

Análise de fatores prognósticos e sobrevida geral de pacientes com Linfoma de Hodgkin infanto-juvenil de um centro de oncologia em Recife (Brasil) no período de 1994 a 2018.

Fatores prognósticos e sobrevida geral no LH infanto-juvenil

Thuanne Beatriz Silva Tenório^{1,2}, Erika Furtado de Azevedo¹, Renata dos Santos Almeida³, Francisco Pedrosa⁴, Norma Lucena-Silva^{1,3*}

1 – Oncologia Pediátrica, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, Brasil.

2 – Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, Brasil.

3 – Laboratório de Imunogenética, Departamento de Imunologia, Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE, Recife, Brasil.

4 – Real Oncopediatria, Real Hospital Português, Recife, Brasil.

***Autor de correspondência:**

Dra. Norma Lucena-Silva (PhD)

Laboratório de Imunogenética / Departamento de Imunologia

Instituto Aggeu Magalhães / Fundação Oswaldo Cruz

Avenida Professor Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária CEP: 50.740-465

Recife, Pernambuco, Brasil

e-mail: norma.lucena@hotmail.com

RESUMO

Proposta: O Linfoma de Hodgkin (LH) infanto-juvenil é uma doença com taxa de cura em torno de 90%. Entretanto, a toxicidade do tratamento pode levar a efeitos tardios com prejuízo na qualidade de vida. A identificação de fatores prognósticos é necessária para desenvolver uma estratificação de risco mais eficiente e tratamento mais direcionado. O objetivo deste trabalho foi identificar fatores prognósticos associados a desfechos desfavoráveis em pacientes com LH infanto-juvenil. **Pacientes e Métodos:** Foi construída uma coorte retrospectiva com busca em prontuário de pacientes com LH (até 18 anos), tratados entre 1994 e 2018 no Hospital IMIP (Recife, Brasil). Características clínico-laboratoriais ao diagnóstico foram descritas e avaliadas quanto à associação com óbito e recaída (análise de curva ROC e teste de Fisher). O método de Kaplan-Meier foi utilizado na análise de sobrevida geral, comparando-se os protocolos HOD-94 e HOD-08 modificado (sem Mecloretamina). Os programas SPSS e GraphPadPrism foram utilizados, considerando significante $P \leq 0,05$. **Resultados:** Foram coletados dados de 153 pacientes cuja média de idade foi 10,6 anos. Sudorese noturna, febre, letargia, aumento de volume abdominal, sintomas B, hepatomegalia, esplenomegalia, estadio avançado, risco desfavorável, níveis de hemoglobina, albumina, desidrogenase lática (DHL) foram associadas ao óbito. O gênero masculino, dor, sintomas B, esplenomegalia, *bulk* mediastinal, histologia celularidade mista, risco desfavorável e níveis de hemoglobina foram associados à recaída. Níveis diminuídos de Albumina e Hemoglobina, e níveis elevados de Velocidade de Sedimentação da Hemoglobina e DHL foram preditores de óbito e recaída. Não houve diferença na sobrevida geral entre os protocolos avaliados. **Conclusão:** Diferentes variáveis foram associadas ao óbito e à recaída, não havendo vantagem no protocolo HOD-08 modificado em relação ao HOD-94 considerando a sobrevida geral.

Palavras-Chave: Doença de Hodgkin, Pediatria, Terapêutica, Prognóstico, Sobrevida.

ABSTRACT

Purpose: Infantile-juvenile Hodgkin's Lymphoma (HL) is a disease with cure rate around 90%. However, treatment toxicity may lead to late effects with impaired quality of life. The identification of prognostic factors is necessary to develop a more efficient risk stratification and more targeted treatment. The objective of this study was to identify prognostic factors associated with unfavorable outcomes in patients with infantile-juvenile HL. **Patients and Methods:** A retrospective cohort of patients with HL (up to 18 years) treated between 1994 and 2018 at the IMIP Hospital (Recife, Brazil) was searched. Clinical-laboratory characteristics at diagnosis were described and evaluated for association with death and relapse (ROC curve analysis and Fisher's test). The Kaplan-Meier method was used in overall survival analysis, comparing the modified HOD-94 and HOD-08 (without Mechlorethamine) protocols. The SPSS and GraphPadPrism programs were used, considering a significant $P \leq 0.05$. **Results:** Data were collected from 153 patients whose mean age was 10.6 years. Nocturnal sweating, fever, lethargy, increased abdominal volume, B symptoms, hepatomegaly, splenomegaly, advanced stage, unfavorable risk, hemoglobin levels, albumin, lactic dehydrogenase (LDH) were associated with death. The male gender, pain, B symptoms, splenomegaly, mediastinal bulk, mixed cellularity histology, unfavorable risk and hemoglobin levels were associated with relapse. Decreased levels of Albumin and Hemoglobin, and elevated levels of Hemoglobin Sedimentation Speed and LDH were predictors of death and relapse. There was no difference in overall survival between the protocols evaluated. **Conclusion:** Different variables were associated with death and relapse, and there was no advantage in the modified HOD-08 protocol compared to HOD-94 considering general survival.

Key-words: Hodgkin Disease, Pediatrics, Therapeutics, Prognosis, Survival.

INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda maior causa de óbito na população infanto-juvenil, atrás apenas das causas externas^{1,2}. Entre os tipos de neoplasias malignas pediátricas, o Linfoma é o terceiro tipo mais comum em países desenvolvidos, e o segundo em países em desenvolvimento, correspondendo no Brasil a cerca de 16,6% dos cânceres pediátricos. Destes, o subtipo Linfoma de Hodgkin (LH) é o mais frequente, representando 8,4% dos tumores pediátricos, com maior prevalência em crianças do sexo masculino³⁻⁵.

Segundo um estudo realizado nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade do LH diminuiu cerca de 75% no período de 1975 a 2006, tendo a sobrevida independente da faixa etária mantida maior que 90% desde 1990⁶. Estes dados são em grande parte devido ao modelo de terapia combinada, utilizada há cerca de 40 anos e que consiste em quimioterapia com múltiplos agentes e radioterapia de campo envolvido⁷.

O primeiro protocolo quimioterápico bem-sucedido para LH avançado foi o MOPP, desenvolvido em meados de 1970, cujo regime consistia na combinação de Meclorothamine, Vincristine, Procarbazine e Prednisona. Apesar de ter apresentado melhor sobrevida, este tratamento estava relacionado à infertilidade masculina, desenvolvimento de leucemias, em grande parte fatais, e toxicidade cardiopulmonar^{8,9}. Em seguida, outro protocolo foi desenvolvido com menor toxicidade, porém ainda considerável, e mesmos índices de cura e sobrevida que o anterior. Tal esquema terapêutico foi denominado ABVD e compreende o uso de Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina e Darcabazina. Ambos os protocolos citados foram utilizados combinados com radioterapia¹⁰.

Considerando que as taxas de sobrevida nesses pacientes são altas, a maior preocupação no LH tem sido relacionada à qualidade de vida após o câncer. Desta forma, as terapêuticas do LH têm sido desenvolvidas e aprimoradas com o objetivo de diminuir a toxicidade e efeitos tardios, mas mantendo altos níveis de cura^{8,10}. Para isso, várias

modificações nos protocolos foram realizadas, como redução do uso de agentes alquilantes, redução do número de ciclos quimioterápicos, limitação dos campos envolvidos na radioterapia, dentre outros ¹⁰.

A maioria dessas melhorias aplicadas nos tratamentos utilizam como parâmetros de avaliação fatores de risco organizados e estratificados de acordo com o prognóstico¹⁰. Estas estratificações geralmente dividem os pacientes em dois ou três grupos e os fatores de risco incluem características clínicas e laboratoriais, estadiamento, exames de imagem, características histológicas, dentre outros ^{8,11}. Todavia, não existe estratificação prognóstica uniforme, havendo variação entre os ensaios clínicos e protocolos ^{9,11}.

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o potencial prognóstico de variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pacientes pediátricos com Linfoma de Hodgkin atendidos em um hospital universitário de referência de Recife no período de 1994 a 2018, assim como analisar as diferenças entre dois períodos distintos de tratamento (1994-2009 e 2010-2018) em relação a variáveis clínicas de desfecho, como sobrevida geral, óbito e recaída.

PACIENTES E MÉTODOS

Desenho e população do estudo

Foi construída uma coorte retrospectiva na qual foram incluídos pacientes com diagnóstico histológico de Linfoma de Hodgkin, com até 18 anos de idade, admitidos no Serviço de Oncologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), entre 1994 e 2017. Foram excluídos do estudo prontuários que não continham informações sobre desfecho do caso.

Aspectos Éticos

O estudo seguiu as recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital IMIP sob o número CAAE 70729317.2.0000.5201.

Coleta de dados

Os dados foram coletados entre outubro de 2017 e maio de 2018, por busca ativa em prontuários de 1994 a 2018 de pacientes com diagnóstico histopatológico de LH com idade máxima de 18 anos. Foram coletadas variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes utilizando-se questionário sistematizado desenvolvido especificamente para este estudo (Anexo I).

Análise dos dados

Os dados foram digitados em uma planilha do programa Microsoft[®] Excel. Foi realizada uma análise descritiva das variáveis categóricas, sendo aplicado teste exato de Fisher para determinar associação com óbito e recaída. Para avaliar se uma variável clínica ou laboratorial é preditora de algum evento (óbito ou recaída), foi realizada análise de curva ROC, com determinação de valores de ponto de corte para as variáveis contínuas, e posteriormente, análise de valor preditivo positivo e negativo. A partir da determinação dos pontos de corte, as variáveis foram dicotomizadas e a associação com óbito e recaída foi avaliada pelo teste exato de Fisher. Também foi realizada análise de sobrevida geral (*status* óbito) pelo método de Kaplan-Meier, sendo considerado um período de censura de 5 anos (1.825 dias) contabilizado a partir da data de diagnóstico. Todas essas análises foram realizadas considerando o período completo de 1994 a 2018, e os períodos separados por predominância de protocolo, como o período de 1994 a 2009 (protocolo HOD-94) e o período de 2010 a 2018 (protocolo HOD-08). Os programas IBM SPSS[®] versão 20 (SAS

Institute, Cary, NC) e GraphPad Prism[®] versão 5.01 (GraphPad Software, Inc.) foram utilizados, sendo considerados significantes valores de $P \leq 0,05$.

RESULTADOS

Do total de 160 pacientes identificados com diagnóstico histológico de Linfoma de Hodgkin no período de 1994 a 2017, sete foram excluídos da pesquisa, sendo três por ausência de informações no prontuário, dois por abandono de tratamento e dois por transferência para outro serviço. Sendo assim, foram avaliados 153 pacientes nesta pesquisa. Os indivíduos da amostra foram divididos em dois grandes grupos: o primeiro compreende os pacientes do período de 1994 a 2009, com 99 pacientes, em que foram utilizados como primeira linha de tratamento o protocolo HOD-94 (82,8% dos pacientes), o protocolo do St. Jude Children's Research Hospital de 1980 (SJCRH-1980; 9,1% dos pacientes) e o protocolo ABVD (8,1% dos pacientes); o segundo grupo abrange pacientes do período 2010 a 2018, com 54 pacientes, em que os pacientes utilizaram como primeira linha de tratamento o protocolo HOD-08 modificado (sem a substância mecloretamina; 81,5% dos pacientes) e o protocolo ABVD (18,5% dos pacientes). As características demográficas e clínicas dos pacientes com LH infanto-juvenil encontram-se na Tabela 1, e as características laboratoriais na Tabela 2.

A maior parte da amostra foi caracterizada por pacientes do sexo masculino, com mais de 7 anos no momento do diagnóstico (80,4%) e de cor preta ou parda (71%). A média de idade ao diagnóstico foi 10,6 anos. O diagnóstico histológico mais frequente foi esclerose nodular (42,5%), seguido por celularidade mista (32,7%), sendo a maior parte dos pacientes com estadios precoces da doença (55,6% dos pacientes possuíam estadios entre IA e IIB), todavia, houve uma discreta predominância de grupo de risco desfavorável. Os sintomas B foram observados em cerca de 46% dos pacientes, entretanto, os mais comuns

foram presença de tumoração e febre, respectivamente. No segundo período, houve maior frequência de perda de peso (46,2%) quando comparado ao primeiro período (22,4%). A recaída ocorreu em 31 pacientes, com 20 deles apresentando recaída local. Outras cadeias linfonodais, baço e ossos foram os sítios de recaída a distância mais frequentes. Dos 22 pacientes que foram a óbito, seis deles foram decorrentes de sepse, seis de doença em progressão, dois de insuficiência respiratória, sendo um por toxicidade por bleomicina; por e um caso decorrente de cada um dos seguintes eventos: insuficiência hepática; Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA); hemorragia pulmonar; e hipertensão arterial sistêmica. Quatro pacientes não apresentaram a causa *mortis* descrita no prontuário.

A análise de curva ROC revelou que a hemoglobina, DHL, albumina e VSH são variáveis preditoras de óbito e recaída (Tabela 3), com variação na área sob a curva (AUC), *P*-valor, sensibilidade e especificidade de acordo com o período estudado (primeiro período, segundo período ou ambos os períodos). Valores de hemoglobina superiores a 11,75 g/dL foram associados a menor ocorrência de óbito e recaída em ambos os períodos, assim como valores de Albumina maiores que 4,0 g/dL. Os valores de DHL acima de 270 U/L foram associados ao óbito, enquanto os valores de VSH maiores que 20 mm/h à recaída.

A análise de associação das variáveis com óbito e recaída estão descritas na tabela 4. A variável aumento de volume abdominal esteve relacionada ao óbito em todos os períodos estudados. Sintomas B, hepatomegalia e esplenomegalia, níveis de Hemoglobina e DHL, estadiamento avançado, grupo de risco desfavorável ao diagnóstico e resposta ao tratamento (consulta de acompanhamento na semana 8 após início do tratamento para avaliação de resposta) foram associados ao óbito. A recaída esteve associada ao gênero masculino, à presença de sintomas B e de dor, aos sinais esplenomegalia e *bulky disease*

mediastinal, ao subtipo histológico celularidade mista, ao nível de Hemoglobina e ao risco desfavorável.

Para análise de sobrevida foram incluídos os pacientes dos protocolos HOD-94 do primeiro período e HOD-08 modificado do segundo período. Os pacientes do protocolo SJCRH 1980 não foram incluídos por representarem um grupo muito pequeno de pacientes, e os pacientes do protocolo ABVD não foram considerados, pois no primeiro período este protocolo foi utilizado apenas nos pacientes com alto risco de recaída, enquanto no segundo período, foi utilizado em todos os pacientes admitidos a partir de 2016, independente do risco. Desta forma, foram analisados 125 pacientes, sendo 81 deles (3-17 anos) atendidos no primeiro período e 44 pacientes (2-18 anos) no segundo período.

A sobrevida global dos pacientes não foi diferente entre os dois protocolos avaliados ($P=0,978$), assim como não houve diferença na sobrevida geral entre os dois protocolos em relação ao grupo de risco (o grupo de risco desfavorável do primeiro período em comparação aos grupos de risco intermediário e desfavorável do segundo período ($P=0,969$), e o grupo de risco favorável de cada período ($P=0,584$)) e ao estadiamento, considerando estadios iniciais (I-II; $P=0,416$) e estadios avançados (III-IV; $P=0,772$). O gráfico com a curva de sobrevida geral para os dois protocolos encontra-se na Figura 1.

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou o valor prognóstico de características demográficas, clínicas e laboratoriais, e a taxa de sobrevida geral de pacientes com Linfoma de Hodgkin infanto-juvenil tratados no Hospital IMIP (Recife, Brasil), no período de 1994 a 2018.

Foi observada maior prevalência de pacientes com idade superior a sete anos, bem como indivíduos do gênero masculino, dado semelhante a outros estudos brasileiros^{12,13}. O

gênero masculino também é mais prevalente em outros países, porém, observa-se que a idade ao diagnóstico tende a ser maior em países desenvolvidos (maior que 14 anos) quando comparado a países em desenvolvimento (entre 5 e 9 anos) ¹⁴⁻¹⁷. Neste cenário, o Brasil se aproxima dos países em desenvolvimento, com média de 10 anos, o que pode ser atribuído à exposição mais precoce do Epstein-Barr Vírus (EBV) nestes países ¹⁵, cuja associação tem sido relatada em diferentes estudos. ^{13,15,18,19}

Neste trabalho, os subtipos histológicos mais frequente foram Esclerose Nodular seguindo pela Celularidade Mista, corroborando com outros estudos brasileiros ^{12,13,20}, e diferindo do perfil observado em outros países em desenvolvimento. ^{14,15} A Esclerose Nodular é o subtipo mais comum em países desenvolvidos. ^{16,17} Desta forma, observa-se que nossa população possui idade ao diagnóstico comum aos países em desenvolvimento e diagnóstico histológico semelhante ao de países desenvolvidos.

O subtipo Celularidade Mista tem sido descrito com associação à estadios avançados ^{12,14}, característica relacionada a pior prognóstico ¹⁵, o que pode justificar o achado da associação da Celularidade Mista com recaída.

O achado predominante do subtipo histológico Esclerose Nodular entra em concordância com a frequência do sinal *Bulky Disease* Mediastinal (presente em 19,2% de nossa amostra), característica frequente deste subtipo, o qual desencadeia sintomas de compressão das estruturas do mediastino, como taquipneia (presente em 7,9% dos pacientes) ^{12,15}. Entretanto, apesar de haver percentual maior no segundo período, este sinal só mostrou associação significativa com recaída no primeiro período. Uma consideração importante sobre tal sinal é seu impacto em condutas e morbidade, visto a necessidade de maior atenção em caso de uso de anestesia geral e procedimentos invasivos, devido a maior taxa de complicações desses pacientes nestas situações, bem como manejo dos sintomas decorrentes ^{15,21}.

O sinal *bulky disease* periférico foi observado em 37,2% dos pacientes, com taxa ainda maior no primeiro período (39,2%), o que pode representar uma evolução rápida da doença ou um atraso no diagnóstico, o que pode ser devido à inespecificidade dos sintomas e à dificuldade de acesso ao sistema de saúde, característica mais frequente em crianças mais velhas e adolescentes, as quais possuem menores taxas de acompanhamento quando comparados a lactentes e pré-escolares ^{12,22}.

A presença de sintomas B, reconhecidos classicamente como de pior prognóstico ^{12,13,15}, foi também encontrado em nosso estudo associado ao óbito e a recaída, destacando-se a associação do sintoma febre e sudorese noturna isoladas com o óbito. Todavia, tais sintomas podem ser confundidos com outras doenças, como a tuberculose, endêmica em nossa região, o que pode retardar o diagnóstico ¹⁵.

O achado de hepatomegalia e esplenomegalia foi semelhante ao descrito em outros estudos nacionais ^{12,13}, entretanto, apesar da hepatomegalia fazer parte dos sintomas já conhecidos e relativamente frequentes do Linfoma de Hodgkin, não foi encontrado na literatura estudos de associação com o prognóstico do paciente pediátrico. Radhakrishnan *et al.* (2017)¹⁹ avaliaram a presença de esplenomegalia no LH, todavia não observaram significância na sobrevida geral dos pacientes. Estes dois achados, a hepatomegalia e a esplenomegalia, bem como a presença de tumoração abdominal e ascite (não avaliados isoladamente nesta pesquisa) são fatores que podem levar ao aumento de volume abdominal, um sintoma associado ao óbito em todos os períodos analisados.

A maior parte dos pacientes de nossa população do primeiro período teve diagnóstico em estádios mais precoces da doença, enquanto os pacientes do segundo período estavam em sua maioria em estádios mais avançados. No entanto, o estádio avançado foi observado associado ao óbito no primeiro período e na avaliação do período completo. Dados da literatura evidenciam que a diferença entre as chances de cura entre

pacientes de estadios mais precoces e mais avançados podem chegar a 20% em algumas populações (90% de chance de cura para pacientes estadios mais precoces *versus* 70% nos mais avançados) ¹⁵. Desta forma, o conhecimento sobre esta doença para sua detecção precoce é de grande importância, visto que os linfomas são segundo tipo de neoplasia maligna mais comum em países em desenvolvimento e o terceiro mais comum em países desenvolvidos ³.

A definição de grupo de risco variou entre os períodos estudados devido à utilização de protocolos diferentes. O grupo de risco do primeiro período é mais simples, sendo dividido em favorável e desfavorável, enquanto no segundo período foi adicionado o grupo intermediário, com o objetivo de identificar pacientes com menor risco para que estes recebam terapia mínima, diminuindo efeitos adversos da terapêutica ⁸. Neste estudo, entretanto, o risco desfavorável do primeiro período mostrou-se significativo em relação ao óbito e recaída, mas não foi significativo no segundo período (desfavorável+intermediário). Desta forma, observa-se que apesar de taxas de óbito e recaída semelhantes nos dois períodos, a estratificação de risco no segundo período não teve relevância em relação a desfechos adversos.

A anemia é um dado laboratorial recorrente em pacientes com neoplasias hematológicas, inclusive no LH^{14,23,24}. Neste estudo, além de ter sido presente, a diminuição dos níveis de Hemoglobina teve relação com a ocorrência de óbito e de recaída. Segundo Ratkin *et al.*, a anemia ocorre por conta do desequilíbrio no ambiente medular, o qual está comprometido com a mielopoiese, resultando na deficiência de mobilidade de ferro medular e/ou uma menor produção de células sanguíneas ²³. Mais recentemente, Hohaus *et al.* (2010) sugerem que um dos mecanismos responsáveis pela anemia nesta doença é o relacionado à interleucina-6 (IL-6), que atua como citocina pró-inflamatória no microambiente do Linfoma de Hodgkin, induzindo a expressão de

hepcidina, a qual em nível elevado provoca restrição de ferro²⁴. Desta forma, sugere-se que a anemia é uma consequência do estresse causado pela inflamação crônica, e sua ocorrência pode significar pior prognóstico por demonstrar certo grau de disfunção na eritropoiese causada pelo LH.

A associação de níveis elevados de DHL com óbito, achado similar ao descrito por Itoh et al. no Japão²⁵, pode ser explicada pela ocorrência de estresse no microambiente tumoral, semelhante à anemia, além do DHL ser considerado um indicador de injúria celular, presente em estados inflamatórios. Desta forma, os níveis aumentados de DHL como fator prognóstico LH tem sido associados a grande massas tumorais deste tumor^{25,26}.

A associação dos níveis de albumina com desfechos desfavoráveis do paciente já foi observada em modelos prognósticos, como o CHIPS (*Childhood Hodgkin International Prognostic Score*), que utiliza um modelo preditivo de sobrevida livre de eventos em crianças e adolescentes com LH²⁷. No câncer, ocorre um aumento do metabolismo do paciente, logo, a síntese de proteínas no fígado aumenta, porém, não é suficiente para suprir as necessidades do organismo e das neoplasias malignas, levando a hipoalbuminemia devido aos déficits nutricionais e energéticos²⁸. Níveis séricos mais baixos de albumina podem indicar também certo grau de comprometimento hepático, com diminuição da produção da albumina, como ocorre em outras doenças crônicas²⁹.

Neste estudo, os pacientes que realizaram radioterapia exibiram menor taxa de óbito quando comparados aos que não realizaram. Entretanto, em estudos realizados na América do Norte com sobreviventes do câncer infantil, incluindo Linfoma de Hodgkin, esta terapia foi apontada como fator de risco para desenvolvimento de malignidade subsequente, e desta forma, maior ocorrência de óbito^{30,31}. A diferença entre nossos dados e tais estudos reside no tempo de acompanhamento do paciente, compreendendo um período de 30 anos a partir do diagnóstico nestas pesquisas, enquanto no presente trabalho

o período foi de 5 anos desde o diagnóstico. Neste contexto, sugere-se que o uso de radioterapia está relacionado à maior sobrevida em curto prazo, porém em longo prazo pode causar danos significativos.

Modelos de classificação de fatores prognósticos têm sido desenvolvidos ^{25,27,32}, como o modelo do *Japan Clinical Oncology Group* (JCOG), o qual apontou como fatores prognósticos desfavoráveis características semelhantes às encontradas neste trabalho, como o gênero masculino, presença de sintomas B, estadios avançados, níveis elevados de DHL e subtipo histológico celularidade mista. Entretanto, tal estudo foi realizado com uma população diferente da nossa, sendo constituída por pacientes com idade entre 15 e 69 anos que receberam as terapias ABVD e ABV com radioterapia de campo envolvido²⁵.

Já a classificação do *Children's Oncology Group* que desenvolveu o modelo preditivo CHIPS, utiliza como parâmetros estadio IV, grande massa mediastinal, albumina inferior a 3,5 g/dL e presença de febre, sendo cada um destes equivalente a um ponto e um maior número de pontos correspondendo a menor sobrevida. Todavia, os pacientes foram tratados com o protocolo AHOD0031, e o estudo foi validado em países desenvolvidos ²⁷.

Neste estudo, o protocolo HOD-08 modificado não mostrou impacto na sobrevida geral dos pacientes quando comparado ao protocolo anterior HOD-94. Isto pode ter ocorrido devido à ausência da mostarda nitrogenada Mecloretamina no protocolo HOD-08, por ter uso proibido no Brasil, mas contemplada e validada no protocolo original ³³.

CONCLUSÃO

Diversas características clínicas e laboratoriais dos pacientes com LH infanto-juvenil ao diagnóstico foram associadas ao óbito e à recaída no presente estudo, revelando sua importância na avaliação inicial do paciente e sua relevância como potencial preditor de desfecho desfavorável nesta população. Além disso, concluiu-se que o protocolo HOD-

08 modificado não exibiu diferença em termos de sobrevida geral quando comparado ao protocolo anterior HOD-94, não apresentando vantagem em relação a este. Mais estudos são necessários para avaliar e validar estes e outros fatores de prognóstico no LH infanto-juvenil, sobretudo em nossa população, a fim de melhor estratificar os pacientes para tratamento de acordo com o perfil da região e desta forma aumentar a sobrevida geral e melhorar a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Saúde M da. Câncer na criança e no adolescente: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. 2008. 220 p.
2. Diagnóstico precoce na criança e no adolescente [Internet]. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente / Instituto Nacional de Câncer, Instituto Ronald McDonald. – 2. ed. rev. ampl. – Rio de Janeiro: Inca, 2011.; 2011. 150 p. Available from:
http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/comunicacao/diagnostico_precoce_crianca_adolescente_2011.pdf
3. INCA. Incidência hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: Informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade [Internet]. 2017. 229 p. Available from:
<http://www1.inca.gov.br/wcm/incidencia/2017/pdf/incidencia.pdf>
4. Ministério da Saúde BRASIL. A situação do câncer no Brasil [Internet]. Ações De Enfermagem Para O Controle Do Câncer. 2008. 5-32 p. Available from:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf
5. INCA. Morbidade hospitalar do câncer de 2009-2011 [Internet]. 2011. p. 14. Available from: <http://www1.inca.gov.br/wcm/incidencia/2017/pdf/morbidade-criancas-adolescentes-0-19-anos.pdf>
6. Smith MA, Seibel NL, Altekruise SF, Ries LAG, Melbert DL, O’Leary M, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: Challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2625–34.
7. Donaldson SS. Finding the balance in pediatric Hodgkin’s lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(26):3158–9.
8. Olson MR, Donaldson SS. Treatment of pediatric hodgkin Lymphoma. *Curr Treat*

- Options Oncol. 2008;9(1):81–94.
9. Kelly KM. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Hematology* [Internet]. 2015;2015(1):514–21. Available from: <http://www.asheducationbook.org/cgi/doi/10.1182/asheducation-2015.1.514>
 10. Hall GW, Schwartz CL, Daw S, Constine LS. Pediatric hodgkin lymphoma. *Hodgkin Lymphoma A Compr Overview, Second Ed.* 2015;253–70.
 11. Hodgson DC, Hudson MM, Constine LS. Pediatric Hodgkin Lymphoma: Maximizing Efficacy and Minimizing Toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(3):230–42.
 12. Gatiboni T. revisão epidemiologica com enfase nos efeitos tardios pós primeira linha de tratamento para linfoma de hodgkin em pacientes acompanhados no serviço de oncologia pediátrica no hospital das clinicas de porto alegre no período de 1995 a 2012. 2014;0–101.
 13. BARROS MHM. Linfoma De Hodgkin Na Infância E Adolescência. Um Estudo Das Características Histológicas, Clínicas, Epidemiológicas E De Associação Com O Vírus Epstein-Barr. 2007;188.
 14. Baharvand M, Mortazavi H. Characteristics of Hodgkin lymphoma in a defined group of iranian pediatric patients. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;15(13):5167–9.
 15. Stefan DC. Hodgkin lymphoma in Africa: Present and future. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2013;49(2):144–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2013.07.016>
 16. Kulkarni K, Stobart K, Witol A, Rosychuk RJ. Leukemia and lymphoma incidence in children in Alberta, Canada: A population-based 22-year retrospective study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011;28(8):649–60.

17. Englund A, Hopstadius C, Enblad G, Gustafsson G, Ljungman G. Hodgkin lymphoma-a survey of children and adolescents treated in Sweden 1985-2009. *Acta Oncol (Madr)*. 2015;54(1):41–8.
18. Myriam BD, Sonia Z, Hanene S, Teheni L, Mounir T. Prognostic significance of Epstein–Barr virus (EBV) infection in Hodgkin lymphoma patients. *J Infect Chemother [Internet]*. 2017;23(3):121–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X16301829>
19. Radhakrishnan V, Dhanushkodi M, Ganesan TS, Ganesan P, Sundersingh S, Selvaluxmy G, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma Treated at Cancer Institute, Chennai, India: Long-Term Outcome. *J Glob Oncol [Internet]*. 2017;3(5):545–54. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.2016.005314>
20. Ferreira JM de O, Klumb CE, Reis R de S, Santos M de O, Oliveira JFP, de Camargo B, et al. Lymphoma subtype incidence rates in children and adolescents: First report from Brazil. Vol. 36, *Cancer Epidemiology*. 2012.
21. Vander Els NJ, Sorhage F, Bach AM, Straus DJ, White DA. Abnormal flow volume loops in patients with intrathoracic Hodgkin’s disease. *Chest [Internet]*. 2000;117(5):1256–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.5.1256>
22. Rodrigues KE, Camargo B de. Diagnóstico Precoce do Câncer Infantil: Responsabilidade de todos. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(1):29–34.
23. Ratkin GA, Presant CA, Weinerman B, Reinhard EH. Correlation of anemia with infradiaphragmatic involvement in Hodgkin’s disease and other malignant lymphomas. *Can Med Assoc J*. 1974;111(9):924–7.
24. Hohaus S, Massini G, Giachelia M, Vannata B, Bozzoli V, Cuccaro A, et al. Anemia in Hodgkin’s lymphoma: The role of interleukin-6 and hepcidin. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2538–43.

25. Itoh K, Kinoshita T, Watanabe T, Yoshimura K, Okamoto R, Chou T, et al. Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan. *Int J Hematol* [Internet]. 2010;91(3):446–55. Available from:
http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-77950916831&partnerID=40&md5=25f165937e0e40830c7b82a2df3a4e6f%5Chttp://download.springer.com/static/pdf/886/art%3A10.1007%2Fs12185-010-0533-9.pdf?auth66=1392436871_36c547fbcea51f2f934be7c0e2d6ff1a&ext=.p
26. Garcia R, Hernandez JM, Caballero MD, Gonzalez M, Galende J, Del Cainizo MC, et al. Serum lactate dehydrogenase level as a prognostic factor in hodgkin's. *Br J Cancer*. 1993;68(6):1227–31.
27. Cindy L. Schwartz, Lu Chen, Kathleen McCarten, Suzanne Wolden LSC, Robert E. Hutchison, Pedro A. de Alarcon, Frank G. Keller⁸, Kara M. Kelly TA, Trippet⁴, Stephan D. Voss DLF. Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) Predicts event-free survival in Hodgkin Lymphoma: A Report from the Children's Oncology Group. 2017;117(15):3493–501.
28. Małkowski P. Human albumin: old, new, and emerging applications. *Ann Transplant* [Internet]. 2013;18:205–17. Available from:
<http://www.annalsoftransplantation.com/abstract/index/idArt/889188>
29. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. *Med Clin North Am* [Internet]. 2014;98(1):1–16. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2013.09.005>
30. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: A summary from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2328–38.
31. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al.

- Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: The childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1368–79.
32. Bhethanabhotla S, Jain S, Kapoor G, Mahajan A, Chopra A, Vishnubhatla S, et al. Outcome of pediatric advanced Hodgkin lymphoma treated with ABVD and predictors of inferior survival: a multicenter study of 186 patients. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2017;58(7):1617–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2016.1262951>
33. Jude S. REDUCED DURATION STANFORD V CHEMOTHERAPY WITH LOW-DOSE TAILORED-FIELD RADIATION THERAPY FOR FAVORABLE RISK PEDIATRIC HODGKIN LYMPHOMA. 2010;2009(901):12–24.

TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Características biológicas, sociais e clínicas dos pacientes com Linfoma de Hodgkin infanto-juvenil.

Características	1994-2009 n= 99 (%)	2010-2018 n= 54 (%)	1994-2018 n= 153 (%)
Idade			
Até 6 anos de idade	22 (22,2)	8 (14,8)	30 (19,6)
De 7 a 12 anos de idade	50 (50,5)	19 (35,2)	69 (45,1)
13 anos ou mais	27 (27,3)	27 (50,0)	54 (35,3)
Gênero			
Masculino	77 (77,8)	33 (61,1)	110 (71,9)
Feminino	22 (22,2)	21 (38,9)	43 (28,1)
Cor¹			
Branca	33/98 (33,7)	7/40 (17,5)	40/138 (29,0)
Preta	8/98 (8,2)	4/40 (10,0)	12/138 (8,7)
Parda	57/98 (58,2)	29/40 (72,5)	86/138 (62,3)
Renda¹			
Renda não fixa	18/72 (25,0)	12/47 (25,5)	30/119 (25,2)
1 Salário Mínimo (SM) ou menos	29/72 (40,3)	13/47 (27,7)	42/119 (35,3)
Mais de 1 SM até 5 SM	18/72 (25,0)	21/47 (44,7)	39/119 (32,8)
6 ou mais SM	7/72 (9,7)	1/47 (2,1)	8/119 (6,7)
Escolaridade materna¹			
Ensino fundamental 1 não concluído (menos de 3 anos de estudo)	19/72 (26,4)	9/48 (18,8)	28/120 (23,3)
Ensino fundamental 1 concluído (4 a 7 anos de estudo)	27/72 (37,5)	19/48 (39,6)	46/120 (38,3)
Ensino fundamental 2 concluído (8 a 11 anos de estudo)	9/72 (12,5)	2/48 (4,2)	11/120 (9,2)
Ensino médio concluído (12 anos de estudo)	13/72 (18,1)	13/48 (27,1)	26/120 (21,7)
Ensino especializado (mais de 12 anos de estudo)	4/72 (5,6)	5/48 (10,4)	9/120 (7,5)
Diagnóstico histológico			
Linfoma de Hodgkin clássico - Esclerose nodular	43 (43,4)	22 (40,7)	65 (42,5)
Linfoma de Hodgkin clássico - Celularidade mista	34 (34,3)	16 (29,6)	50 (32,7)
Linfoma de Hodgkin clássico - Rico em linfócitos	5 (5,1)	9 (16,7)	14 (9,2)
Linfoma de Hodgkin clássico - Depleção linfocitária	1 (1,0)	1 (1,9)	2 (1,3)
Linfoma de Hodgkin - Predominância linfocítica nodular	16 (16,2)	5 (9,3)	21 (13,7)
Linfoma de Hodgkin (não subclassificado)	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (0,7)
Estadio			
IA	21 (21,2)	7 (13,0)	28 (18,3)

IB	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (0,7)
IIA	24 (24,2)	13 (24,1)	37 (24,2)
IIB	14 (14,1)	5 (9,3)	19 (12,4)
IIIA	8 (8,1)	4 (7,4)	12 (7,8)
IIIB	13 (13,1)	5 (9,3)	18 (11,8)
IVA	2 (2)	2 (3,7)	4 (2,6)
IVB	16 (16,2)	17 (31,5)	33 (21,6)
Grupo de Risco¹			
Favorável	44/98 (44,9)	13 (24,1)	
Desfavorável	54/98 (55,1)	27 (50,0)	
Intermediário	Não se aplica	14 (25,9)	
Sintomas¹			
Tumoração	91/98 (92,9)	47/52 (90,4)	138/150 (92,0)
Sudorese Noturna	20/98 (20,4)	9/52 (17,3)	29/150 (19,3)
Perda de peso	22/98 (22,4)	24/52 (46,2)	46/150 (30,7)
Dor	24/97 (24,7)	16/52 (30,8)	40/149 (26,8)
Febre	41/98 (41,8)	19/52 (36,5)	60/150 (40,0)
Taquipnéia	6/98 (6,1)	2/52 (3,8)	8/150 (5,3)
Dispnéia	7/98 (7,1)	5/53 (9,4)	12/151 (7,9)
Tosse	11/98 (11,2)	7/52 (13,5)	18/150 (12,0)
Letargia	7/98 (7,1)	1/52 (1,9)	8/150 (5,3)
Aumento de volume abdominal	8/98 (8,2)	3/52 (5,8)	11/150 (7,3)
Sinais¹			
Linfadenomegalia	93/98 (94,1)	51/53 (96,2)	144/151 (95,4)
Hepatomegalia	16/97 (16,5)	8/53 (15,1)	24/150 (16,0)
Esplenomegalia	18/98 (18,6)	10/53 (18,9)	28/150 (18,7)
<i>Bulk Disease</i> periférico	38/97 (39,2)	17/51 (33,3)	55/148 (37,2)
<i>Bulk Disease</i> mediastinal	16/98 (16,3)	13/53 (24,5)	29/151 (19,2)
Taquipnéia	5/98 (5,1)	7/53 (13,2)	12/151 (7,9)
Dispnéia	3/98 (3,1)	2/53 (3,8)	5/151 (3,3)
Tosse	3/98 (3,1)	1/53 (1,9)	4/151 (2,6)
Protocolo			
HOD-94	82 (82,8)	0 (0,0)	82 (53,6)
COPE/ABVD	8 (8,1)	10 (18,5)	18 (11,8)
SJCRH 1980	9 (9,1)	0 (0,0)	9 (5,9)
HOD-08	0 (0,0)	44 (81,5)	44 (28,8)
Radioterapia	91 (91,9)	44 (81,5)	135 (88,2)
Resposta ao protocolo¹			
Resposta Completa	64/97 (66)	20 (37,0)	84/151 (55,6)
Resposta Parcial	14/97 (14,4)	31 (57,4)	45/151 (29,8)
Doença estável	4/97 (4,1)	2 (3,7)	6/151 (4,0)
Doença em progressão	4/97 (4,1)	1 (1,9)	5/151 (3,3)
Sem avaliação	11/97 (11,3)	0 (0,0)	11/151 (7,3)

Recaída			
Pacientes com recaída	23 (23,2)	8 (14,8)	31 (20,3)
Precoce (menos de 12 meses)	4/23 (17,4)	3/8 (37,5)	7 (22,6)
Tardia (mais de 12 meses)	19/23 (82,6)	5/8 (62,5)	24 (77,4)
Local de recaída			
Recaída local	17/23 (73,9)	3/8 (37,5)	20 (64,5)
Recaída a distância	1/23 (4,3)	1/8 (12,5)	2 (6,5)
Recaída local e a distância	5/23 (21,7)	4/8 (50,0)	9 (29,0)
Óbito	18 (18,2)	4 (7,4)	22 (14,4)

¹ Variáveis não encontradas em todos os pacientes.

Tabela 2. Características laboratoriais dos pacientes com Linfoma de Hodgkin infanto-juvenil.

	Hemoglobina (g/dL)			Albumina (g/dL)			VSH (mm/h)			Linfócito (células/mm ³)			DHL (U/L)		
	Período			Período			Período			Período			Período		
	1 ^a	2 ^b	1+2 ^c	1	2	1+2	1	2	1+2	1	2	1+2	1	2	1+2
N	97	52	149	87	38	125	93	38	131	89	51	140	72	45	117
Média	10,56	11,00	10,71	3,78	3,94	3,83	29,30	44,97	33,85	2011,02	2416,12	2158,00	387,87	423,75	401,67
Mediana	10,90	11,25	10,90	3,80	3,80	3,80	28,00	33,00	28,00	1770,00	1632,00	1699,00	280,00	291,00	281,60
Desvio-padrão	2,05	2,17	2,09	0,90	1,07	0,95	13,30	34,37	22,63	1409,72	2970,79	2114,50	486,72	490,71	486,50
Mínimo	4,50	5,00	4,50	0,90	1,90	0,90	4,30	2,00	2,00	152,00	132,00	132,00	105,00	129,00	105,00
Máximo	15,00	14,10	15,00	5,30	7,83	7,83	65,00	124,00	124,00	9940,00	18200,00	18200,00	4140,00	3089,00	4140,00

^a Período 1: 1994-2009; ^b período 2: 2010-2018; ^c período 1+2: 1994-2018.

Tabela 3. Análise de curva ROC das variáveis laboratoriais.

ÓBITO					
	Hemoglobina (g/dL)¹	Albumina (g/dL)¹	VSH (mm/h)²	DHL (U/L)²	
Primeiro Período	Ponto de corte	11,65	4	20	265
	AUC	0,786	0,642	0,503	0,772
	P-valor	0,000	0,093	0,968	0,006
	Sensibilidade/Especificidade	0,941 / 0,625	0,786 / 0,562	0,688 / 0,714	0,900 / 0,468
	VPP/VPN ¹	0,242 / 0,967	0,211 / 0,914	0,153 / 0,785	0,181 / 0,960
Segundo Período	Ponto de corte	11,75	4	20	267
	AUC	0,758	0,757	0,686	0,537
	P-valor	0,089	0,144	0,291	0,291
	Sensibilidade/Especificidade	1,000 / 0,521	1,000 / 0,571	0,667 / 0,286	0,330 / 0,714
	VPP/VPN ¹	0,13 / 1,000	0,13 / 1000	0,961 / 0,166	0,111 / 0,944
Ambos os Períodos	Ponto de corte	11,75	4	20	270
	AUC	0,780	0,666	0,453	0,704
	P-valor	0,000	0,028	0,511	0,014
	Sensibilidade/Especificidade	0,952 / 0,625	0,824 / 0,565	0,632 / 0,714	0,857 / 0,515
	VPP/VPN ¹	0,200 / 0,979	0,186 / 0,940	0,120 / 0,800	0,181 / 0,960
RECAÍDA					
	Hemoglobina (g/dL)¹	Albumina (g/dL)¹	VSH (mm/h)²	DHL (U/L)²	
Primeiro Período	Ponto de corte	11,65	4	20	265
	AUC	0,634	0,489	0,530	0,583
	P-valor	0,053	0,880	0,668	0,301
	Sensibilidade/Especificidade	0,826 / 0,622	0,650 / 0,582	0,727 / 0,704	0,647 / 0,509
	VPP/VPN ¹	0,287 / 0,871	0,250 / 0,800	0,230 / 0,750	0,242 / 0,862
Segundo Período	Ponto de corte	11,75	4	20	267
	AUC	0,673	0,776	0,776	0,679
	P-valor	0,122	0,049	0,049	0,161
	Sensibilidade/Especificidade	0,750 / 0,523	0,800 / 0,576	0,800 / 0,667	0,833 / 0,564
	VPP/VPN ¹	0,206 / 0,913	0,173 / 0,933	0,153 / 0,916	0,185 / 0,944
Ambos os Períodos	Ponto de corte	11,75	4	20	270
	AUC	0,650	0,556	0,566	0,615
	P-valor	0,010	0,386	0,294	0,087
	Sensibilidade/Especificidade	0,839 / 0,627	0,680 / 0,580	0,741 / 0,692	0,696 / 0,521
	VPP/VPN ¹	0,260 / 0,898	0,226 / 0,840	0,208 / 0,800	0,242 / 0,862

¹Valores mais baixos foram considerados mais preditivos.²Valores mais altos foram considerados mais preditivos.

Tabela 4. Variáveis associadas aos eventos óbito e recaída.

Características	Primeiro Período				Segundo Período				Ambos os Períodos			
	óbito		P-valor	OR (IC95%)	óbito		P-valor	OR (IC95%)	óbito		P-valor	OR (IC95%)
	Sim (n)	Não (n)			Sim (n)	Não (n)			Sim (n)	Não (n)		
ÓBITO												
Sudorese noturna												
Presente	7	13	0,041	3,66 (1,17-11,38)	1	8	0,544	1,66 (0,15-18,15)	8	21	0,033	3,16 (1,16-8,58)
Ausente	10	68			3	40			13	108		
Febre												
Presente	12	29	0,014	4,30 (1,37-13,43)	3	16	0,132	6,00 (0,57-62,41)	15	45	0,003	4,66 (1,69-12,86)
Ausente	5	52			1	32			6	84		
Letargia												
Presente	3	4	0,098	4,12 (0,83-20,47)	1	0	0,077	41,57 (1,41-1221,00)	4	4	0,014	7,35 (1,68-32,17)
Ausente	14	77			3	48			17	125		
Aumento de volume abdominal												
Presente	4	4	0,029	5,92 (1,31-26,70)	2	1	0,013	47,00 (2,89-763,1)	6	5	0,001	9,92 (2,69-36,49)
Ausente	13	77			2	47			15	124		
Sintomas B												
Presente	13	30	0,006	5,52 (1,65-18,50)	4	22	0,110	10,60 (0,54-207,90)	17	52	0,001	6,29 (2,00-19,77)
Ausente	4	51			0	26			4	77		
Hepatomegalia												
Presente	7	9	0,007	5,52 (1,68-18,14)	1	7	0,491	2,00 (0,18-22,07)	8	16	0,007	4,34 (1,56-12,11)
Ausente	10	71			3	42			13	113		
Esplenomegalia												
Presente	6	12	0,080	3,09 (0,96-9,95)	3	7	0,018	18,00 (1,63-198,60)	9	19	0,005	4,34 (1,61-11,71)

Maior que 270 U/L	1	32	0,017	9,60 (1,14-80,44)	3	24	0,640	2,12 (0,20-22,23)	12	54	0,022	5,44 (1,16-25,56)
Menor ou igual a 270 U/L	9	30			1	17			2	49		

RECAÍDA

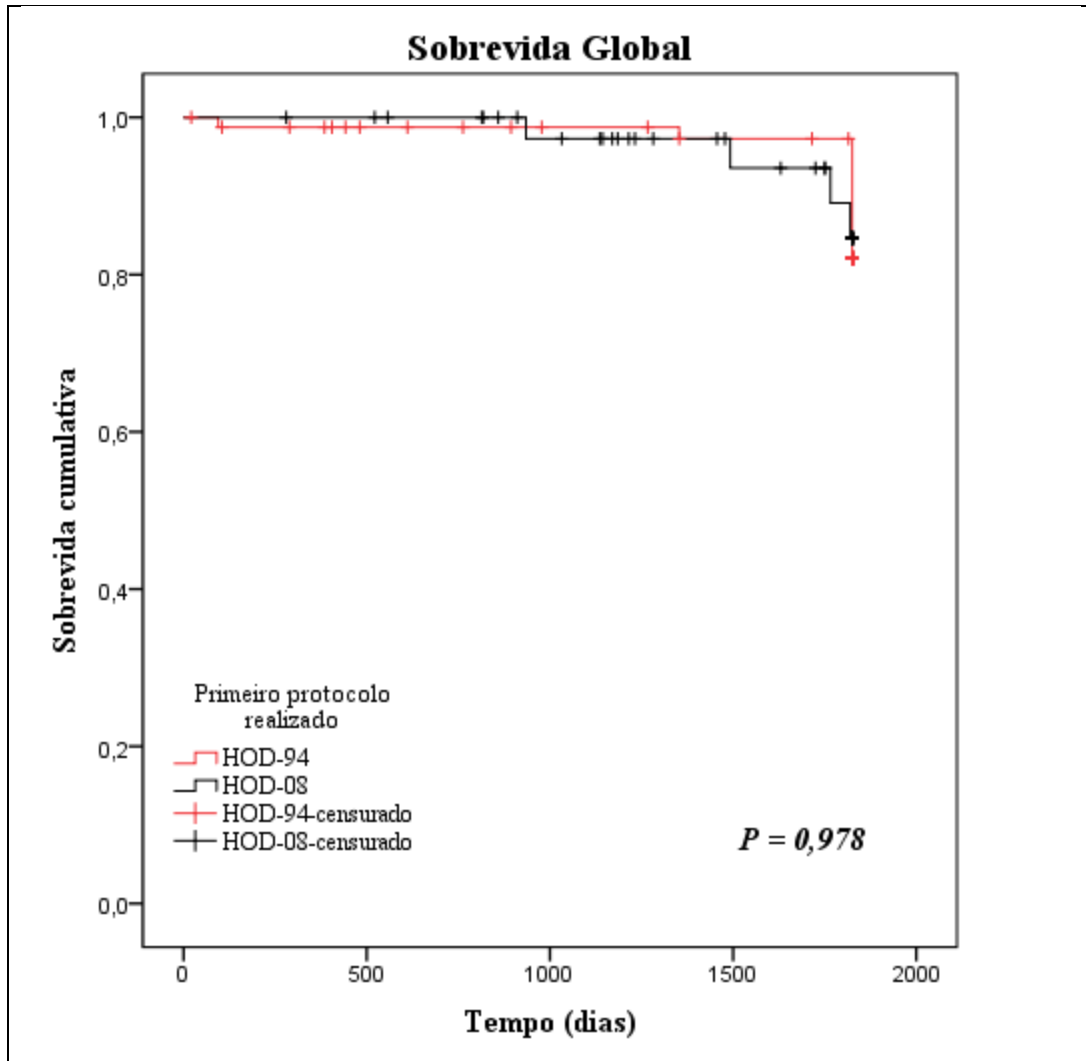
Características	Primeiro Período				Segundo Período				Ambos os Períodos			
	recaída		P-valor	OR (95%)	recaída		P-valor	OR (95%)	recaída		P-valor	OR (95%)
	Sim (n)	Não (n)			Sim (n)	Não (n)			Sim (n)	Não (n)		
Gênero Masculino												
Presente	21	56	0,091	3,75 (0,80-17,46)	6	27	0,461	2,11 (0,38-11,61)	27	83	0,043	3,17 (1,03-9,69)
Ausente	2	20			2	19			4	39		
Dor												
Presente	8	16	0,268	1,93 (0,69-5,36)	5	11	0,089	5,00 (1,02-24,42)	13	27	0,041	2,43 (1,05-5,59)
Ausente	15	58			3	33			18	91		
Sintomas B												
Presente	12	31	0,472	1,54 (0,60-3,95)	7	19	0,050	9,21 (1,04-81,40)	19	50	0,069	2,18 (0,97-4,90)
Ausente	11	44			1	25			12	69		
Esplenomegalia												
Presente	7	11	0,124	2,50 (0,83-7,49)	4	6	0,033	6,50 (1,27-33,21)	11	17	0,017	3,30 (1,34-8,09)
Ausente	16	63			4	39			20	102		
Bulk Disease Mediastinal												
Presente	7	9	0,052	3,20 (1,03-9,92)	2	11	1,000	1,03 (0,18-5,86)	9	20	0,130	2,04 (0,82-5,09)
Ausente	16	66			6	34			22	100		
Diagnóstico Histológico Celularidade Mista												
Presente	11	23	0,135	2,15 (0,83-5,58)	6	10	0,005	10,80 (1,88-61,99)	17	33	0,005	3,27 (1,45-7,83)
Ausente	12	54			2	36			14	89		
Risco desfavorável / desfavorável+intermediário												
Presente	17	37	0,055	2,91 (1,03-8,19)	8	33	0,176	6,85 (0,36-127,3)	25	70	0,022	3,03 (1,16-7,94)
Ausente	6	38			0	13			6	51		

Hemoglobina

Menor ou igual a 11,75 g/dL	20	51	0,110	3,00 (0,81-11,14)	6	23	0,278	2,73 (0,49-15,09)	26	74	0,031	3,09 (1,10-8,63)
Maior que 11,75 g/dL	3	23			2	21			5	44		

Calculos por teste exato de fisher.

Figura 1. Análise de sobrevida global relacionado aos protocolos HOD-94 e HOD-08.



ANEXO I

FORMULÁRIO DE PESQUISA

Avaliação dos achados epidemiológicos, clínicos e sócio-econômicos de pacientes com Linfoma de Hodgkin em um hospital pediátrico de Recife – Pernambuco, no período de Janeiro de 1994 a Janeiro de 2009.

Número do formulário: _____

Pesquisador: _____

Data da 1ª revisão: ____/____/____

Data da digitação: ____/____/____

Data da 2ª revisão: ____/____/____

I. IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Registro: _____

Data da admissão: ____/____/____ Data de nascimento: ____/____/____

Data de início de tratamento: ____/____/____

Data de final de tratamento: ____/____/____

Data da última consulta: ____/____/____

II. CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS

Idade (anos) : _____

Sexo: 1.Masculino () 2.Feminino ()

Raça: 1.Branca () 2.Preta () 3.Parda ()

III. CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONOMICAS

Escolaridade Materna: _____ anos

Renda Familiar per-capta: _____ salários mínimos

IV. CARACTERISTICAS CLINICAS

Sintomas

Tumoração	1.Sim ()	2.Não()
Sudorese Norturna	1.Sim ()	2.Não()
Perda de peso 10% ou mais em 6 meses	1.Sim ()	2.Não()
Dor	1.Sim ()	2.Não()
Febre (temp.≥38 graus por 3 dias)	1.Sim ()	2.Não()
Taquipnéia	1.Sim ()	2.Não()
Dispnéia	1.Sim ()	2.Não()
Tosse	1.Sim ()	2.Não()
Letargia	1.Sim ()	2.Não()
Aumento do volume abdominal	1.Sim ()	2.Não()

Sinais

Linfonomegalia	1.Sim ()	2.Não()
Hepatomegalia	1.Sim ()	2.Não()
Esplenomegalia	1.Sim ()	2.Não()
<i>Bulk Disease</i>	1.Sim ()	2.Não()
- periférica	1.Sim ()	2.Não()

- mediastinal	1.Sim ()	2.Não()
Taquipnéia	1.Sim ()	2.Não()
Dispnéia	1.Sim ()	2.Não()
Tosse	1.Sim ()	2.Não()

Estadiamento

Estádio I	1.Sim ()	2.Não()
Estádio II	1.Sim ()	2.Não()
Estádio III	1.Sim ()	2.Não()
Estádio IV	1.Sim ()	2.Não()
A	1.Sim ()	2.Não()
B	1.Sim ()	2.Não()

Tipos histológicos

LH predominância linfocítica nodular	1.()
LH clássico	2.()
Celularidade Mista	3.()
Esclerose Nodular	4.()
Depleção Linfocitária	5.()
Rico em Linfócitos	6.()

Variáveis Laboratoriais

Hemoglobina _____, _____ gr/dl

Albumina _____, _____ gr/dl

VSH _____, _____ mm/h

Linfócitos _____, _____ células/mm³

DHL _____, _____ U/I

Tratamento

HOD94	1.()
COPE/ABVD	2.()
OUTROS	3.()

Tratamento RXT

Local	1.()
Dose	2.()

Resposta ao tratamento

Resposta Completa	1.()
Resposta Parcial	2.()
Doença Estável	3.()
Doença em Progressão	4.()
Sem avaliação	5.()

V. DESFECHO

Recaída: 1.() Sim 2.() Não

Data da recaída: ____/____/____

Tempo entre diagnóstico e recaída: _____, _____ Meses

Recaída número: _____

Local da recaída

Recaída Local	1.()
Recaída à Distância	2.()
Recaída Local e à Distância	3.()

Óbito: 1.() Sim 2.() Não

Data do óbito: ____/____/____

Causa do óbito: _____