 5 anos: 67% vs. 43%, $p=0,028$ e SLP em 5 anos 61% vs. 43%, $p=0,09$, Figura 2). Em estágios localizados e avançados, a SLP foi de 72% e 47% ($p=0,013$), respectivamente; e a SG em estágios localizados e avançados foi de 81% e 51% ($p=0,013$), respectivamente (Figura 3, A e B).

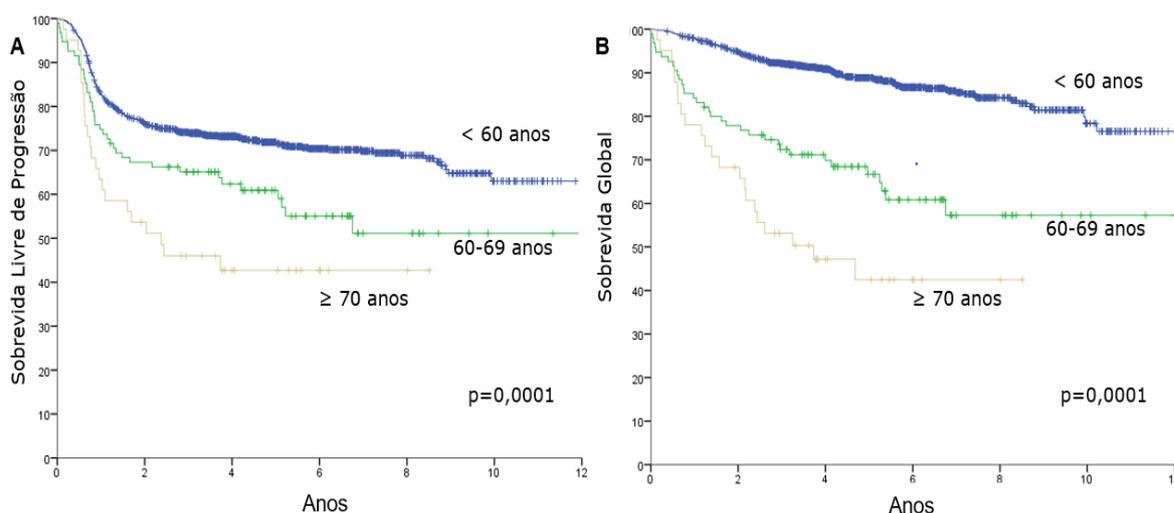


Figura 2: A. Sobrevida Livre de Progressão de acordo com grupo etário <60 vs. 60-69 vs. ≥ 70 . B. Sobrevida Global de acordo com grupo etário <60 vs. 60-69 vs. ≥ 70

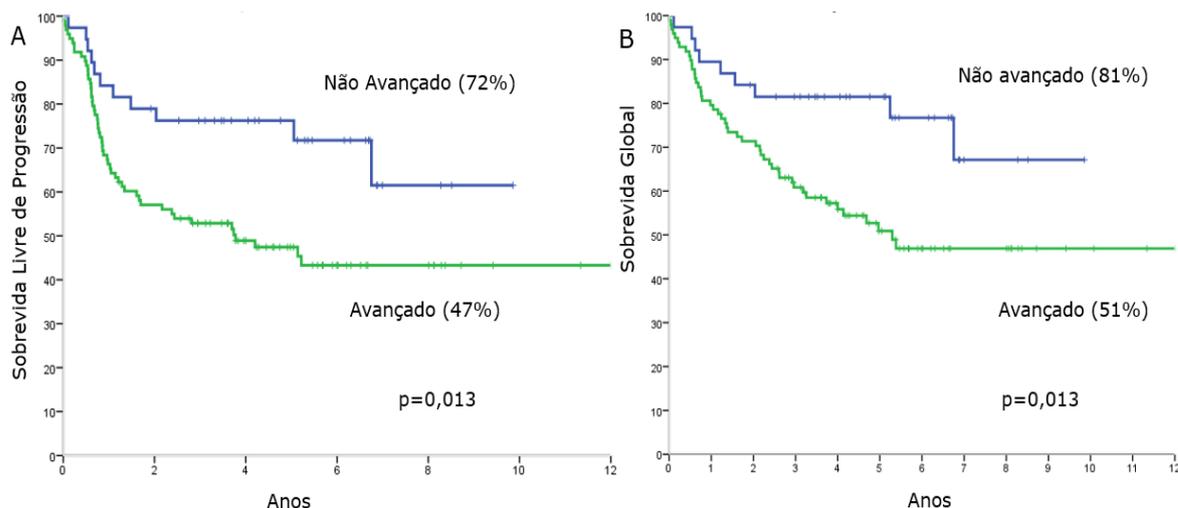


Figura 3: A. Sobrevida Global em 5 anos de acordo com a Classificação do GHSg de grupos de risco. B. Sobrevida Livre de Progressão de acordo com a Classificação do GHSg de grupos de risco.

5.5 Avaliação socioeconômica

O impacto do SES foi analisado em pacientes tratados com ABVD; esta informação estava disponível em 82% dos pacientes (108/131). Um total de 52 pacientes (52/108; 39%) foram classificados como pertencentes ao grupo de baixo SES.

Ao comparar pacientes com SES baixo e alto, não foram encontradas diferenças em relação a *performance status* (ECOG > 1: 18% vs. 21%, $p=0,8$), IPS de alto risco (65% vs. 53%, $p=0,23$) ou proporção de estágio avançado ao diagnóstico (71% vs. 71%). Além disso, não foram encontradas diferenças na proporção de pacientes com tempo dos sintomas até o diagnóstico > 4 meses (60% vs. 73%, $p=0,22$) e proporção de subtipo histológico que não seja esclerose nodular (59% x 41% $p=0,083$).

Um baixo SES foi associado a SG e SLP mais curtas. Em 5 anos, a SLP para os grupos de SES baixo e alto foi de 71% e 46% ($p=0,005$), e a SG foi de 72% e 55% ($p=0,027$), respectivamente. Após ajustes para possíveis fatores de confundimento, o grupo com baixo SES permaneceu independentemente associado a pior SG e pior SLP (Tabela 4).

Tabela 4 – Análises multivariadas do SES		
	Análise Cox Multivariada SLP Ajustada HR-CI 95% - p	Análise Cox Multivariada- SG Ajustada HR-CI95% -p
SES		
Alto	1	1
Baixo	2.84 (1,48-5,45), p=0,002	2.22 (1,14-4,31), p=0,019
* Controlado por performance status (escala ECOG 0-1 ou \geq 2), IPS (escore de prognóstico internacional baixo risco ou alto risco), classificação do Grupo de Estudo Alemão de Linfoma de Hodgkin para categorias de estágio de risco (não avançado ou avançado), tempo decorrido desde o início dos sintomas ao diagnóstico (\leq 4 ou $>$ 4 meses) e subtipo histopatológico (esclerose nodular ou não esclerose nodular). SES – status socioeconômico; SLP – Sobrevida Livre de Progressão e SG – sobrevida global.		

A taxa de mortalidade durante o primeiro tratamento foi de 21% em pacientes com baixo SES de 9% em pacientes com SES alto ($p=0,1$). Não foram observadas diferenças na taxa de mortalidade durante o primeiro tratamento em relação a outros aspectos sociodemográficos avaliados. A taxa de mortalidade durante o primeiro tratamento foi de 10% (7/68) e 18% (8/44, $p=0,26$) para pacientes residindo até 40 km do hospital ou a mais de 40 km, respectivamente. Foi de 11% (10/91) e 25% (3/12, $p=0,17$) para pacientes que costumam demorar até 3 horas ou mais para chegar ao hospital, respectivamente. A disponibilidade de alguém para ajudar o paciente a chegar ao hospital também não afetou a taxa de mortalidade. O nível de escolaridade foi registrado em 113 pacientes. Na Tabela 4 está descrita a associação entre escolaridade do paciente, tempo até o diagnóstico e taxa de mortalidade durante o tratamento. O tempo mediano para o diagnóstico e a taxa de mortalidade durante o tratamento diminuíram quando houve melhora no nível de escolaridade, mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Tabela 5: Associação do nível de escolaridade, tempo até o diagnóstico e taxa de mortalidade durante o primeiro tratamento					
Nível educacional	%	Tempo do início dos sintomas ao diagnóstico (mediana, em meses) *	Baixo SES	Alto SES	Taxa de mortalidade durante o primeiro tratamento**
Analfabeto até 1º etapa ensino fundamental incompleto (≤4 anos de estudos)	25%	(1- 48)	78%	22%	25%
1º etapa ensino fundamental completo – 5º ano completo (5 anos de estudo)	27%	6 (0-60)	55%	45%	10%
Ensino fundamental completo (9 anos de estudo)	20%	6 (2-14)	53%	47%	13%
Ensino médio completo	19%	5,5 (0-24)	16%	84%	14%
Superior completo	8%	4 (1-12)	0%	100%	0%

* Nível educacional vs. Mediana tempo dos sintomas ao diagnóstico (p=0,212)
 **Nível educacional vs. Mortalidade durante primeiro tratamento (p=0,298)

6. DISCUSSÃO

A presente análise dos pacientes do Registro Brasileiro Prospectivo de LH diagnosticados entre 2009 e 2018, com um *follow-up* mediano de 5 anos, fornece um panorama dos pacientes com LH e 60 anos ou mais tratados no Brasil. Os resultados do tratamento foram inferiores aos observados em países desenvolvidos. Esses resultados inferiores ocorreram em grande parte devido ao excesso de mortes durante o tratamento de primeira linha e ao uso excessivo de bleomicina. Além disso, fatores socioeconômicos impactaram os resultados dos pacientes.

Foi observada nesse estudo uma proporção de 10% de pacientes com LH com 60 anos ou mais, inferior aquelas de estudos populacionais em países desenvolvidos, que variam de 20% a 25%.⁹⁻¹¹ Isso possivelmente reflete a distribuição etária da população em geral: as pessoas com 60 anos ou mais representam 25% da população na Europa, mas apenas 14% no Brasil.⁹⁵⁻⁹⁷ No entanto, a proporção de indivíduos mais velhos Brasil está aumentando rapidamente.^{20,26,96}

A apresentação clínica dos pacientes está de acordo com a reportada em estudos anteriores com pacientes com LH e 60 anos ou mais.^{27,36,69,98} O LH em pacientes mais velhos é caracterizado por características de prognóstico desfavorável, como presença de sintomas B e estágios avançados ao diagnóstico.^{5,16} Observa-se também maior frequência de outros subtipos além da esclerose nodular e baixa frequência de grande massa linfonodal em mediastino.^{5,16,99} No presente estudo, 72% apresentavam doença avançada, 73% apresentavam sintomas B, apenas 7% dos pacientes apresentavam doença mediastinal volumosa e 51% apresentavam outros subtipos além da esclerose nodular (28% celularidade mista). A celularidade mista é um subtipo histopatológico associado a condições socioeconômicas precárias.¹⁰⁰ No passado, os pacientes brasileiros com LH tinham uma proporção maior desse subtipo (36% celularidade mista e 50% esclerose nodular).¹⁰¹ No entanto, em análise anterior do Registro Brasileiro já

foi observado um aumento na proporção de esclerose nodular (70%) com diminuição da celularidade mista (13%).¹⁸

O ABVD foi o regime terapêutico mais frequente. Algumas medidas de tempo disponíveis indicam que o ABVD foi administrado adequadamente: o tempo médio desde o diagnóstico até o início do tratamento, a duração média dos ciclos de ABVD e a duração média do tratamento. Todas essas medidas corresponderam ao esperado com uso desse regime. Além disso, semelhante ao observado pelo GHSG em pacientes mais velhos tratados em HD10 e HD11, o RDI mediano foi superior a 0,8.²⁹

Os desfechos em pacientes com 60 anos ou mais com LH têm sido historicamente mais baixos do que em pacientes mais jovens, assim como o observado na avaliação do banco de dados do Registro (Figura 2). Em consonância com o observado por Evens e cols. em 2011 em um coorte de pacientes mais velhos, a idade acima de 70 anos foi associada a menores sobrevidas. Entretanto, as sobrevidas aqui observadas foram menores do que as reportadas em coortes de pacientes mais velhos em países desenvolvidos^{29,86} A SLP em 5 anos verificada em pacientes com 60 anos ou mais e doença avançada foi de 47%, ao passo o mesmo desfecho descrito em resultados contemporâneos de ABVD para essa faixa etária é de 61%.^{86,98} A razão mais plausível para esse resultado inferior é a alta mortalidade observada durante o tratamento de primeira linha. O ABVD é um esquema bem tolerado em pacientes mais jovens, com taxas de mortalidade durante o tratamento variando de 0% a 0,3%.^{18,70,102,103} Em coortes de pacientes com 60 anos ou mais, a taxa de mortalidade durante o tratamento descrito é maior (4 a 5%)^{69,86,98}. No entanto, nesta coorte, observou-se mortalidade ainda maior durante o primeiro tratamento (15%), principalmente devido a infecções e toxicidades.

Outro potencial fator relacionado aos piores desfechos poderia ser uma baixa RDI. Entretanto, a RDI mediana observada foi de 0,84, que é considerada satisfatória. Além disso, apenas 13 (10%) dos pacientes estavam no grupo de RDI < 0,65, corte associado a pior sobrevida.

Uma grande preocupação com o tratamento com bleomicina em pacientes com 60 anos ou mais é a toxicidade pulmonar.^{16,34,98} Em 2016, o GHSG reportou uma maior chance de toxicidade pulmonar após dois ciclos de ABVD em pacientes com 60 anos ou mais.⁷¹ Nesse mesmo ano, foi descrito que a bleomicina poderia ser omitida após dois ciclos de ABVD se o PET-CT fosse negativo sem perda significativa de eficácia em uma coorte com pacientes avançados de 18 a 79 anos.⁷⁰ Atualmente, as diretrizes internacionais recomendam a omissão da bleomicina após dois ciclos em pacientes com 60 anos ou mais.¹³ No entanto, no presente estudo, apesar de uma redução substancial a partir de 2015, o uso de bleomicina foi maior do que o atualmente recomendado. A incidência de toxicidade pulmonar foi realmente maior em pacientes que usaram bleomicina por mais de dois ciclos (15% vs. 2%, $p= 0,033$). Além disso, a taxa de mortalidade durante o tratamento foi maior para os pacientes que apresentaram toxicidade pulmonar.

Muitos estudos documentam o impacto das desigualdades socioeconômicas na sobrevida em câncer mesmo em países desenvolvidos,^{60,61,104,105} Em uma análise anterior de todos os pacientes do Registro Brasileiro Prospectivo de LH, o grupo de pacientes com SES mais baixo apresentou sobrevida mais curta.¹⁹ O presente estudo confirmou esse achado em pacientes com 60 anos ou mais. Os mecanismos subjacentes associados ao impacto do SES nos resultados do tratamento não são totalmente compreendidos.^{32,106} Potenciais mediadores seriam escolaridade, diagnóstico tardio, baixa adesão ao tratamento e comorbidades.^{31,32,106} No entanto, o presente estudo não foi planejado para determinar tais mecanismos.

Apesar disso, algumas considerações exploratórias poderiam ser feitas. A escolaridade pode ter influenciado a mortalidade durante o primeiro tratamento e impactado nos desfechos inferiores verificados na coorte. Já foi descrita uma associação entre níveis mais altos de educação, diagnóstico precoce e melhores desfechos em pacientes com câncer.^{60,104} Nesta coorte, pacientes com níveis mais baixos de educação

apresentaram maior taxa de mortalidade, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Apresentaram também maior tempo mediano para o diagnóstico (Tabela 2). É possível que o nível de escolaridade tenha impactado na capacidade do paciente em reconhecer os sintomas e procurar ajuda médica para realizar o diagnóstico de forma mais precoce. Esse atraso no diagnóstico poderia contribuir para a maior proporção de estágios avançados o que poderia ter afetado a mortalidade e os resultados. A associação que observamos entre doença avançada e maior tempo para o diagnóstico corroborou com essa hipótese. No entanto, cabe considerar que outros aspectos não avaliados nesse estudo que comprometem o acesso ao serviço de saúde, como rede de saúde local, por exemplo, podem ter influenciado nesse atraso diagnóstico.^{31,104}

O status socioeconômico é um conceito complexo que abrange vários determinantes relacionados aos pacientes e ao tratamento.^{31,106} Nessa coorte, pode haver mecanismos, além do atraso diagnóstico, que impactaram nos desfechos observados. Fatores relacionados ao paciente mais velho, como acesso a transporte e suporte social já foram descritos como capazes de influenciar aderência e desfechos.^{31,32,107} Nesse estudo, a adesão parece não ser o problema, uma vez que o regime ABVD foi feito conforme programado. Além disso, a maioria dos pacientes teria a ajuda de alguém para levá-los à emergência hospitalar se necessário, e não houve diferença nas taxas de mortalidade entre aqueles que teriam ou não esse suporte.

Em suma, essa análise do Registro Brasileiro Prospectivo de LH nos permite compreender melhor a realidade desse grupo específico de pacientes com LH em um país em desenvolvimento. Isso se torna ainda mais relevante no cenário atual de envelhecimento populacional, que é mais expressivo em países em desenvolvimento.²⁵ Em todo o mundo, o tratamento de pacientes com 60 anos ou mais com linfoma de Hodgkin é considerado uma meta clínica não alcançada, mas pode ser um desafio ainda

pior nos países em desenvolvimento, quando as desigualdades socioeconômicas e o acesso escasso a novas terapias são frequentes.^{19,108}

7. CONCLUSÃO

No presente estudo, foi verificada uma menor proporção de pacientes com LH mais velhos do que observado em estudos populacionais europeus e norte-americanos. Essa menor proporção é condizente com a diferença na distribuição etária da população geral verificada entre os países. Além disso, também foi observado um perfil de alto risco e desfechos inferiores comparados com os dados da literatura. O “excesso” de mortes verificado durante o tratamento de primeira linha contribuiu para esses desfechos inferiores. Apesar de uma diminuição substancial nos últimos anos, o uso de bleomicina permanece elevado, e também pode ter colaborado para a elevada mortalidade verificada durante o tratamento de primeira linha. Além disso, baixo SES foi correlacionado de forma independente a piores sobrevidas nessa coorte.

Os achados do presente estudo podem contribuir para dimensionar as adversidades da situação atual e fornecer subsídios para elaboração de estratégias para suplantá-las. A restrição adequada ao uso de bleomicina, uma maior disponibilidade de PET-CT para avaliação de resposta terapêutica, além do emprego de estratégias adaptadas ao PET poderiam contribuir para melhoria nos desfechos observados. Uma vigilância mais rigorosa dos pacientes quanto a infecções e toxicidades agudas durante o tratamento poderia evitar mortes precoces. Além disso, avaliações sistemáticas de comorbidades preexistentes e de fatores socioeconômicos são necessárias e podem abrir caminho para uma melhor compreensão e melhores resultados clínicos em pacientes com 60 anos ou mais com LH.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hodgkin T. On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *J R Soc Med.* 1832;MCT-17(1):68-114. doi:10.1177/095952873201700106
2. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018;93(5):704-715. doi:10.1002/ajh.25071
3. Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. *The Lancet.* 2021;398(10310):1518-1527. doi:10.1016/S0140-6736(20)32207-8
4. Engert A. Treatment of elderly Hodgkin lymphoma patients. *Hematol Oncol.* 2019;37(S1):92-94. doi:10.1002/hon.2590
5. Thyss A, Saada E, Gastaud L, Peyrade F, Re D. Hodgkin's lymphoma in older patients: An orphan disease? *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):1-10. doi:10.4084/MJHID.2014.050
6. Jagadeesh D, Diefenbach C, Evens AM. XII. Hodgkin lymphoma in older patients: challenges and opportunities to improve outcomes. *Hematol Oncol.* 2013;31(S1):69-75. doi:10.1002/hon.2070
7. Borchmann S, Engert A, Böll B. Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(5). doi:10.1097/CCO.0000000000000464
8. Björkholm M, Svedmyr E, Sjöberg J. How we treat elderly patients with Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2011;23(5):421-428. doi:10.1097/CCO.0b013e328348c6c1
9. Stark GL, Wood KM, Jack F, Angus B, Proctor SJ, Taylor PR. Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. *Br J Haematol.* 2002;119(2):432-440. doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03815.x

10. Enblad G, Glimelius B, Sundström C. Original article: Treatment outcome in Hodgkin's disease in patients above the age of 60: A population-based study. *Annals of Oncology*. 1991;2(4):297-302. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a057939
11. Björkholm M, Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, Glimelius I, Dickman PW. Greater attention should be paid to developing therapies for elderly patients with Hodgkin lymphoma—A population-based study from Sweden. *Eur J Haematol*. 2018;101(1):106-114. doi:10.1111/ejh.13090
12. Cuker A, Altman JK, Gerds AT, Wun T, eds. American Society of Hematology Self-Assessment Program, Seventh Edition. Published online May 30, 2019.
13. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018;29(May):iv19-iv29. doi:10.1093/annonc/mdy080
14. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(2). doi:10.3322/caac.21438
15. Cuker A, Altman JK, Gerds AT, Wun T, eds. American Society of Hematology Self-Assessment Program. Published online 2019:623-647.
16. Böll B, Görden H. The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. *Br J Haematol*. 2019;184(1):82-92. doi:10.1111/bjh.15652
17. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: Burdens upon an aging, changing nation. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(17):2758-2765. doi:10.1200/JCO.2008.20.8983

18. Biasoli I, Castro N, Delamain M, et al. Treatment outcomes for Hodgkin lymphoma: First report from the Brazilian Prospective Registry. *Hematol Oncol*. 2018;36(1):189-195. doi:10.1002/hon.2450
19. Biasoli I, Castro N, Delamain M, et al. Lower socioeconomic status is independently associated with shorter survival in Hodgkin Lymphoma patients—An analysis from the Brazilian Hodgkin Lymphoma Registry. *Int J Cancer*. 2018;142(5):883-890. doi:10.1002/ijc.31096
20. Ervatti LR, Borges GM, Jardim A de P. *Mudança Demográfica No Brasil No Início Do Século XXI Subsídios Para as Projeções Da População*. Vol 39. (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, ed.); 2015.
21. Ferrucci L, Giallauria F, Guralnik JM. Epidemiology of Aging. *Radiol Clin North Am*. 2008;46(4):643-652. doi:10.1016/j.rcl.2008.07.005
22. Curado MP, de Souza DLB. Cancer burden in Latin America and the Caribbean. *Ann Glob Health*. 2014;80(5):370-377. doi:10.1016/j.aogh.2014.09.009
23. Omran AR. The epidemiologic transition theory revisited thirty years later. *World Health Statistics Quarterly*. 1998;51(2-4):99-119.
24. Borges GM. A transição da saúde no Brasil: Variações regionais e divergência/convergência na mortalidade. *Cad Saude Publica*. 2017;33(8):1-15. doi:10.1590/0102-311X00080316
25. United Nations: Department of Economic and Social Affairs - Population Division. World Population Prospects 2019: Highlights. *United Nations Publication*. 2019;(June):2-3.
26. Lutz W, Goujon A, KC S, et al. Relações entre as alterações históricas na dinâmica demográfica Brasileira e os impactos decorrentes do processo de envelhecimento da população. 2018;40:598. doi:10.2760/835878

27. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: A comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(22):5052-5060. doi:10.1200/JCO.2005.11.080
28. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Ongoing improvement in long-term survival of patients with Hodgkin disease at all ages and recent catch-up of older patients. *Blood*. 2008;111(6):2977-2983. doi:10.1182/blood-2007-10-115493
29. Böll B, Görge H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(12):1522-1529. doi:10.1200/JCO.2012.45.4181
30. Evens AM, Hong F, Gordon LI, et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: A comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. *Br J Haematol*. 2013;161(1):76-86. doi:10.1111/bjh.12222
31. Quaglia A, Lillini R, Mamo C, et al. Socio-economic inequalities: A review of methodological issues and the relationships with cancer survival. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;85(3):266-277. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.08.007
32. Goodwin JS, Hunt WC, Samet JM. Determinants of cancer therapy in elderly patients. *Cancer*. 1993;72(2):594-601. doi:10.1002/1097-0142(19930715)72:2<594::AID-CNCR2820720243>3.0.CO;2-#
33. Bron D, Soubeyran P, Fulop T. Innovative approach to older patients with malignant hemopathies. *Haematologica*. 2016;101(8):893-895. doi:10.3324/haematol.2016.142810

34. Evens AM, Hong F. How Can Outcomes Be Improved for Older Patients With Hodgkin Lymphoma? *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(12):1502-1505.
doi:10.1200/jco.2012.47.3058
35. Landgren O, Algernon C, Axdorph U, et al. Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of chemotherapy in relation to prognosis. *Haematologica*. 2003;88(4):438-444.
36. Evens A, Helenowski I, Ramsdale E, et al. Multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma (eHL): Outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood*. 2011;118(21):no pagination. doi:10.1182/blood-2011-09-378414.The
37. Van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen MLG, Lemmens VEPP, Peters WG, Coebergh JWW. Independent prognostic effect of co-morbidity in lymphoma patients: Results of the population-based Eindhoven Cancer Registry. *Eur J Cancer*. 2005;41(7):1051-1057.
doi:10.1016/j.ejca.2005.01.010
38. van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen MLG, Breed WPM, Coebergh JWW, van Spronsen DJ. Prevalence of co-morbidity and its relationship to treatment among unselected patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma, 1993-1996. *Ann Hematol*. 1999;78(7):315-319. doi:10.1007/s002770050521
39. Rodday AM, Hahn T, Kumar AJ, et al. First-line treatment in older patients with Hodgkin lymphoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare population-based study. *Br J Haematol*. 2020;190(2):222-235. doi:10.1111/bjh.16525
40. Evens AM, Carter J, Loh KP, David KA. Management of older Hodgkin lymphoma patients. *Hematology*. 2019;2019(1):233-242. doi:10.1182/hematology.2019000028

41. Levis A, Anselmo AP, Ambrosetti A, et al. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. *Annals of Oncology*. 2004;15(1):123-128. doi:10.1093/annonc/mdh012
42. Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, et al. Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: The SHIELD study. *Blood*. 2012;119(25):6005-6015. doi:10.1182/blood-2011-12-396556
43. Avivi I, Hardak E, Shaham B, Iglá M, Rowe JM, Dann EJ. Low incidence of long-term respiratory impairment in Hodgkin lymphoma survivors. *Ann Hematol*. 2012;91(2):215-221. doi:10.1007/s00277-011-1255-7
44. Abdullah M, Alam S, Zafar W, Majid A. Diffusion Lung Capacity Changes In Hodgkin Lymphoma Patients Before And After Abvd Chemotherapy. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(2):289-292. doi:10.1183/13993003.congress-2015.pa963
45. Reinert T, Serodio C, Arthur F, Nunes P, Alves A, Scheliga DS. Bleomycin-Induced Lung Injury. 2013;2013.
46. Laprise-Lachance M, Lemieux P, Grégoire JP. Risk of pulmonary toxicity of bleomycin and filgrastim. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2019;25(7):1638-1644. doi:10.1177/1078155218804293
47. Jóna Á, Miltényi Z, Póliska S, Bálint BL, Illés Á. Effect of Bleomycin Hydrolase Gene Polymorphism on Late Pulmonary Complications of Treatment for Hodgkin Lymphoma. *PLoS One*. 2016;11(6):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0157651
48. Thomas TS, Luo S, Reagan PM, Keller JW, Sanfilippo KM, Carson KR. Advancing age and the risk of bleomycin pulmonary toxicity in a largely older cohort of patients with newly

- diagnosed Hodgkin Lymphoma. *J Geriatr Oncol*. Published online 2019.
doi:10.1016/j.jgo.2019.09.009
49. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7614-7620.
doi:10.1200/JCO.2005.02.7243
50. Jacob A, Thyagarajan B, Kumar MP, Shaikh N, Sharon D. Cardiovascular effects of Hodgkin's lymphoma: a review of literature. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(1):99-107.
doi:10.1007/s00432-017-2560-x
51. Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, et al. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: Supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(8):1486-1493. doi:10.1080/10428190802140873
52. Carver JR, Schuster SJ, Glick JH. Doxorubicin cardiotoxicity in the elderly: Old drugs and new opportunities. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(19):3122-3124.
doi:10.1200/JCO.2008.16.5274
53. Kalil Filho R, Abrahão Hajjar L, Bacal F, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(3 SUPPL. 2):1-2.
54. Weekes CD, Vose JM, Lynch JC, et al. Hodgkin's disease in the elderly: Improved treatment outcome with a doxorubicin-containing regimen. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(4):1087-1093. doi:10.1200/JCO.20.4.1087
55. Sykorova A, Mocikova H, Lukasova M, et al. Outcome Of Elderly Patients With Classical Hodgkin's Lymphoma. *Leuk Res*. 2020;90(January):106311.
doi:10.1016/j.leukres.2020.106311

56. Salvi F, Luminari S, Tucci A, et al. Bleomycin, vinblastine and dacarbazine combined with nonpegylated liposomal doxorubicin (MBVD) in elderly (≥ 70 years) or cardiopathic patients with Hodgkin lymphoma: a phase-II study from Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Leuk Lymphoma*. 2019;60(12):2890-2898. doi:10.1080/10428194.2019.1608529
57. Böll B, Bredenfeld H, Görge H, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;118(24):6292-6298. doi:10.1182/blood-2011-07-368167
58. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, et al. Socioeconomic status and the 25 \times 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *The Lancet*. 2017;389(10075):1229-1237. doi:10.1016/S0140-6736(16)32380-7
59. Ellis L, Coleman MP, Rachet B. How many deaths would be avoidable if socioeconomic inequalities in cancer survival in England were eliminated? A national population-based study, 1996-2006. *Eur J Cancer*. 2012;48(2):270-278. doi:10.1016/j.ejca.2011.10.008
60. Hussain SK, Altieri A, Sundquist J, Hemminki K. Influence of education level on breast cancer risk and survival in Sweden between 1990 and 2004. *Int J Cancer*. 2008;122(1):165-169. doi:10.1002/ijc.23007
61. Hussain SK, Lenner P, Sundquist J, Hemminki K. Influence of education level on cancer survival in Sweden. *Annals of Oncology*. 2008;19(1):156-162. doi:10.1093/annonc/mdm413
62. Yung RL, Chen K, Abel GA, et al. Cancer Disparities in the Context of Medicaid Insurance: A Comparison of Survival for Acute Myeloid Leukemia and Hodgkin's Lymphoma by Medicaid Enrollment. *Oncologist*. 2011;16(8):1082-1091. doi:10.1634/theoncologist.2011-0126

63. Smith EC, Ziogas A, Anton-Culver H. Association between insurance and socioeconomic status and risk of advanced stage Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults. *Cancer*. 2012;118(24):6179-6187. doi:10.1002/cncr.27684
64. Soares A, Biasoli I, Scheliga A, et al. Socioeconomic inequality and short-term outcome in Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer*. 2006;120(4):875-879. doi:10.1002/ijc.22417
65. Macpherson N, Klasa RJ, Gascoyne R, O'Reilly SE, Voss N, Connors JM. Treatment of elderly Hodgkin's lymphoma patients with a novel 5-drug regimen (ODBEP): A phase II study. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(7):1395-1402. doi:10.1080/10428190290033332
66. Ballova V, Rüffer JU, Haverkamp H, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Annals of Oncology*. 2005;16(1):124-131. doi:10.1093/annonc/mdi023
67. Kolstad A, Nome O, Delabie J, Lauritzsen GF, Fossa A, Holte H. Standard CHOP-21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(3):570-576. doi:10.1080/10428190601126610
68. Halbsguth T v., Nogová L, Mueller H, et al. Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*. 2010;116(12):2026-2032. doi:10.1182/blood-2009-11-253211
69. Zallio F, Tamiazzo S, Monagheddu C, et al. Reduced intensity VEPEMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: Results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Br J Haematol*. 2016;172(6):879-888. doi:10.1111/bjh.13904

70. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(25):2419-2429. doi:10.1056/nejmoa1510093
71. Böll B, Goergen H, Behringer K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: Analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSg) HD10 and HD13 trials. *Blood*. 2016;127(18). doi:10.1182/blood-2015-11-681064
72. Barrington SF, Mikhaeel NG. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? *Br J Haematol*. 2014;164(3):315-328. doi:10.1111/bjh.12601
73. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, et al. Multicenter Phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(30):3015-3022. doi:10.1200/JCO.2018.79.0139
74. Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥ 60 years with HL. *Blood*. 2017;130(26):2829-2837. doi:10.1182/blood-2017-06-787200
75. Andres Forero-Torres, Beata Holkova, Jerome Goldschmidt, Robert Chen, Gregg Olsen RVB, Rodolfo E. Bordoni, Jonathan W. Friedberg, Jeff P. Sharman, Maria Corinna Palanca-Wessels, Yinghui Wang Y and CA. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood*. 2015;126(26):2798-2804. doi:10.1182/blood-2015-06-644336
76. Moskowitz AJ. Novel agents in hodgkin lymphoma. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(5):419-423. doi:10.1007/s11912-012-0251-y

77. Borchmann S, von Tresckow B. Novel agents in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(10):2275-2286. doi:10.1080/10428194.2017.1300898
78. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(4):311-319. doi:10.1056/NEJMoa1411087
79. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1283-1294. doi:10.1016/S1470-2045(16)30167-X
80. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(19):2125-2132. doi:10.1200/JCO.2016.72.1316
81. Ramchandren R, Domingo-Domènech E, Rueda A, et al. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: Safety and efficacy in the phase II CheckMate 205 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(23):1997-2007. doi:10.1200/JCO.19.00315
82. Boell B, Fosså A, Goergen H, et al. B-CAP (brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin and predniso(lo)Ne) in Older Patients with Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Results of a Phase II Intergroup Trial By the German Hodgkin Study Group (GHSG) and the Nordic Lymphoma Group (NLG). *Blood*. 2018;132(Supplement 1):926-926. doi:10.1182/blood-2018-99-119363
83. Yasenchak CA, Bordoni RE, Patel-Donnelly D, et al. Frontline brentuximab vedotin as monotherapy or in combination for older Hodgkin lymphoma patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):8032-8032. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8032

84. Schiano de Colella JM, Viviani S, Rapezzi D, et al. Brentuximab vedotin and bendamustine as first-line treatment of Hodgkin lymphoma in the elderly (HALO Trial). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):8029-8029. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8029
85. Cheson BD, Bartlett NL, LaPlant B, et al. Brentuximab vedotin plus nivolumab as first-line therapy in older or chemotherapy-ineligible patients with Hodgkin lymphoma (ACCRU): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(11):e808-e815. doi:10.1016/S2352-3026(20)30275-1
86. Evens AM, Connors JM, Younes A, et al. Older patients (aged ≥ 60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. *Haematologica*. 2021;107(5). doi:10.3324/haematol.2021.278438
87. Alencar AJ, Moskowitz CH. Immune-checkpoint inhibition as first-line therapy for Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(10):599-600. doi:10.1038/s41571-019-0255-8
88. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: Asco guideline for geriatric oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(22):2326-2347. doi:10.1200/JCO.2018.78.8687
89. Bellera C, Rainfray M, Mathoulin-Péelissier S, Soubeyran P. Validation of a screening tool in geriatric oncology: The Oncodage project. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68:S22. doi:10.1016/s1040-8428(08)70042-8
90. Rowbottom L, Loucks A, Jin R, et al. Performance of the Vulnerable Elders Survey 13 screening tool in identifying cancer treatment modification after geriatric assessment in pre-treatment patients: A retrospective analysis. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(2):229-234. doi:10.1016/j.jgo.2018.10.018

91. Critério de Classificação Econômica Brasil 2008. Associação Brasileira de Empresa de Pesquisas. Published 2008. Accessed March 2, 2020. www.abep.org/criterio-brasil
92. Hryniuk WM, Goodyear M. The calculation of received dose intensity. *Journal of Clinical Oncology*. 1990;8(12):1935-1937. doi:10.1200/JCO.1990.8.12.1935
93. Meyer RM, Hryniuk WM, Goodyear MDE. The role of dose intensity in determining outcome in intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1991;9(2):339-347. doi:10.1200/JCO.1991.9.2.339
94. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(4):1244-1244. doi:10.1200/JCO.1999.17.4.1244
95. WHO web -site <https://unric.org/pt/envelhecimento/>. Accessed November 19, 2022. <https://unric.org/pt/envelhecimento/>
96. IBGE --<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/34438-populacao-cresce-mas-numero-de-pessoas-com-menos-de-30-anos-cai-5-4-de-2012-a-2021#:~:text=A%20popula%C3%A7%C3%A3o%20total%20do%20pa%C3%ADs,39%2C8%25%20n>. Accessed November 18, 2022. [https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/34438-populacao-cresce-mas-numero-de-pessoas-com-menos-de-30-anos-cai-5-4-de-2012-a-2021#:~:text=A população total do país,39%2C8%25 no período.](https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/34438-populacao-cresce-mas-numero-de-pessoas-com-menos-de-30-anos-cai-5-4-de-2012-a-2021#:~:text=A%20popula%C3%A7%C3%A3o%20total%20do%20pa%C3%ADs,39%2C8%25%20n)
97. Neumann LTV, Albert SM. Aging in Brazil. *Gerontologist*. 2018;58(4):611-617. doi:10.1093/geront/gny019

98. Cheng PTM, Villa D, Gerrie AS, et al. The outcome of older adults with classic Hodgkin lymphoma in British Columbia. *Blood Adv.* 2022;6(22):5924-5932.
doi:10.1182/bloodadvances.2022008258
99. Proctor SJ, Wilkinson J, Sieniawski M. Hodgkin lymphoma in the elderly: A clinical review of treatment and outcome, past, present and future. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;71(3):222-232. doi:10.1016/j.critrevonc.2008.12.007
100. Connors JM, Cozen W, Steidl C, et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1).
doi:10.1038/s41572-020-0189-6
101. Spector N, Pulcheri W, Numi M, Allan SE. C-MOPP / ABV Yields Good Results in a Public Hospital Population with Hodgkin Disease in Brazil. Published online 1992.
102. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of abvd versus stanfordv 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.* 2013;31(6):684-691. doi:10.1200/JCO.2012.43.4803
103. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, et al. Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(32):5390-5396. doi:10.1200/JCO.2009.23.3239
104. G. Ciccone, C. Prastaro, C. Ivaldi RG& PV. Access to hospital care, clinical stage and survival from colorectal cancer according to socio-economic status. *Annals of Oncology.* 2000;11:1201-1204.

105. Quaglia A, Capocaccia R, Micheli A, Carrani E, Vercelli M. A wide difference in cancer survival between middle aged and elderly patients in Europe. *Int J Cancer*. 2007;120(10):2196-2201. doi:10.1002/ijc.22515
106. Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: A review. *Annals of Oncology*. 2006;17(1):5-19. doi:10.1093/annonc/mdj007
107. Rn CRB. Marital status, social support, and loneliness in visually impaired elderly people. *J Adv Nurs*. 1994;19:272-280.
108. Bhurani D, Nair R, Rajappa S, et al. Real-World Outcomes of Hodgkin Lymphoma: A Multi-Centric Registry From India. *Front Oncol*. 2022;11(February):1-9. doi:10.3389/fonc.2021.799948

ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento Esclarecido (TCLE)

Anexo B - Ficha 1

Termo de consentimento livre e esclarecido

Registro Brasileiro Prospectivo de Pacientes com Linfoma de Hodgkin

Você está sendo convidado a participar voluntariamente de um estudo clínico que se chama REGISTRO BRASILEIRO PROSPECTIVO DE PACIENTES COM LINFOMA DE HODGKIN.

Antes de concordar em participar deste estudo, é importante que você leia e compreenda este documento. Ele fala da sua doença, do propósito do estudo e dos procedimentos que serão utilizados. Se você concordar em participar, você receberá uma cópia deste documento, com o nome, assinatura e contatos dos pesquisadores responsáveis.

O Linfoma de Hodgkin é um tumor dos gânglios linfáticos e pode acometer outros órgãos do corpo. Não se sabe a causa da doença.

Nós queremos estudar as características clínicas e do tratamento em vários hospitais do Brasil para avaliar como a doença se comporta e qual a resposta do tratamento no nosso País.

Para participar deste estudo, você terá apenas que concordar, pois todas as informações clínicas e do tratamento já estarão no seu prontuário. Você responderá também a um questionário sobre questões socioeconômicas.

Os médicos que participam do estudo (pesquisadores) farão pessoalmente esta entrevista com você no momento da consulta. Depois, através dos dados do seu prontuário, os pesquisadores acompanharão o seu caso, registrando os tratamentos e o comportamento da doença.

As informações médicas serão confidenciais. Em nenhum momento a sua identificação será divulgada: esta é uma informação sigilosa, restrita aos pesquisadores.

Seus registros médicos originais podem ser revisados pelos pesquisadores e/ou seus representantes e pelos Comitês de Ética de cada hospital com o objetivo de verificar os procedimentos do estudo clínico. Estes registros serão arquivados e analisados em computador, em um banco de dados. Você não precisa participar deste estudo para ser tratado da sua doença. Sua participação é voluntária e restringe-se às respostas ao questionário. Será solicitado um outro consentimento aos voluntários caso seja feito um outro estudo com estes dados cujo objetivo não esteja descrito neste projeto original.

Os resultados do estudo serão divulgados por meio de artigos científicos, e exposição em congressos e seminários na área médica, sempre com sigilo sobre a identificação dos pacientes. Estes resultados estarão disponíveis também aos pacientes participantes, sempre que requisitados à pesquisadora.

Em qualquer etapa do estudo, você poderá ter acesso ao profissional responsável, que pode ser encontrado no HUCFF, 4º andar – Hematologia, telefone: 2562-2460. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), na sala 01D – 46 – 1º andar, telefone: 2562-2480, e-mail: ccp@hucff.ufrj.br.

Consentimento

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo acima citado.

Eu discuti com o(a) Dr.(a) _____ sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta instituição.

Nome do paciente

Assinatura do paciente

Data: ____/____/____

Assinatura do pesquisador

Data: ____/____/____

Preencher abaixo em caso de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Nome do representante legal

Assinatura do representante legal

Data: ____/____/____

Caso o diagnóstico tenha sido feito na sua instituição, escreva o tempo entre a primeira consulta no hospital e o diagnóstico final (em meses)

(0 - 999)

--	--	--

BM0
Número de identificação de biópsia de medula óssea

BM01
Número de identificação de biópsias (incluir pelo menos um site de acometimento)

BM02
Número de identificação de biópsias

BM03
Número de identificação de biópsias

BM04
Peso (Kg)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 . / -

(0 - 250)

--	--	--

ACT04
Altura (cm)

(0 - 250)

--	--	--

ACT05

SOCIOECONÔMICO
CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO SOCIOECONÔMICA 2008
CRITÉRIO BRASIL

	1	2	3	4 ou mais	No Answer
TV a cores	<input type="radio"/>				
Videocassete ou DVD	<input type="radio"/>				
Rádios	<input type="radio"/>				
Banheiros	<input type="radio"/>				
Automóveis	<input type="radio"/>				
Empregada mensalista	<input type="radio"/>				
Máquinas de lavar	<input type="radio"/>				
Geladeira	<input type="radio"/>				
Freezer (ou geladeira duplex)	<input type="radio"/>				

QUALIFICACAO
GRAU DE INSTRUÇÃO

	1	2	3	4	5	No Answer
Alfabeto até 3ª série fundamental	<input type="radio"/>					
4ª série fundamental completo	<input type="radio"/>					
Enino médio completo	<input type="radio"/>					
Superior completo	<input type="radio"/>					
Graduado	<input type="radio"/>					
Graduado em Direito	<input type="radio"/>					
Graduado em Medicina	<input type="radio"/>					
Graduado em Odontologia	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia	<input type="radio"/>					
Graduado em Arquitetura	<input type="radio"/>					
Graduado em Farmácia	<input type="radio"/>					
Graduado em Pedagogia	<input type="radio"/>					
Graduado em Letras	<input type="radio"/>					
Graduado em História	<input type="radio"/>					
Graduado em Geografia	<input type="radio"/>					
Graduado em Ciências Sociais	<input type="radio"/>					
Graduado em Filosofia	<input type="radio"/>					
Graduado em Artes	<input type="radio"/>					
Graduado em Música	<input type="radio"/>					
Graduado em Dança	<input type="radio"/>					
Graduado em Teatro	<input type="radio"/>					
Graduado em Comunicação Social	<input type="radio"/>					
Graduado em Jornalismo	<input type="radio"/>					
Graduado em Direito	<input type="radio"/>					
Graduado em Ciências Jurídicas	<input type="radio"/>					
Graduado em Ciências Econômicas	<input type="radio"/>					
Graduado em Administração	<input type="radio"/>					
Graduado em Ciências Contábeis	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Produção	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Alimentos	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Arquitetura	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Civil	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Mecânica	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Elétrica	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Química	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Física	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Matemática	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Informática	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Sistemas de Informação	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão de Processos	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Produção	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Inovação	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Sustentabilidade	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Segurança	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Saúde	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Energia	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Meio Ambiente	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Infraestrutura	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Logística	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Operações	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Manutenção	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Serviço	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Produto	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Processo	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Sistema	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Ambiente	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Recursos Humanos	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Tecnologia	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Infraestrutura	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Logística	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Operações	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Manutenção	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Serviço	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Produto	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Processo	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Sistema	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Ambiente	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Recursos Humanos	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Tecnologia	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Infraestrutura	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Logística	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Operações	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Manutenção	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Serviço	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Produto	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Processo	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Sistema	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Ambiente	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Recursos Humanos	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Tecnologia	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Infraestrutura	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Logística	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Operações	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Manutenção	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Serviço	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Produto	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Processo	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Sistema	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Ambiente	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Recursos Humanos	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Tecnologia	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Infraestrutura	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Logística	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Operações	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Manutenção	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Serviço	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Produto	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Processo	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Sistema	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Ambiente	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Recursos Humanos	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Tecnologia	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Infraestrutura	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Logística	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Operações	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Manutenção	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Serviço	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Produto	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Processo	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Sistema	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Ambiente	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Recursos Humanos	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Tecnologia	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Infraestrutura	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Logística	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Operações	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Manutenção	<input type="radio"/>					
Graduado em Engenharia de Gestão da Qualidade de Serviço	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			

APRESENTAÇÃO INICIAL DA DOENÇA

	Sim -	Não -	Não avaliado
Gânglios	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Perda de peso	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Febre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sudorese noturna	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sintomas B	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Prurido	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dispnéia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cervical D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cervical E	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Supraclavicular D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Supraclavicular E	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Axilar D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Axilar E	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Inguinal D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Inguinal E	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mediastino	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Derrame pleural	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Retroperitoneais	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Baço	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fígado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ossos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SNC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Page6

AMENORRÉIAS

Outros sítios de apresentação

SITIOS NODAIS

Número de sítios nodais

(0 - 10)

--	--

SITIOS EXTRANODAIS

Número de sítios extranodais

(0 - 10)

--	--

PERFORMANCE

Performance Status Escala - ECOG

- Assintomático
- Sintomático, mas ativo
- Sintomático, < 50% tempo acamado
- Sintomático, > 50% acamado
- Restrito ao leito

EXAMES

EXAMES DE ESTADIAMENTO

- | | |
|-------------------------------|-----------------------|
| Sim realizado- | Não realizado - |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Radiografia de tórax | <input type="radio"/> |
| Tomografia de tórax | <input type="radio"/> |
| Tomografia abdome/pelve | <input type="radio"/> |
| PET | <input type="radio"/> |
| Ultrassonografia abdome total | <input type="radio"/> |

ESTRUC

Presença de Grande Massa

- | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|
| Não | Sim | No Answer |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Grande Massa Mediastinal ? (>10 cm ou >1/3 diam tórax) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Presença de qualquer grande massa? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

HIV

Sorologia Positiva para HIV?

- Sim
- Não
- No Answer

MO

Medula óssea infiltrada?

- Não
- Sim
- Não realizada por decisão médica

- Não realizada por dificuldade no procedimento
- Não realizada por falta de material
- No Answer

OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|----------------------------|
| | Sim - | Não - | Não avaliado/Não realizado |
| Outra neoplasia presente ou no passado? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| História familiar de linfoma? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Ecocardiograma pré- quimioterapia anormal? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

HISTOPATOLÓGICO

- Linfoma de Hodgkin clássico, Esclerose nodular
- Linfoma de Hodgkin clássico, Esclerose nodular grau I
- Linfoma de Hodgkin clássico, Rico em linfócitos
- Linfoma de Hodgkin clássico, Celularidade Mista
- Linfoma de Hodgkin, Depleção linfocítica
- Linfoma de Hodgkin, Predomínio linfocitário nodular
- Linfoma de Hodgkin clássico, sem especificação
- Linfoma de Hodgkin, Indistinguível

IMUNO-HISTOQUÍMICA

	Negativo -	Positivo -	Não realizado
CD30	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CD15	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CD45	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CD20	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ALK	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CD3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EMA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Hemoglobina (g/dL)

(0 - 20.9)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Leucócitos (/mm3)

(0 - 999999)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Linfócitos (%)

(0 - 99)

--	--	--	--	--	--

Linfócitos (/mm3)

(0 - 99999)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Velocidade de Hemossedimentação

(0 - 255)

--	--	--	--	--	--

Plaquetas (/mm3)

(0 - 99999999)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Albumina (g/dL)

(0 - 10)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Estádio de Ann Arbor

- IA
- IB
- IIA
- IIB
- IIIA
- IIIB
- IVA
- IVB
- Não sabe

PAGE

INFORMAÇÕES SOBRE O PRIMEIRO TRATAMENTO

NUMERO

Número de Identificação do centro:

 (0-99)

NUMERODOCENTRO

Número do paciente (xxxxyy, xx=centro, yyyy = número sequencial no centro)

 (1-999999)

NOME/PACIENTE

Nome do paciente: (colocar somente as iniciais)

PACID

ACERD

Distância entre a residência atual do paciente e o hospital:

- Até 20 Km
 20-40 Km
 40-60 Km
 60-80 Km
 Mais de 80 Km
 Não se aplica/desconhece
 No Answer

ACERD2

Tempo médio que o paciente leva para chegar ao hospital:

- até 1 hora
 1h-2h
 2h-3h
 > 3h
 desconhece/não se aplica
 No Answer

<http://registroh.luccf.ufjf.br/spssnm/InterviewBuilder/printpreview.aspx>

2/2/2011

PAGE

ACERD3

Em caso de urgência, há alguma pessoa que possa levá-lo rapidamente ao hospital?

- Sim
 Não
 Não sabe/ não se aplica
 No Answer

ACERD4

O paciente recebeu tratamento?

- SIM
 NÃO

ESQD1

Qual o esquema de quimioterapia utilizado?

- ABVD
 BEACOPP-21 (BEACOPP PADRÃO 4 E BEACOPP ESCALADO 4)
 BEACOPP-21 (BEACOPP ESCALADO 4 E BEACOPP PADRÃO 2)
 BEACOPP-14
 C-MOPP/ABV HÍBRIDO
 STANFORD-V
 BEACOPP PADRÃO
 ABVD 2 E BEACOPP 4
 ABVD 4 E BEACOPP 4
 BEACOPP 2 E ABVD 4
 DHAP
 ESHAP
 ICE
 REGIMES COM GEMTABINA
 REGIMES COM RITUXIMAB
 VINORELBINE
 ESQUEMAS PALATIVOS
 OUTROS PROTOCOLOS
 NENHUMA QUIMIOTERAPIA
 RCHOP

PACID

DIR_LINCO3

<http://registroh.luccf.ufjf.br/spssnm/InterviewBuilder/printpreview.aspx>

2/2/2011

Data do início da quimioterapia (DD/MM/AAAA)

DT_INICIQ

Data do fim da quimioterapia ((DD/MM/AAAA)

NUMCICL

Número de ciclos realizados

(0..12)

TRAT

Fez radioterapia?

- Sim
 Não

MOD2

MOD3

Modalidade da radioterapia

- IRRADIAÇÃO EM CAMPO ENVOLVIDO
 IRRADIAÇÃO EM MANTO
 IRRADIAÇÃO EM Y INVERTIDO
 IRRADIAÇÃO DE GÂNGLIOS LINFÁTICOS ENVOLVIDOS
 IRRADIAÇÃO TOTAL NODAL
 NÃO SE APLICA

DOSERT

Dose da radioterapia (Gy)

(0..50)

DT_INICI

Data do início da radioterapia (DD/MM/AAAA)

DT_FIMT

Data do fim da radioterapia

PAGE3

DT_INICIT

Data do início do tratamento (DD/MM/AAAA). Esta data é referente a data do início da quimioterapia ou radioterapia,

<http://registroh.hucff.ufjf.br/sgsssm/InterviewBuilder/printpreview.aspx>

2/2/2011

o que vier primeiro

DT_FIMT

Data do fim do tratamento (Esta data é referente a data do fim da quimioterapia ou radioterapia, o que vier por último)

RESPOSTA

Defeitos do primeiro tratamento

- REMISSÃO COMPLETA
 REMISSÃO PARCIAL (Redução de 50%)
 DOENÇA ESTÁVEL (não atingiu RC nem RP)
 DOENÇA PROGRESSIVA (novas lesões ou aumento do tamanho das lesões)
 No Answer

EXAMES

EXAMES PARA AVALIAÇÃO DE RESPOSTA (há possibilidade de múltiplas respostas)

- EXAME FÍSICO
 RADIOGRAFIA DE TÓRAX
 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX
 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOME
 ULTRASSONOGRAFIA DE ABDOME
 PET
 BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA
 No Answer

AVALIO

Avaliação do primeiro tratamento (caso o paciente não esteja em remissão completa, assinalar "não avaliado" no item "recida")

- | | | | |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Remissão completa? | <input type="radio"/> Sim | <input type="radio"/> Não | <input type="radio"/> Não avaliado |
| Recida? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Óbito durante o tratamento? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

DT_REMISSO

Data da avaliação da remissão (DD/MM/AAAA)

DT_RECIDA

Data da recida (DD/MM/AAAA)

PAGE6

<http://registroh.hucff.ufjf.br/sgsssm/InterviewBuilder/printpreview.aspx>

2/2/2011

D1_0070
Data do óbito (DD/MM/AAAA)

Causador

Causas do óbito

- DOENÇA PROGRESSIVA
- INFECÇÃO
- DOENÇA E INFECÇÃO
- TOXICIDADE PULMONAR - TRATAMENTO
- TOXICIDADE CARDÍACA - TRATAMENTO
- OUTRA NEOPLASIA
- NÃO RELACIONADO À DOENÇA, NEM AO TRATAMENTO
- NÃO SE APLICA

P06Z7

DOSES TOTAIS POR CICLO (CASO O PACIENTE TENHA RECEBIDO ABVD OU BEACOPP)

PRIMEIRO CICLO

A04A01

Adriblastina (mg)

(0 - 200)

--	--	--	--

R10A01

Bleomicina (mg)

(0 - 50)

--	--	--	--

V04A01

Vinblastina (mg)

(0 - 30)

--	--	--	--

D4CAB01

Dacarbazina (mg)

(0 - 2000)

--	--	--	--	--

C1C0F01

Ciclofosfamida (mg)

(0 - 3500)

--	--	--	--	--

E70W001

Etoposide (mg)

(0 - 2000)

--	--	--	--	--

P0CAB01

Procarbazina (mg)

(0 - 2000)

--	--	--	--	--

V1NCB01

Vincristina (mg)

(0 - 7)

--	--	--	--	--

P0R0A01

Prednisona (mg)

(0 - 1500)

--	--	--	--	--

A1RAB01

Em caso de atraso para iniciar o ciclo, informe o número de dias

(0 - 45)

--	--	--	--

C0MPL01

COMPLICAÇÕES E USO DE FATORES DE CRESCIMENTO NO PRIMEIRO CICLO

- | | Não | Sim | Não avaliado |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Usou G-CSF neste ciclo? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Alguma droga suspensa? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Infecção grave neste ciclo? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Neutropenia febril? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Toxicidade pulmonar? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Toxicidade cardíaca? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Paquí8

SEGUNDO CICLO

ADM102
Adriblastina (mg)

(0 - 200)

Bleo02
Bleomicina (mg)

(0 - 50)

VEL02
Vinblastina (mg)

(0 - 30)

DAC002
Dacarbazina (mg)

(0 - 2000)

CIC002
Ciclofosfamida (mg)

(0 - 3500)

ETOP02
Etoposide (mg)

(0 - 2000)

PRO002
Procarbazina (mg)

(0 - 2000)

VINC02
Vincristina (mg)

(0 - 7)

PRED02
Prednisona (mg)

(0 - 1500)

ATA002
Em caso de atraso para iniciar o ciclo, informe o número de dias

(0 - 45)

COMPLICAÇÕES E USO DE FATORES DE CRESCIMENTO NO SEGUNDO CICLO

- | | Não | Sim | Não avaliado |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Usou G-CSF neste ciclo? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Alguma droga suspensa? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Infecção grave neste ciclo? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Neutropenia febril? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Toxicidade pulmonar? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Toxicidade cardíaca?

País9

TERCEIRO CICLO

Adriblastina (mg)

(0 - 200)

Bleomicina (mg)

(0 - 50)

Vinblastina (mg)

(0 - 30)

Dacarbazina (mg)

(0 - 2000)

Ciclofosfamida (mg)

(0 - 3500)

Etoposide (mg)

(0 - 2000)

Procabazina (mg)

(0 - 2000)

Vincristina (mg)

(0 - 7)

Prednisona (mg)

(0 - 1500)

Em caso de atraso para iniciar o ciclo, informe o número de dias

(0 - 45)

COMPLICAÇÕES E USO DE FATORES DE CRESCIMENTO NO TERCEIRO CICLO

- Usou G-CSF neste ciclo? Não Sim Não avaliado
- Alguma droga suspensa?
- Infecção grave neste ciclo?
- Neutropenia febril?
- Toxicidade pulmonar?
- Toxicidade cardíaca?

QUARTO CICLO

Adriblastina (mg)
 (0 - 2000)

Bleomicina (mg)
 (0 - 50)

Vinblastina (mg)
 (0 - 30)

Dacarbazina (mg)
 (0 - 2000)

Ciclofosfamida (mg)
 (0 - 3500)

Etoposide
 (0 - 2000)

Procarbazona (mg)
 (0 - 2000)

Vincristina (mg)

(0 - 7)

Prednisona (mg)
 (0 - 1500)

Em caso de atraso para iniciar o ciclo, informe o número de dias
 (0 - 45)

COMPLICAÇÕES E USO DE FATORES DE CRESCIMENTO NO QUARTO CICLO

Usou G-CSF neste ciclo? Não Sim Não avaliado

Alguma droga suspensa?

Infecção grave neste ciclo?

Neutropenia febril?

Toxicidade pulmonar?

Toxicidade cardíaca?

QUINTO CICLO

Adriblastina (mg)
 (0 - 2000)

Bleomicina (mg)
 (0 - 50)

VELOS

Vinblastina (mg)

(0 - 30)

DACKEROS

Dacarbazina (mg)

(0 - 2000)

CICLOFOS

Ciclofosfamida (mg)

(0 - 3500)

ETOPOSID

Etoposide (mg)

(0 - 2000)

PROCARBAZ

Procarbazina (mg)

(0 - 2000)

VINCERIS

Vincristina (mg)

(0 - 7)

PREDNIS

Prednisona (mg)

(0 - 1500)

ATRAZOS

Em caso de atraso para iniciar o ciclo, informe o número de dias

(0 - 45)

COMPLICAC

COMPLICAÇÕES E USO DE FATORES DE CRESCIMENTO NO QUINTO CICLO

- | | Não | Sim | Não avaliado |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Usou G-CSF neste ciclo? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Alguma droga suspensa? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Intecção grave neste ciclo? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Neutropenia febril? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Toxicidade pulmonar? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Toxicidade cardíaca? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

PAGE 12

SEXTO CICLO

ADRIABLAST

Adriablastina (mg)

(0 - 200)

BLEOMICINA

Bleomicina (mg)

(0 - 50)

VINBLASTINA

Vinblastina (mg)

(0 - 30)

DACKEROS

Dacarbazina (mg)

(0 - 2000)

Ciclofosfamida (mg)

(0 - 3500)

Etoposíde (mg)

(0 - 2000)

Procabazina (mg)

(0 - 2000)

Vincristina (mg)

(0 - 7)

Prednisona (mg)

(0 - 1500)

Atencão
Em caso de atraso para iniciar o ciclo, informe o número de dias

(0 - 45)

COMPLICAÇÕES E USO DE FATORES DE CRESCIMENTO NO

SEXTO CICLO

- | | Não | Sim | Não avaliado |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Usou G-CSF neste ciclo? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Alguma droga suspensa? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Infecção grave neste ciclo? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Neutropenia febril? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Toxicidade pulmonar? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Toxicidade cardíaca? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

SÉTIMO CICLO

Adriblastina (mg)

(0 - 200)

Bleomicina (mg)

(0 - 50)

Velban (mg)

(0 - 30)

Dacarbazina (mg)

(0 - 2000)

Ciclofosfamida (mg)

(0 - 3500)

ETOP07
Etoposide (mg)

(0 - 2000)

PROCAR07
Procarbazina (mg)

(0 - 2000)

VINC07
Vincristina (mg)

(0 - 7)

PRED07
Prednisona (mg)

(0 - 1500)

ATRAS07
Em caso de atraso para iniciar o ciclo, informe o número de dias

(0 - 45)

COMPLICAÇÕES E USO DE FATORES DE CRESCIMENTO NO SETIMO CICLO

- | | Não | Sim | Não avaliado | No Answer |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Usou G-CSF neste ciclo? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Alguma droga suspensa? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Infecção grave neste ciclo? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Neutropenia febril? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

- Toxicidade pulmonar?
- Toxicidade cardíaca?

OTAVO CICLO

ANAD08
Adriablastina (mg)

(0 - 200)

BLEO08
Bleomicina (mg)

(0 - 50)

VINBL08
Vinblastina (mg)

(0 - 30)

DACAR08
Dacarbazina (mg)

(0 - 2000)

CICLO08
Ciclofosfamida (mg)

(0 - 3500)

ETOP08
Etoposide (mg)

(0 - 2000)

Anexo D - Ficha 3

Página 1 de 8	Página 2 de 8
<p align="center">FICHA 3- ATUALIZAÇÃO INICIAL DE FOLLOW-UP</p> <p align="center">INFORMAÇÕES APÓS O PRIMEIRO TRATAMENTO</p> <p>CENTROV NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO DO CENTRO (0 - 99) <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>NUMEROOPALCENTV Número do paciente (xxyyyy, xx=centro, yyyy=número sequencial no centro) (0 - 99999) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>NOMEOPALCENTV Nome do paciente (colocar somente as iniciais) _____ _____ _____</p> <p>FALHATD1 O paciente apresentou falha ao primeiro tratamento (falha = não-remissão ou recaída)? <input type="radio"/> sim <input type="radio"/> não</p> <p>FALHAFOS A falha ao primeiro tratamento foi por: <input type="radio"/> Remissão parcial (redução de 50%) <input type="radio"/> Doença estável (não atingiu RC nem RP) <input type="radio"/> Recaída <input type="radio"/> Doença Progressiva (novas lesões ou aumento das lesões iniciais)</p>	<p align="center">DATA DA FALHA</p> <p>DATAFAL DIA (1 - 31) <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>MESFAL Mês (1 - 12) <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>ANOFAL ANO (aaaa) (2008 - 2020) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>STAGFALMA Estádio da doença no momento da Falha <input type="radio"/> IA <input type="radio"/> IB <input type="radio"/> IIA <input type="radio"/> IIB <input type="radio"/> IIIA <input type="radio"/> IIIB <input type="radio"/> IVA <input type="radio"/> IVB <input type="radio"/> não avaliado</p> <p>HEMOGL2 Valor da hemoglobina no momento da falha (0 - 300) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>CONEXTA Qual foi a abordagem terapêutica adotada para a falha ao</p>
<p>http://registrolh.hucff.ufjf.br/spssmr/InterviewBuilder/printpreview.aspx 26/4/2013</p>	<p>http://registrolh.hucff.ufjf.br/spssmr/InterviewBuilder/printpreview.aspx 26/4/2013</p>

Página 3 de 8	Página 4 de 8
<p>primeiro tratamento? <input type="radio"/> Programado tratamento com QUIMIOTERAPIA EM ALTAS DOSES e transplante autólogo com células tronco-hematopoéticas (TACTH) <input type="radio"/> Radioterapia <input type="radio"/> Regimes paliativos <input type="radio"/> Protocolos de pesquisa <input type="radio"/> Encaminhado para transplante alogênico de células tronco hematopoéticas</p> <p>ESQPALIATIVO Qual foi o regime paliativo utilizado? _____ _____ _____</p> <p>PROTRESQ Qual foi o protocolo de pesquisa? _____ _____ _____</p> <p>RESGATE Qual foi o protocolo de resgate pré-transplante? <input type="radio"/> ICE <input type="radio"/> DHAP <input type="radio"/> ESHAP <input type="radio"/> GVD <input type="radio"/> GDP <input type="radio"/> IGEV <input type="radio"/> GEMOX <input type="radio"/> DEXA-BEAM <input type="radio"/> MINI-BEAM <input type="radio"/> BEACOPP <input type="radio"/> OUTROS <input type="radio"/> No Answer</p>	<p align="center">DATA DO INICIO DO RESGATE</p> <p>DATAINRESG DIA (1 - 31) <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>MESINRESG MÊS (1 - 12) <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>ANONINRESG ANO (aaaa) (2008 - 2020) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>DATAFIM DO RESGATE</p> <p>DATAFINRESG DIA (1 - 31) <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>MESFINRESG MÊS (1 - 12) <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>ANOFINRESG ANO (aaaa) (2008 - 2020)</p>
<p>http://registrolh.hucff.ufjf.br/spssmr/InterviewBuilder/printpreview.aspx 26/4/2013</p>	<p>http://registrolh.hucff.ufjf.br/spssmr/InterviewBuilder/printpreview.aspx 26/4/2013</p>

Página 5 de 8	Página 6 de 8
<p> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> </p> <p>PAGE1#3</p> <p>MANUELA#260</p> <p>número de ciclos de quimioterapia</p> <p>(0 - 12)</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>AVALI#PRE#NO</p> <p>Avaliação da doença após a quimioterapia de resgate pré-TMO autólogo</p> <p><input type="radio"/> sim</p> <p><input type="radio"/> remissão completa</p> <p><input type="radio"/> remissão completa não-confirmada (>75% de redução)</p> <p><input type="radio"/> remissão parcial (redução de 50%)</p> <p><input type="radio"/> doença estável (nem RC nem RP)</p> <p><input type="radio"/> doença progressiva</p> <p><input type="radio"/> não-avaliado</p> <p><input type="radio"/> óbito</p> <p>RECE#PRE#NO</p> <p>Paciente realizou TMO autólogo como planejado?</p> <p><input type="radio"/> sim</p> <p><input type="radio"/> não, excluído do TMO autólogo por doença progressiva</p> <p><input type="radio"/> não, excluído do TMO autólogo por co-morbidades ou exames alterados pré-TMO</p> <p><input type="radio"/> não realizou por outros motivos</p> <p>PAGE1#4</p> <p>DATA DO TRANSPLANTE AUTÓLOGO</p> <p>DI#ATH#NO</p> <p>DIA</p> <p>(1 - 31)</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>ME#ST#NO</p> <p>MES</p> <p>(1 - 12)</p> <p>http://registrolh.lucff.ufjf.br/spssmr/InterviewBuilder/printpreview.aspx 26/4/2013</p>	<p> <input type="text"/> <input type="text"/> </p> <p>ANO#TH#NO</p> <p>ANO (aaaa)</p> <p>(2008 - 2020)</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>PAGE1#8</p> <p>CONDIC#ON#AR</p> <p>Qual foi o regime de condicionamento para o TMO autólogo?</p> <p><input type="radio"/> CBV</p> <p><input type="radio"/> BEAM</p> <p><input type="radio"/> BEAC</p> <p><input type="radio"/> CBVP</p> <p><input type="radio"/> outros</p> <p>AVALI#POS</p> <p>Avaliação da doença após o TMO autólogo</p> <p><input type="radio"/> remissão completa</p> <p><input type="radio"/> remissão completa não-confirmada (>75% de redução)</p> <p><input type="radio"/> remissão parcial (redução de 50%)</p> <p><input type="radio"/> doença estável (nem RC nem RP)</p> <p><input type="radio"/> doença progressiva</p> <p><input type="radio"/> óbito</p> <p>PAGE1#9</p> <p>DATA DE AVALIAÇÃO APÓS TMO</p> <p>DI#A#VAL#TH#NO</p> <p>DIA</p> <p>(1 - 31)</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>ME#SA#VAL#TH#NO</p> <p>MES</p> <p>(1 - 12)</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>http://registrolh.lucff.ufjf.br/spssmr/InterviewBuilder/printpreview.aspx 26/4/2013</p>

Página 7 de 8	Página 8 de 8
<p>ANO#VAL#TH#NO</p> <p>ANO (aaaa)</p> <p>(2008 - 2020)</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>SIT#U#NA#2</p> <p>Situação atual do paciente</p> <p><input type="radio"/> Vivo em remissão</p> <p><input type="radio"/> Vivo com doença</p> <p><input type="radio"/> óbito</p> <p><input type="radio"/> óbito sem evidência de doença</p> <p><input type="radio"/> abandono</p> <p>CAUS#O#B#TO</p> <p>Causas do óbito</p> <p><input type="radio"/> linfoma de Hodgkin</p> <p><input type="radio"/> infecção</p> <p><input type="radio"/> doença e infecção</p> <p><input type="radio"/> toxicidade relacionada ao tratamento</p> <p><input type="radio"/> outra neoplasia</p> <p><input type="radio"/> não-relacionada a doença</p> <p><input type="radio"/> outros</p> <p><input type="radio"/> No Answer</p> <p>PAGE1#10</p> <p>DATA DA ÚLTIMA CONSULTA OU ÓBITO</p> <p>DI#A#ULT#MA</p> <p>DIA</p> <p>(1 - 31)</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>ME#S#ULT#MA</p> <p>MES</p> <p>(1 - 12)</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>ANO#ULT#MA</p> <p>http://registrolh.lucff.ufjf.br/spssmr/InterviewBuilder/printpreview.aspx 26/4/2013</p>	<p>ANO (aaaa)</p> <p>(2008 - 2020)</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>http://registrolh.lucff.ufjf.br/spssmr/InterviewBuilder/printpreview.aspx 26/4/2013</p>

Anexo E – Artigo em formato de submissão: “ Treatment patterns and outcomes for Hodgkin Lymphoma patients aged 60 and older: a report from the Brazilian Prospective Hodgkin lymphoma Registry”

Title: Treatment patterns and outcomes for Hodgkin Lymphoma patients aged 60 and older: a report from the Brazilian Prospective Hodgkin lymphoma Registry

Running head: Older patients from Brazilian Hodgkin Lymphoma Registry

Lilian Goveia,¹ Nelson Castro,² Carmino de Souza,³ Carolina Colaço Villarim,⁴ Fabiola Traina,⁵ Carlos Sergio Chiattonne,⁶ Monica Praxedes,⁷ Cristiana Solza,⁸ Leila Perobelli,⁹ Otavio Baiocchi,¹⁰ Rafael Gaiolla,¹¹ Carla Boquimpani,¹² Valeria Buccheri,¹³ Caroline Bonamin Sola,¹⁴ Roberta Oliveira de Paula e Silva,¹⁵ Ana Carolina Ribas,¹⁶ Giovana Steffenello,¹⁷ Katia Pagnano,³ Andrea Soares,⁸ Samuel Souza Medina,³ Talita Silveira,⁶ Karin Zattar Cecyn,⁹ Leonardo Carvalho Palma,⁵ Mariana de Oliveira Marques,¹⁰ Nelson Spector,¹ Irene Biasoli¹

1-School of Medicine, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro

2-Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, São Paulo

3- Hematology and Hemotherapy Center, University of Campinas, Sao Paulo

4-Liga Norte Rio Grandense contra o Câncer, Rio Grande do Norte

5-Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

6-São Paulo Santa Casa Medical School, São Paulo, Brazil

7-Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro

8-Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro

9-Hospital Brigadeiro, São Paulo

10-UNIFESP, São Paulo

11-UNESP, Botucatu, São Paulo

12-HEMORIO, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

13-Instituto do Câncer do Estado de São Paulo/Hospital das Clinicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo

14-Universidade Federal do Paraná, Paraná

15-Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais

16-CEPON, Santa Catarina

17-Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina

Abstract word count: 300, Manuscript word count: 2675, Keywords: Hodgkin lymphoma, elderly, Socioeconomic status, Outcomes, Registry, Brazil

Funding: This study was supported by research grants from FAPERJ (Rio de Janeiro State Agency for Research Support grant # E-26/102.977/2012), CNPQ (grant # 440567/2014-9), Takeda, and Novartis.

Corresponding Author: Irene Biasoli, MD, School of Medicine, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rua Prof Paulo Rocco 255- Cidade Universitária
Rio de Janeiro- Brazil- Zip code 21914-913 -Email: irene.biasoli@gmail.com

Abstract

The treatment of older patients with Hodgkin lymphoma (HL) remains a challenge. We sought to identify the treatment patterns and outcomes in older HL patients included in the Brazilian HL registry. A total of 136 patients with HIV-negative classical HL, aged ≥ 60 years, diagnosed between 2009 and 2018, were analyzed. The median age was 66 years old (60-90), 72% had advanced disease, 62% had a high IPS, and 49% had a nodular sclerosis subtype. Median follow-up was 64 months for patients alive. ABVD was the front-line treatment in 96% of patients. Twenty-one patients (15%) died during front-line treatment. In 18 (86%) patients, the cause of death was infection or treatment complications. The 5-year PFS and 5-year OS rates were 55% and 59%, respectively. The 5-year PFS rates for localized and advanced disease were 72% and 47%, respectively ($p=0.013$). The 5-year OS rates in localized and advanced disease were 81% and 51% ($p=0.013$). Lung toxicity developed in 11% of the patients treated with ABVD. Bleomycin was administered for > 2 cycles in 65% of patients. Compared with 2009-2014, there was a decrease in the use of bleomycin for > 2 cycles in 2015-2018 (88% \times 45%, $p<0.0001$). The impact of socioeconomic status (SES) on outcomes was studied in patients treated with ABVD. The 5-year PFS for higher and lower SES were 71% and 46% ($p = .005$), and the 5-year OS rates were 72% and 55% ($p =0.027$), respectively. After adjusting for potential confounders, lower SES remained independently associated with poorer survival (HR 2.22 [1.14-4.31] for OS and HR 2.84 [1.48-5.45] for PFS). Treatment outcomes were inferior to those observed in developed countries. These inferior outcomes were due to an excess of deaths during front-line treatment and the excessive use of bleomycin. SES was an independent factor for shorter survival.

1- Introduction

Classical Hodgkin lymphoma (HL) is a malignancy of the lymphatic system that commonly affects young adults, but has a second incidence peak in the eighth decade of life.¹⁻³ According to populational studies in developed countries, the proportion of older HL patients is approximately 20-25%.⁴⁻⁶ The current rapid aging of the world population, a rise in the proportion of older HL patients is anticipated.⁷

HL in older patients presents more often with B symptoms and advanced disease than in younger patients.^{2,8} Over the past decades, outcomes for HL patients have improved considerably, but older patients have not benefited as much from these advances. This lack of improvement has been attributed to diverse factors, including the more aggressive disease presentation, presence of comorbidities, treatment-related toxicities, mortality, and the underrepresentation of older patients in clinical trials.^{2,8}

Data about HL in developing countries are scarce.^{9,10} The present study aimed to analyze treatment patterns and outcomes in older patients with HL included in the Brazilian Prospective Hodgkin Lymphoma Registry.

2- Patients and methods

2.1 Patients' characteristics

The Brazilian Prospective Hodgkin Lymphoma Registry (NCT02589548) is an observational, prospective web-based cohort study. The Registry includes complete clinical, treatment, and outcome data. All records are reviewed centrally and checked for data coherence and completeness. The ethics committees of the participating institutions approved the study, and all patients provided informed consent. Details about the Registry have been published.^{9,11} At the moment of the present analysis, there were 17 participating institutions. Most are public university hospitals, and all patients are treated within the Brazilian public health system, which provides free universal access. From January 2009 to December 2018, 1507 patients with HL were included in the database. Among them, 154 (10%) were aged 60 years or older. Eight patients with

lymphocyte-predominant HL and 5 with positive HIV serology results were excluded. Five of the remaining 141 patients were not included in the outcome analysis for the following reasons: 3 did not receive any treatment because the diagnosis was established after they died, and 2 received palliative treatments. Therefore, 136 older patients with classical HL and negative HIV serology were included in this analysis.

2.2 Relative dose intensity of treatment

To calculate relative dose intensity (RDI), additional retrospective data were collected for older patients treated with ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine). The RDI was calculated for each drug of ABVD, except for bleomycin. An average RDI was calculated based on the Hryniuk model.¹² A cut-off of 0.65 was used to evaluate the impact of RDI on outcomes.¹³ All treatment decisions were made at the physicians' discretion, according to each institution's clinical practice.

2.3 Socioeconomic characteristics

Socioeconomic status (SES) stratification was performed using an asset/education-based household index called the "Criteria for Economic Classification," widely used in publicity and political polls in Brazil.¹⁴ Each patient answered a questionnaire with items that indicated the educational level of the household's head and the ownership of household goods. It is a point system with established weights: according to the total number of points, patients are placed in a socioeconomic status category (A1, A2, B1, B2, C1, C2, D, E). For this study's analysis, the categories were merged into two groups: higher SES group (categories A1 to C1) and lower SES group (categories C2, D, and E). Other socioeconomic data such as distance from the patient's home to the institution, social support, and the patient's educational level were also recorded.

2.4 Outcome definitions

Response to treatment was defined according to the 1999 international criteria.¹⁵ Imaging evaluation was based only on computed tomography (CT) scans because positron emission tomography (PET-CT) scans are still unavailable for many patients in

Brazil; only 60% of all patients in the Registry have been evaluated with an end-of-treatment PET-CT scan. Progression was defined as relapse, failure to achieve complete remission (CR), or unconfirmed CR. Death during treatment was defined as any death that occurred from the onset of the first treatment until 30 days after its end. Overall survival (OS) was calculated from the date of diagnosis to the date of death or the last contact. Progression-free survival (PFS) was calculated from the date of diagnosis to the date of progression, death, or last contact. All patients were included at the date of diagnosis, which was the start of follow-up. Patients were followed until death or last contact.

The mortality rate during treatment was defined as the proportion of patients who died of any cause during or up to 30 days after front-line treatment.

2.5 Statistical Analysis

Standard descriptive analyses were carried out. For crude association analysis, the chi-square or Fisher's exact test (two-sided) were used for categorical data, and the Mann-Whitney test was used for continuous data. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test.

The impact of SES on OS and PFS was evaluated in patients who received ABVD as front-line treatment. Cox regression analyses were used to assess the possible effects of SES on OS and PFS, controlling for a set of well-established prognostic factors that could potentially be associated with SES. The covariates included in the model were: performance status (ECOG scale 0–1 or ≥ 2), IPS score (low-risk or high-risk), GHSG risk group classification (non-advanced or advanced), the time elapsed from the beginning of symptoms to diagnosis (≤ 4 or > 4 months) and histopathology (nodular sclerosis or non-nodular sclerosis).

The results of the multivariate analyses were presented as hazard ratio (HR) of death or progression according to SES categories, with respective 95% confidence intervals (CI). The SPSS software (Chicago, IL, USA) was used for data analysis.

3- Results

The median age of the patients was 66 (60-90) years. Forty-one patients (30%) were aged 70 years or older, and eight (6%) were 80 years or older. The median time from the onset of symptoms to diagnosis was 6 (0-60) months. Patients' features at diagnosis are shown in Table 1.

3.1 Treatment characteristics and chemotherapy delivery

ABVD was the front-line treatment in 131 (96%) patients. The remaining 5 patients were treated with the following regimens: 2 with gemcitabine-containing regimens, 1 with escalated BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) plus ABVD, 1 with DHAP (dexamethasone cytarabine cisplatin) and 1 with another regimen.

Among patients treated with ABVD, those with limited disease received a median of 3.5 (2-4) cycles, those with intermediate disease received a median of 4 (2-4) cycles, and patients with advanced disease received a median of 6 (4-6) cycles. Sixty-five percent of the patients used bleomycin for more than two cycles and 44% for more than four cycles. Compared with the years 2009-2014, there was a decrease in the use of bleomycin for more than 2 cycles in 2015-2018 (88% x 45%, $p < 0.0001$).

The median time from diagnosis to the beginning of treatment was 29 (0-449) days. Most patients (104/131, 79%) received treatment within two months of diagnosis. The median duration of each cycle of ABVD was 28 days, and the median duration of ABVD treatment for advanced disease was 5.5 months.

Relative dose intensity was analyzed in 117 patients; 5 were excluded because they received ≤ 1 complete cycle, and 9 had missing data regarding doses and dates. The median RDI was 0.84 (0.31-1.15). For limited and advanced stages, RDI was 0.89 (0.48-1.02) and 0.83 (0.31-1.15), respectively. For patients < 70 years old and ≥ 70 years old, RDI was 0.85 and 0.80 ($p = 0.16$), respectively. Only 13 (10%) patients had an RDI ≤ 0.65 .

Only 21 (16%) patients received radiation therapy added to ABVD, accounting for 57% of patients in limited, 37% in intermediate, and 6% in advanced risk groups. The median doses of RT administered in the latter three risk groups were 33, 30, and 36 Gy, respectively. The median time from the end of chemotherapy to the beginning of RT was 1.6 (0.33-5.91) months.

3.2 Toxicities of chemotherapy

Lung toxicity developed in 11% (14/128) of patients treated with ABVD. The proportion was 15% (13/84) in patients given bleomycin for more than 2 cycles but only 2% (1/44) in those given bleomycin for 0-2 cycles ($p = 0.033$). The mortality rate during treatment was 36% (5/14) in patients who developed lung toxicity compared to 10% (12/114 patients) in those who did not develop lung toxicity ($p=0.022$).

Moreover, 5% of patients presented with cardiac toxicity, and 12% of patients were admitted with febrile neutropenia. Seven patients were admitted with febrile neutropenia during the first ABVD cycle. Seventy patients (53%) used G-CSF in at least one cycle and 33 (25%) used it during all cycles.

3.3 Response assessment and outcomes

Among 115 patients evaluated after completing front-line treatment, a complete response was achieved in 76% of the patients (87/115), unconfirmed CR in 5% (6/115), and partial response in 5% (6/115). One patient had stable disease, and 13% (15/115) had progressive disease. PET-CT was used for response assessment in 65 (48%) patients.

Median follow-up was 45 (0-144) months for all patients and 64 (14-144) months for patients alive. The overall 5-year PFS and 5-year OS were 55% and 59%, respectively. Survival rates were lower in older patients than in younger patients (<60 years old) in the Brazilian Registry, and patients aged 70 years or older had shorter survival than those aged 60–69 years. (Figure 1) The 5-year PFS rates in the localized and advanced

stages were 72% and 47% ($p=0.013$), respectively. (Figure 2A) The 5-year OS rates in localized and advanced stages were 81% and 51% ($p=0.013$), respectively. (Figure 2B) There were 21 (15%) deaths during the front-line treatment. In 18 (86%) patients, the cause of death was infection or treatment complications. Twelve patients (57%) died from infection, 3 (14%) from lung toxicity, 2 (9.5%) from cardiac toxicity, one (5%) from digestive bleeding, and one (5%) without a definite cause, and 2 (9.5%) from LH.

3.4 Socioeconomic status

The impact of socioeconomic status was analyzed in patients treated with ABVD; this information was available in 82% of the patients (108/131). A total of 52 patients (52/108; 39%) were classified as having a lower SES.

When comparing patients with higher and lower SES, no differences were found regarding poor performance status (ECOG > 1: 18% vs. 21%, $p = 0.8$), high-risk IPS (65% vs. 53%, $p = 0.23$) or proportion of advanced stage at diagnosis (71% vs. 71%). In addition, no differences were found in the proportion of patients with a time to diagnosis > 4 months (60% vs. 73%, $p=0.22$).

A lower SES was associated with shorter PFS and OS. The 5-year PFS rates for higher and lower SES were 71% and 46% ($p=0.005$), and the 5-year OS rates were 72% and 55% ($p=0.027$), respectively. After adjusting for potential confounders, lower SES remained independently associated with poorer OS (HR 2.22 [1.14-4.31] and poorer PFS (HR 2.84 [1.48-5.45]).

The mortality rate during front-line treatment was 21% in the lower SES group and 9% in the higher SES group ($p = 0.1$). No differences in the mortality rate during front-line treatment were observed regarding other sociodemographic features: it was 10% (7/68) and 18% (8/44, $p=0.26$) for patients residing closest to the hospital (up to 40 km) or not (> 40 km), respectively, and it was 11% (10/91) and 25% (3/12, $p= 0.17$) for patients who spent up to 3 h to arrive at the hospital or more, respectively. Also, 82% (107/129) said that they had someone to help the patient get to the hospital, and

the mortality rate during treatment was not affected by this support (14% vs. 18%, $p=0.741$).

4- Discussion

The present analysis of the Brazilian Prospective Hodgkin Lymphoma Registry's patients diagnosed between 2009 and 2018, with a median follow-up of 5 years, provides a good portrait of older HL patients in Brazil. Treatment outcomes were inferior to those observed in developed countries. These inferior outcomes were due in large part to an excess of deaths during front-line treatment and to excessive use of bleomycin. Socioeconomic factors impacted the patients' outcomes.

The proportion of 10% of older HL patients observed in this study is inferior to data from population-based studies in developed countries, which range from 20% to 25%.⁴⁻⁶ This possibly reflects the age distribution of the general population: people aged 60 or more represent 25% of the population in Europe, but only 14% in Brazil.^{16,17} However, the proportion of older people in Brazil is rapidly rising.¹⁶

The clinical presentation of patients is in keeping with previous studies.¹⁸⁻²⁰ HL in older patients is characterized by unfavorable prognostic features such as B symptoms and advanced stages at diagnosis. A higher frequency of subtypes other than nodular sclerosis and a low frequency of bulky mediastinal involvement are also observed.^{8,21,22} In the present study, 72% presented with advanced disease, 73% had B symptoms, only 7% of patients had bulky mediastinal disease, and 51% presented with subtypes other than nodular sclerosis (28% mixed cellularity).

As expected, ABVD was the prevailing regimen. Some available time measures indicated that ABVD was adequately administered; the median time from diagnosis to the beginning of treatment, the median duration of ABVD cycles, and the median length of treatment were all as expected per protocol. In addition, similar to the RDI observed by the German Hodgkin Study Group (GHSG) in older patients treated in HD10 and HD11, the median RDI was superior to 0.8, indicating adequate timing of cycles and doses.²³

Survival rates in older patients with HL have historically been significantly lower than those in younger patients, as shown in our database.²²⁻²⁵ However, in the present study, treatment outcomes in older patients with HL were even worse than those published in developed countries.^{19,20,25,26} The 5-year PFS was 47% in advanced disease compared to approximately 60% in contemporary results of ABVD.^{19,26} The most plausible reason for this inferior outcome is the high mortality (15%) observed during front-line treatment. In recent studies, the expected mortality rate of ABVD in older patients was approximately 5%.^{19,20,26} Deaths during treatment were mainly due to infection and drug toxicities. The reduced doses and treatment delays may also be contributing factors. However, the observed median RDI of 0.84 is quite satisfactory, and only 10% of patients had an RDI inferior to 0.65, similar to the 8% observed in a study from Sweden.¹³

A major concern with bleomycin treatment in older patients is lung toxicity.^{8,19,27} The German Hodgkin Study Group reported a high risk of severe toxicity of bleomycin in older HL patients receiving more than two cycles of ABVD.²⁸ In the present study, bleomycin use was higher than currently recommended, despite a substantial decrease reported in more recent years. The incidence of lung toxicity was indeed higher in patients who used bleomycin for more than two cycles (15% vs. 2%, $p = 0.033$). The mortality rate during therapy for patients who developed lung toxicity was 36%.

Many studies have documented the impact of SES inequalities on cancer survival, even in high-income countries.²⁹⁻³² In a previous analysis of all patients in the Brazilian Prospective Hodgkin Lymphoma Registry, SES was an independent factor for survival in patients with HL.¹¹ The present study confirmed this finding in older HL patients. However, the potential mechanisms underlying this phenomenon are not entirely understood. Possible mediators included educational level, delayed diagnosis, low adherence to treatment, and comorbidities. Some studies have documented a higher prevalence of comorbidities among lower SES patients.³²⁻³⁵ Unfortunately, the Registry,

developed in 2008, was not planned to determine the underlying mechanisms associated with the impact of SES on treatment outcomes.

The findings in the present study indicate that the treatment of HL in older patients is even more challenging in underdeveloped countries such as Brazil. Some progress might be expected from the proper restraint of bleomycin use and from an increased availability of PET-CT scans for outcome evaluation and PET-adapted strategies. A closer vigilance of patients for neutropenia, infections, and acute toxicities during treatment might prevent many early deaths. Systematic evaluations of preexisting comorbidities and socioeconomic factors are needed and might pave the way for a better understanding and better clinical outcomes in older patients with HL.

6- References

1. Connors JM, Cozen W, Steidl C, et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1).
2. Engert A. Treatment of elderly Hodgkin lymphoma patients. *Hematol Oncol*. 2019;37(S1):92-94.
3. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(5):704-715.
4. Enblad G, Glimelius B, Sundström C. Original article: Treatment outcome in Hodgkin's disease in patients above the age of 60: A population-based study. *Annals of Oncology*. 1991;2(4):297-302.
5. Stark GL, Wood KM, Jack F, Angus B, Proctor SJ, Taylor PR. Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. *Br J Haematol*. 2002;119(2):432-440.
6. Björkholm M, Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, Glimelius I, Dickman PW. Greater attention should be paid to developing therapies for elderly patients with Hodgkin lymphoma—A population-based study from Sweden. *Eur J Haematol*. 2018;101(1):106-114.
7. WHO - World Health Organization -. Ageing and health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health#:~:text=By 2050%2C the world's population,2050 to reach 426 million>.
8. Böll B, Görden H. The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. *Br J Haematol*. 2019;184(1):82-92.
9. Biasoli I, Castro N, Delamain M, et al. Treatment outcomes for Hodgkin lymphoma: First report from the Brazilian Prospective Registry. *Hematol Oncol*. 2018;36(1):189-195.

10. Bhurani D, Nair R, Rajappa S, et al. Real-World Outcomes of Hodgkin Lymphoma: A Multi-Centric Registry From India. *Front Oncol.* 2022;11(February):1-9.
doi:10.3389/fonc.2021.799948
11. Biasoli I, Castro N, Delamain M, et al. Lower socioeconomic status is independently associated with shorter survival in Hodgkin Lymphoma patients—An analysis from the Brazilian Hodgkin Lymphoma Registry. *Int J Cancer.* 2018;142(5):883-890.
12. Hryniuk WM, Goodyear M. The calculation of received dose intensity. *Journal of Clinical Oncology.* 1990;8(12):1935-1937.
13. Landgren O, Algernon C, Axdorph U, et al. Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of chemotherapy in relation to prognosis. *Haematologica.* 2003;88(4):438-444.
14. Critério de Classificação Econômica Brasil 2008. Associação Brasileira de Empresa de Pesquisas. Published 2008. Accessed March 2, 2020. www.abep.org/criterio-brasil
15. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *Journal of Clinical Oncology.* 1999;17(4):1244-1244.
16. Neumann LTV, Albert SM. Aging in Brazil. *Gerontologist.* 2018;58(4):611-617.
17. United Nations -Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects: The 2017 Revision. Published 2017. Accessed February 12, 2023.
<https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-the-2017-revision.html#:~:text=The%20current%20world%20population%20of,Nations%20report%20being%20launched%20today>.
18. Evens A, Helenowski I, Ramsdale E, et al. Multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma (eHL): Outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood.* 2011;118(21):no pagination.

19. Cheng PTM, Villa D, Gerrie AS, et al. The outcome of older adults with classic Hodgkin lymphoma in British Columbia. *Blood Adv.* 2022;6(22):5924-5932.
20. Zallio F, Tamiazzo S, Monagheddu C, et al. Reduced intensity VEPEMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: Results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Br J Haematol.* 2016;172(6):879-888.
21. Proctor SJ, Wilkinson J, Sieniawski M. Hodgkin lymphoma in the elderly: A clinical review of treatment and outcome, past, present and future. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;71(3):222-232.
22. Evens AM, Carter J, Loh KP, David KA. Management of older Hodgkin lymphoma patients. *Hematology.* 2019;2019(1):233-242.
23. Böll B, Görden H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(12):1522-1529.
24. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Ongoing improvement in long-term survival of patients with Hodgkin disease at all ages and recent catch-up of older patients. *Blood.* 2008;111(6):2977-2983.
25. Evens AM, Hong F, Gordon LI, et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: A comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. *Br J Haematol.* 2013;161(1):76-86.
26. Evens AM, Connors JM, Younes A, et al. Older patients (aged ≥ 60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. *Haematologica.* 2021;107(5).
27. Evens AM, Hong F. How Can Outcomes Be Improved for Older Patients With Hodgkin Lymphoma? *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(12):1502-1505.

28. Böll B, Goergen H, Behringer K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: Analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood*. 2016;127(18).
29. Hussain SK, Altieri A, Sundquist J, Hemminki K. Influence of education level on breast cancer risk and survival in Sweden between 1990 and 2004. *Int J Cancer*. 2008;122(1):165-169. d
30. Hussain SK, Lenner P, Sundquist J, Hemminki K. Influence of education level on cancer survival in Sweden. *Annals of Oncology*. 2008;19(1):156-162. doi:10.1093/annonc/mdm413
31. G. Ciccone, C. Prastaro, C. Ivaldi RG& PV. Access to hospital care, clinical stage and survival from colorectal cancer according to socio-economic status. *Annals of Oncology*. 2000;11:1201-1204.
32. Quaglia A, Capocaccia R, Micheli A, Carrani E, Vercelli M. A wide difference in cancer survival between middle aged and elderly patients in Europe. *Int J Cancer*. 2007;120(10):2196-2201.
33. Quaglia A, Lillini R, Mamo C, et al. Socio-economic inequalities: A review of methodological issues and the relationships with cancer survival. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;85(3):266-277.
34. Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: A review. *Annals of Oncology*. 2006;17(1):5-19.
35. Goodwin JS, Hunt WC, Samet JM. Determinants of cancer therapy in elderly patients. *Cancer*. 1993;72(2):594-601.

Table 1. Patients' characteristics at diagnosis

Characteristics	N= 136 (%)
Female sex	66 (49)
PS ECOG \geq 1	29 (21)
Ann Arbor Stage	
IA	6 (4)
IB	3 (2)
IIA	17 (12)
IIB	15 (11)
IIIA	9 (7)
IIIB	39 (29)
IVA	4 (3)
IVB	43 (32)
GHSg classification	
Limited	7 (5)
Intermediate	25 (19)
Advanced	98 (72)
Missing	6 (4)
Bulky mediastinal involvement (>10 cm)	
Yes	9 (7)
No	126 (92)
Missing	1 (1)
Presence of B symptoms	100 (73)
Extranodal involvement	52 (38)
Histopathology	
Nodular sclerosis	67 (49)
Mixed cellularity	38 (28)
Lymphocyte-rich	3 (2)
Lymphocyte-depleted	3 (2)
Classical HL unclassified	25 (19)
IPS	
0-2	50 (37)
>2	84 (62)
Missing	2 (1)

PS: Performance status, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, GHSg: German Hodgkin Study risk group, IPS: International Prognostic Score

Figure 1: A. Overall Survival according to age group: < 60 vs. 60-69 vs. ≥70 years B. Progression-free survival according to age: < 60 vs. 60-69 vs. ≥70 years.

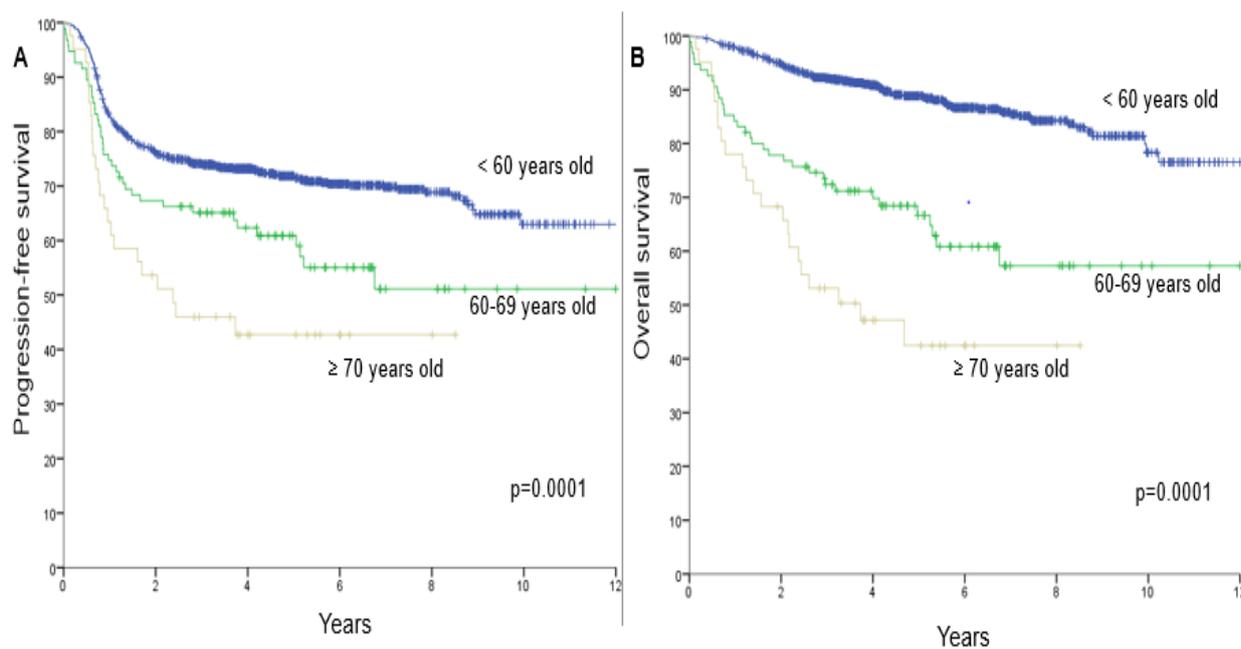


Figure 2: A. 5-year progression free-survival according to GHSG risk group classification. B. 5-year overall survival according to GHSG risk group classification

