

MINISTÉRIO DA SAÚDE

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO LINFOMA DE HODGKIN NO ADULTO

PORTARIA CONJUNTA Nº 24,
DE 29 DE DEZEMBRO DE 2020

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nessa DDT pacientes adultos (18 anos ou mais) com diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos dessa DDT pacientes com idade inferior a 18 anos.

DIAGNÓSTICO

1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A maioria dos pacientes se apresenta com doença nodal, ou seja, exclusiva ou predominantemente acometendo linfonodos.

Na expressiva maioria dos casos, o linfoma de Hodgkin se inicia com linfonodomegalia progressiva na região supradiaphragmática, particularmente nas regiões laterais do pescoço.

Embora seja mais comum o envolvimento de linfonodos regionais, o linfoma de Hodgkin também pode acometer linfonodos locais extra nodais por invasão direta ou hematogênica.

Os locais comuns que podem estar envolvidos incluem baço, fígado, pulmões e medula óssea.

Há também os linfonodos internos, que muitas vezes, são diagnosticados mais tardiamente, por não poderem ser identificados pelo exame clínico.

2 SINAIS E SINTOMAS

Febre acima de 38º C

Sudorese profusa à noite

E

Perda de peso nos últimos seis meses maior que 10% do peso habitua

Estes três, chamados de sintomas constitucionais, são os mais frequentes e têm relevância pois, quando presentes, têm impacto prognóstico negativo.

Tosse e dispneia podem estar presentes, particularmente quando há acometimento de linfonodos mediastinais

Fadiga e prurido são outros dois sintomas que podem ser observados. O prurido é uma manifestação que deve estar no leque de diagnóstico diferencial, e quando persistente aumenta o risco de dificuldade de tratamento com comprometimento imuno-alérgico

INTRODUÇÃO

O linfoma de Hodgkin é uma neoplasia linfo-proliferativa definida pela multiplicação clonal de células com padrão morfológico e imunofenotípico peculiar, conhecidas como células de Reed-Sternberg, derivadas da transformação maligna de linfócitos B do centro germinativo. O linfoma de Hodgkin corresponde a aproximadamente 10% de todos os linfomas e a cerca de 0,6% de todos os cânceres. Nos dias atuais, a terapêutica do linfoma de Hodgkin tem como alicerces principais a poliquimioterapia, radioterapia, anticorpos monoclonais e o transplante de células tronco hematopoéticas.

CID-10

C81.0 Doença de Hodgkin, predominância linfocítica (predominância linfocítica-histocítica)

C81.1 Doença de Hodgkin, esclerose nodular

C81.2 Doença de Hodgkin, celularidade mista

C81.3 Doença de Hodgkin, depleção linfocítica

C81.7 Outra forma da doença de Hodgkin

C81.9 Doença de Hodgkin, não especificada

4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL APÓS DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Com base nos achados histopatológicos e imuno-histoquímicos, no linfoma de Hodgkin clássico (LHc), a presença de células Hodgkin e Reed-Sternberg (HRS) é definidora de doença, enquanto a detecção de células predominantes de linfócitos (PL) é necessária para o diagnóstico de linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico nodular (LHPLN).

5 EXAMES POR IMAGEM

Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (do inglês, Positron Emission Tomography – Computed Tomography - PET-CT);

Tomografia computadorizada (TC) com contraste do pescoço, tórax e abdômen;

Radiografia;

E

Biópsia da medula óssea*

* Dada a alta sensibilidade do PET-CT para o envolvimento da medula óssea, uma biópsia da medula óssea não é indicada em pacientes submetidos à avaliação por PET-CT.

6 OUTROS EXAMES

Hemograma completo com plaquetas;

Determinação da velocidade de hemossedimentação (VHS);

Avaliação metabólica, incluindo dosagem de proteína C reativa (PCR), fosfatase alcalina (AP), lactato desidrogenase (LDH), enzimas hepáticas e albumina;

Sorologias para HIV, hepatites B e C, sífilis;

Rastreamento da hepatite B (HBV) e Infecção Latente por Tuberculose (ILTb) (18);

Teste para gravidez – Dosagem de gonadotrofina coriônica β HCG (em mulheres em idade fértil);

Outros exames, como provas de função pulmonar e ecocardiograma devem ser considerados na dependência do perfil do paciente e do tratamento proposto, antes do início do tratamento.

7 ESTADIAMENTO

O estadiamento do linfoma de Hodgkin pode ser realizado de acordo com a classificação de Ann Arbor, que classifica os pacientes em quatro estádios.

Outra opção para realizar o estadiamento é utilizar a classificação de Lugano, que incorpora o exame de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) no estadiamento inicial e na avaliação de resposta. Com a incorporação deste exame no sistema de classificação, há simplificação da avaliação de acometimento linfonodal, e do acometimento de órgãos, incluindo fígado ou baço, além de não ser necessária realização de biópsia de medula para o estadiamento (Quadro 1).

Quadro 1 – Sistema de estadiamento segundo Classificação de Lugano

CLASSIFICAÇÃO DE LUGANO ⁹	
Doença Localizada	Estádio I: acometimento de um sítio linfonodal.
	Estádio IE: acometimento de um sítio extra nodal na ausência de envolvimento nodal.
	Estádio II: acometimento de duas ou mais regiões linfonodais localizadas no mesmo lado do diafragma.
	Estádio IIE: acometimento de um sítio extra nodal por contiguidade com ou sem acometimento de outras regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma.
	Estádio II bulky ^a : estágio II com a presença de grande massa.
Doença Avançada	Estádio III: acometimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma; linfonodos acima do diafragma com acometimento esplênico
	Estádio IV ^b : acometimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extra nodais, com ou sem acometimento de linfonodo associado; ou acometimento de órgão extra nodal não contíguo em conjunto com doença nodal estágio II ou qualquer acometimento de órgão extra nodal na doença nodal estágio III.

a Estádio II bulky - pode ser considerado doença localizada ou avançada, com base na histologia do linfoma e em fatores prognósticos.

b Estádio IV inclui qualquer acometimento do líquido cefalorraquidiano, medula óssea, fígado ou múltiplas lesões pulmonares

De acordo com a classificação de Lugano, a doença volumosa no linfoma de Hodgkin ocorre quando há uma única massa nodal de 10 centímetros ou maior do que um terço do diâmetro transtorácico, em qualquer nível das vértebras torácicas, determinado por uma tomografia computadorizada.

7 DEFINIÇÃO DE GRUPO DE RISCO

Doença localizada sem fatores de riscos ou favorável;

Doença localizada com fatores de riscos ou desfavorável;

Doença avançada.

Os grupos são definidos de acordo com o estágio da doença e outros fatores prognósticos como por exemplo, o número de áreas linfonodais, a velocidade de hemossedimentação (VHS), o acometimento extra nodal e a presença de massa mediastinal (Quadro 2 e Quadro 3).

Outro tipo de estratificação de risco prognóstico proposta para pacientes com linfoma de Hodgkin é o Escore Prognóstico Internacional (IPS) que foi proposto desde 1998 e tem sido utilizado em alguns centros para ajudar na escolha de um tratamento mais intenso, principalmente para pacientes com pior prognóstico. Sete fatores foram relacionados a uma menor sobrevida, que são:

Sexo masculino;

Idade superior a 45 anos;

Estádio IV;

Albumina sérica inferior a 4,0 g/dL;

Hemoglobina inferior a 10,5 g/dL;

Contagem de linfócitos inferior a 600/mm³ ou inferior a 8% do total de leucócitos;

Contagem de leucócitos acima de 15.000/mm³.

Para interpretar o IPS, um escore igual a 3 fatores classifica como risco moderadamente alto, e representa uma sobrevida livre de progressão de 55% e sobrevida global de 70% em 5 anos. Um escore maior ou igual a 4, representa um risco alto, no qual a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em 5 anos são de 47% e 59%, respectivamente. Em síntese, cada fator adicional, destes apresentados acima diminui a sobrevida livre de progressão em aproximadamente 8%.

FATORES DE RISCO	GHSG	EORTC	NCCN
Idade	-	≥ 50 anos	-
VHS e sintomas B	VHS > 50 mm/h sem sintomas B VHS > 30 mm/h com sintomas B	VHS > 50 mm/h sem sintomas B VHS > 30 mm/h com sintomas B	VHS ≥ 50 mm/h ou presença de sintomas B
Massa mediastinal	RMM > 0,33	RTM > 0,35	RMM > 0,33
Áreas linfonodais	> 2*	> 3*	> 3
Acometimento extra nodal	Qualquer	-	-
Grande massa	-	-	> 10cm

GHSG—German Hodgkin's Lymphoma Study Group

EORTC—European Organization for Research and Treatment of Cancer

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

RMM— razão da massa mediastinal: largura máxima da massa / diâmetro intratorácico máximo

RTM – razão torácica mediastinal: largura máxima da massa mediastinal / diâmetro intratorácico em T5-6

Sintomas B –sintomas sistêmicos (febre, sudorese noturna, perda de peso)

VHS – velocidade de hemossedimentação

* Vide Quadro 5

REGIÕES LINFONODAIS	ANN ARBOR	EORTC	GHSG
Cervical/SCL direito			
ICL/subpeitoral direito			
Axilar direito			
Cervical/SCL esquerdo			
ICL/subpeitoral esquerdo			
Axilar esquerdo			
Mediastino			
Hilo direito			
Hilo esquerdo			
Total	9	5	5

GHSG - Grupo de Estudo Alemão do Linfoma de Hodgkin

EORTC - Organização Européia para a Pesquisa e o Tratamento do Câncer

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

SCL – supraclavicular;

ICL - infraclavicular

Nota:

As áreas linfonodais nos critérios estabelecidos pelo grupo alemão (GHSG) e pelo grupo europeu (EORTC) não correspondem às regiões linfonodais da classificação de Ann Arbor, nem da classificação de Lugano (uma área linfonodal pode corresponder a várias regiões linfonodais). No GHSG a região infraclavicular é incluída juntamente com a região cervical e supraclavicular ipsilateral, os linfonodos hilares são incluídos juntamente com o mediastino e o abdome é dividido em duas regiões: superior (hilo esplênico, hilo hepático e celíaco) e inferior.

8 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Questões terapêuticas relacionadas ao melhor regime terapêutico, ao número ideal de ciclos de quimioterapia e à dose ideal de radioterapia devem ser definidas pela equipe clínica dos centros de atenção em oncologia, que possuem autonomia na escolha da melhor opção para cada situação clínica, com base nas melhores evidências científicas disponíveis.

PRINCIPAIS REGIMES DE TRATAMENTO PARA A FORMA CLÁSSICA DO LINFOMA DE HODGKIN

1 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO

Quimioterapia;

Radioterapia

Dependendo da fase da doença (inicial, intermediária ou avançada) e dos fatores prognósticos associados há variações sobre a dose, o número de ciclos de quimioterapia e da combinação de medicamentos prescritos.

Figura 1 – Principais regimes de tratamento para linfoma de Hodgkin.

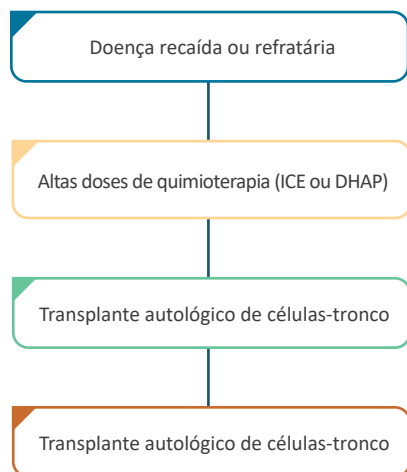
ABVD	BEACOPP PADRÃO	BEACOPP ESCALONADO
A - Doxorrubicina* 25mg/m ² D1 e D15 IV	Bleomicina 10UI/m ² D8 IV	Bleomicina 10UI/m ² D8 IV
Bleomicina 10ui/m ² D1 e D15 IV	Etoposídeo 100mg/m ² D1 a D3 IV	Etoposídeo 100mg/m ² D1 a D3 IV
Vimblastina 6mg/m ² D1 e D15 IV	A - Doxorrubicina* 25mg/m ² D1 IV	A - Doxorrubicina* 35mg/m ² D1 IV
Dacarbazina 375mg/m ² D1 e D15 IV	Ciclofosfamida 650mg/m ² D1 4	Ciclofosfamida 1250mg/m ² D1 4
	O - Vincristina* 1,4mg/m ² D8 IV (máx.: 2mg)	O - Vincristina* 1,4mg/m ² D8 IV (máx.: 2mg)
	Procarbazina 100mg/m ² D1 a D7 VO	Procarbazina 100mg/m ² D1 a D7 VO
	Prednisona 40mg/m ² D1 a D4 VO	Prednisona 40mg/m ² D1 a D4 VO
	G-CSF a partir do D8 SC	G-CSF a partir do D8 SC
*A corresponde à inicial do nome comercial doxorrubicina, referência quando o protocolo foi estabelecido	*A e O correspondem à inicial do nome comercial dos medicamentos, referência quando o protocolo foi estabelecido	*A e O correspondem à inicial do nome comercial dos medicamentos, referência quando o protocolo foi estabelecido

Intervalo entre os ciclos: 28 dias

Intervalo entre os ciclos: 21 dias

2 TRATAMENTO DE DOENÇA RECAÍDA OU REFRATÁRIA

Apesar de uma alta probabilidade de sucesso com o tratamento de primeira linha, cerca de 10% dos pacientes com linfoma de Hodgkin, desenvolvem doença recaída ou refratária.



3 TRATAMENTO DO LINFOMA DE HODGKIN COM PREDOMÍNIO LINFOCITÁRIO NODULAR

- As células malignas do linfoma de Hodgkin predominante em linfócitos nodulares (do inglês, *Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma* - NLPHL) são caracterizadas pela expressão obrigatória de CD20 juntamente com negatividade para CD30.
- O tratamento para pacientes com NLPHL em estágio IA, ou seja, de envolvimento de um único local linfático ou envolvimento localizado de um único órgão ou local extra linfático associado à ausência de sintomas de febre, sudorese noturna e perda de peso abrupta, recomenda-se apenas radioterapia (do inglês, *Involved-Nodal, RadioTherapy* - ISRT de 30 Gy).
- A partir de um consenso de especialistas recomenda-se que todos os pacientes com NLPHL que possuem fatores de risco ou não estão no estágio IA devem ser tratados da mesma maneira que os pacientes com linfoma de Hodgkin clássico.

ESQUEMA TERAPÊUTICO

1 ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO NÃO ADAPTADA AO EXAME DE PET-CT

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO: DOENÇA LOCALIZADA

Os pacientes com doença localizada devem ser tratados de acordo com as suas características prognósticas de apresentação.

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO: DOENÇA AVANÇADA

- Atualmente, o tratamento da doença avançada é com quimioterapia;
- A radioterapia é restrita aos pacientes com doença residual ou grandes massas.

Figura 3 – Fluxograma de tratamento de pacientes com doença localizada.

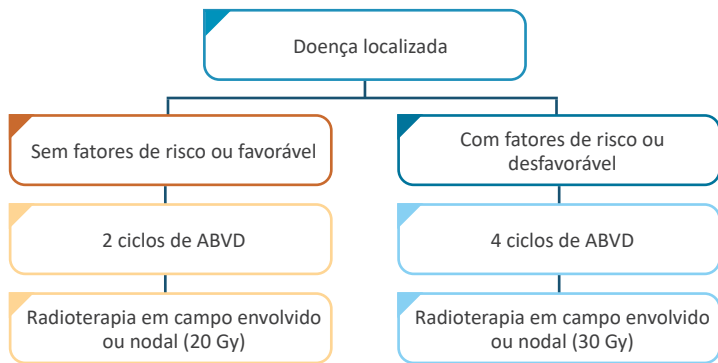
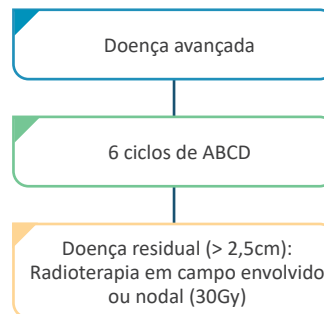


Figura 4 – Fluxograma de tratamento para pacientes com doença avançada.



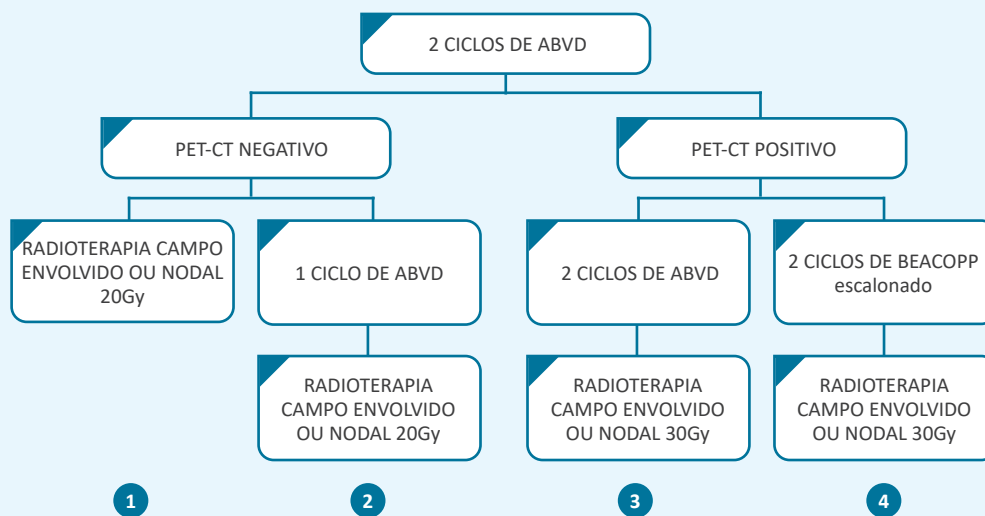
2 ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO ADAPTADA AO EXAME DE PET-CT

Uma das estratégias é avaliar a resposta ao tratamento por meio da PET-CT, segundo os Critérios de Deauville (DV). Trata-se de uma escala de 5 pontos em que se pontua a captação de maior intensidade no sítio inicial da doença, caso esteja presente:

ESCORE	DEFINIÇÃO
1	Sem captação
2	Captação ≤ mediastino
3	Captação > mediastino, mas ≤ fígado
4	Aumento moderadamente superior ao fígado
5	Aumento marcadamente superior ao fígado e/ ou novas lesões
X	Novas áreas de captação provavelmente não relacionadas ao linfoma

3 TRATAMENTO ADAPTADO AO PET-CT DOENÇA LOCALIZADA

Figura 5 – Recomendação tratamento adaptado ao PET-CT para doença localizada sem fatores de risco ou favorável.



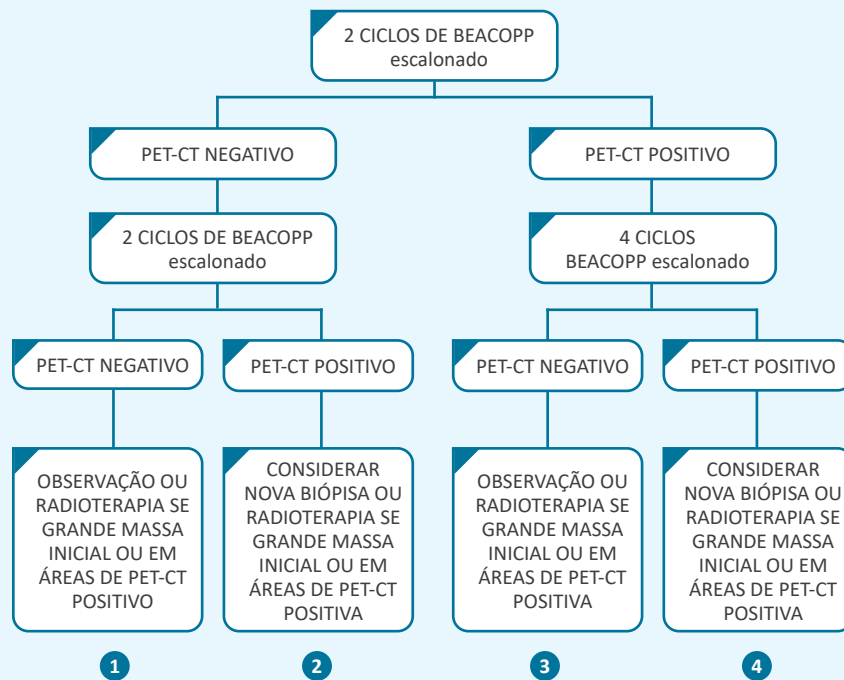
Nota: Recomenda-se nova biópsia nos pacientes que apresentarem, de acordo com os critérios de Deauville, um valor de 5 pontos (DV:5). Os pacientes que apresentarem biópsia positiva, devem ser tratados como para doença refratária/recaída.

4 TRATAMENTO ADAPTADO AO PET-CT DOENÇA AVANÇADA

Figura 6 – Recomendação tratamento adaptado ao PET-CT para doença avançada em pacientes tratados inicialmente com Protocolo ABVD.



Figura 7 – Recomendação tratamento adaptado ao PET-CT para doença avançada em pacientes tratados inicialmente como Protocolo BEACOPP escalonado (somente pacientes selecionados: IPS ≥ 4 e < 60 anos).



Nota: Recomenda-se nova biópsia nos pacientes que apresentarem, de acordo com os Critérios de Deauville, um valor de 5 pontos (DV:5). Os pacientes que apresentarem biópsia positiva, devem ser tratados como doença refratária/recaída.

5 EVENTOS ADVERSOS

Consultar item 6.6 da PT N 24, de 29/12/2020

Efeitos tóxicos hematológicos e pulmonares

CASOS ESPECIAIS

1 GESTANTES

Com uma relação de incidência estimada entre 1:1.000 e 1:3.000 partos, o linfoma de Hodgkin é a neoplasia hematológica mais comum da gravidez;

O tratamento de uma paciente gestante com linfoma de Hodgkin requer uma abordagem multidisciplinar, combinando conhecimentos em oncologia médica, obstetria de alto risco e neonatologia, além de comunicação eficaz com a paciente e sua família;

A biologia, o curso clínico e o prognóstico da doença são semelhantes aos observados em mulheres não grávidas.

Estadiamento

Estudos laboratoriais, incluindo hemograma completo, determinação de velocidade de hemossedimentação (VHS), dosagem sérica de ureia, creatinina, enzimas hepáticas e sorologia para HIV;

Radiografia de tórax, preferencialmente apenas com projeção posterior-anterior e obrigatoriamente com blindagem abdominal adequada;

Avaliação do abdome com ressonância magnética ou ultrassonografia.

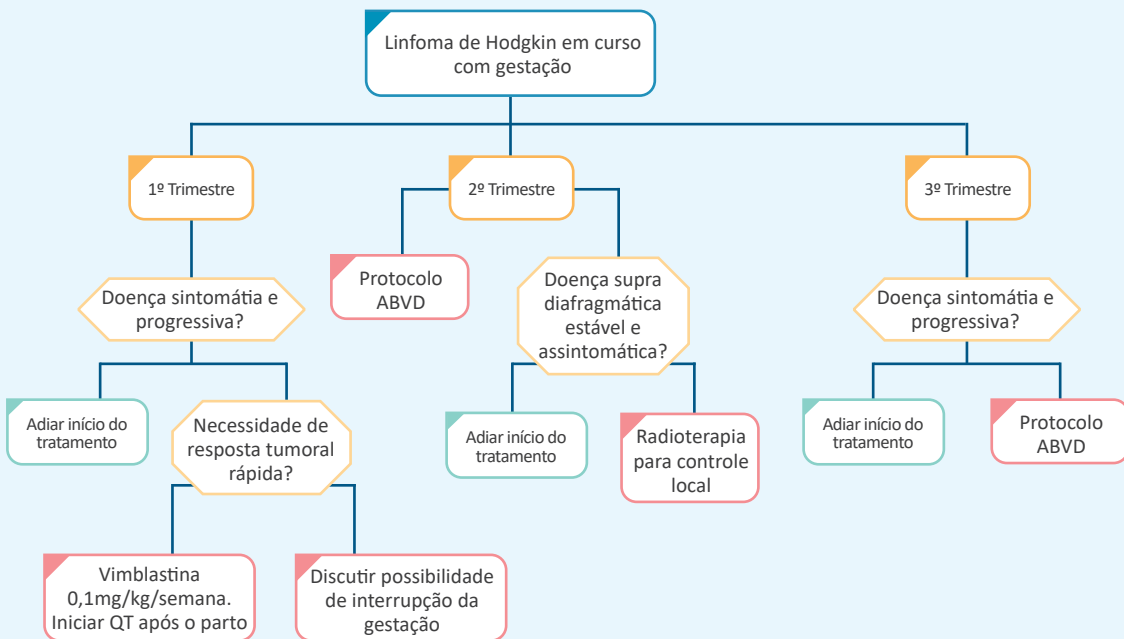
Tratamento

A escolha do tratamento do linfoma de Hodgkin durante a gravidez depende da fase (trimestre) da gestação, bem como da localização e estágio clínico da doença;

De modo geral, sempre que possível, a terapia deve ser adiada até pelo menos o início do segundo trimestre;

Pacientes que apresentam doença supra diafragmática assintomática, estável e não volumosa são candidatas a que a terapia seja adiada para além do primeiro trimestre de gestação;

No entanto, em pacientes com doença sintomática, de acometimento sub diafragmático ou que apresentem tumores volumosos ou em progressão, o tratamento apropriado não deve ser postergado.



2 IDOSOS

A presença de comorbidades e de disfunções orgânicas pré-existentes podem limitar o uso ou a intensidade da quimioterapia com potencial curativo.

Para pacientes idosos sem comorbidades significativas, o tratamento de modalidade combinada é uma opção viável e com potencial curativo.

Figura 9 – Fluxograma de tratamento para pacientes idosos com doença localizada.

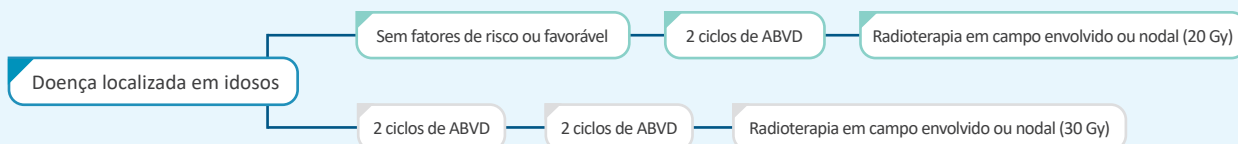


Figura 10 – Fluxograma de tratamento para pacientes idosos com doença avançada.



3 INFEÇÃO PELO VÍRUS HIV

A incidência de linfoma de Hodgkin em indivíduos infectados pelo vírus HIV é de 5 a 20 vezes maior do que na população geral, a idade média ao diagnóstico é de 40 a 44 anos e o subtipo histológico mais prevalente é a celularidade mista;

Desde a implementação rotineira da terapia antirretroviral (TARV), o câncer é diagnosticado em cerca de 40% das pessoas com HIV sendo responsável por até 28% das mortes relacionadas ao vírus;

Deste modo, a TARV é um componente essencial para o tratamento de pessoas com linfoma relacionado ao HIV e deve ser continuada durante o período da quimioterapia, tendo por objetivo reduzir a carga viral do HIV a níveis indetectáveis.

As comorbidades relacionadas ao HIV tem um amplo espectro de gravidade e merecem especial atenção durante o planejamento do tratamento quimioterápico.

Pacientes infectados pelo HIV devem receber o mesmo tratamento planejado para os não infectados, acrescido da TARV.

Deve-se atentar para o fato de que, durante o período de quimioterapia, para redução do risco de infecções oportunistas, há necessidade de considerar também o uso de antibioticoprofilaxia.

2 MONITORAMENTO

Os pacientes com linfoma de Hodgkin precisam ser acompanhados quanto a história, exame físico e análise laboratorial regularmente: a cada 3 meses no primeiro ano após o tratamento, a cada 6 meses do segundo ao quarto ano e, posteriormente, anualmente.

3 GESTÃO E CONTROLE

▶ Pacientes adultos com diagnóstico de linfoma de Hodgkin devem ser preferencialmente atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de radioterapia e minimamente naqueles com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial/acompanhamento.

▶ O medicamento Brentuximabe vedotina foi incorporado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou

recidivado após transplante autólogo de células tronco hematopoéticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, por meio da Portaria nº 12, de 11 de março de 2019, e também será fornecido por unidades de saúde credenciadas ao SUS e habilitadas em Oncologia (CACON e UNACON) seguindo o respectivo fluxo de medicamentos antineoplásicos, a partir da atualização do valor referente aos procedimentos de quimioterapia da Doença de Hodgkin.