



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Hematologia

Linfoma de Hodgkin de predomínio linfocitário nodular, um linfoma indolente com excelente evolução clínica.

Raquel Coelho Marques

Orientado por:

Professor Doutor João Forjaz Lacerda

Co-Orientado por:

Doutora Francesca Pierdomenico

JULHO'2021

Resumo:

O linfoma de Hodgkin de predomínio linfocitário nodular (LHPLN) é um subtipo raro de linfoma de Hodgkin (LH), representando cerca de 5% destes. É uma entidade distinta do LH Clássico, quer histologicamente quer clinicamente, com um curso mais indolente, tendência para recidivas mais tardias e transformações para linfomas mais agressivos. Não existe consenso acerca da melhor abordagem terapêutica, especialmente nos estádios avançados.

Os objetivos deste estudo são: caracterização da apresentação clínica do LHPLN e da abordagem terapêutica; determinação das sobrevivências livre de doença (*DFS*), livre de progressão (*PFS*) e global (*OS*) e dos fatores prognósticos que as influenciam.

Realizou-se uma análise unicêntrica, retrospectiva dos doentes com LHPLN diagnosticados e tratados entre 2003 e 2020, no serviço de Hematologia do IPOLFG, com seguimento mínimo de 1 ano.

Foram identificados 48 doentes, com uma mediana de seguimento de 6,1 anos. A maioria (83%) obteve resposta completa a 1ª linha terapêutica, com 5 progressões e 8 recaídas, com tempo mediano até a recaída de 44 meses. A *DFS* aos 5 e 10 anos foi de 87,80% (IC95%: 73,04%-94,76%) e 58,54% (IC95%: 27,18%-80,24%), a *PFS* aos 5 e 10 anos foi de 77,57% (IC95%: 62,18%-87,31%) e 48,48% (IC95%: 20,83%-71,60%) e a *OS* a 5 e 10 anos de 97,73% (IC95%: 84,94%-99,68%) e 86,87% (IC95%: 47,28%-97,39%), respetivamente. Estádios avançados e envolvimento de 3 ou mais áreas nodais demonstraram ser fatores de mau prognóstico para a *PFS*. Verificaram-se 3 transformações para linfoma de alto grau. À data do último *follow-up* 94% dos doentes estavam vivos.

Apesar da pequena dimensão da amostra, assim como do período de follow-up curto, confirmamos que o LHPLN é um linfoma de curso indolente e de evolução favorável. Seria importante prosseguir com um estudo multicêntrico, para verificar os resultados obtidos a nível nacional e aferir as práticas diagnósticas e terapêuticas.

Palavras chave: Linfoma de Hodgkin de predomínio linfocitário nodular, fatores prognósticos, sobrevivência livre de doença, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global.

Abstract:

Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma (NLPHL) is a rare subtype of Hodgkin's lymphoma (HL), representing about 5% of these. It is a distinct entity from Classic HL, both histologically and clinically, with a more indolent course, a tendency to later relapses and transformations to more aggressive lymphomas. There is no consensus on the best therapeutic approach, especially in advanced stages.

The objectives of this study are: characterization of the clinical presentation of LHPLN and the therapeutic approach; determination of disease-free (DFS), progression-free (PFS) and global (OS) survivals and the prognostic factors influencing them.

A unicentric, retrospective analysis of patients with NLPHL diagnosed and treated between 2003 and 2020 was carried out in the Hematology Service of IPOLFG, with a minimum follow-up of 1 year.

Forty-eight patients were identified, with a median follow-up of 6.1 years. The majority (83%) had a complete response to the first line of therapy, with 5 progressions and 8 relapses, with a median time to relapse of 44 months. The DFS at 5 and 10 years was 87.80% (95%CI: 73.04%-94.76%) and 58.54% (95%CI: 27.18%-80.24%), the PFS at 5 and 10 years was 77.57% (95%CI: 62.18%-87.31%) and 48.48% (95%CI: 20.83%-71.60%) and the OS at 5 and 10 years of 97.73% (95%CI: 84.94%-99.68%) and 86.87% (95%CI: 47.28%-97.39%), respectively. Advanced stages and involvement of 3 or more nodal areas have been shown to be poor prognostic factors for PFS. There were 3 transformations to high-grade lymphoma. At the date of the last follow-up 94% of patients were alive.

Despite the small sample size, as well as the short follow-up period, we confirm that NLPHL is a lymphoma with an indolent course and a favorable evolution. It would be important to proceed with a multicenter study, to verify the results obtained at a national level and assess diagnostic and therapeutic practices.

Key words: Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma, prognostic factors, disease-free survival, progression-free survival, overall survival.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentado.

Índice

Agradecimentos	4
Glossário	6
Introdução	8
Materiais e métodos	16
- População em estudo	16
- Métodos	16
- Objetivos	17
Resultados	19
- Características populacionais	19
- Terapêuticas de primeira linha	21
- Terapêuticas de segunda linha	23
- <i>Outcomes</i>	25
Discussão	31
Conclusão	34
Referências bibliográficas	35

Agradecimentos

Começo ousadamente com uma citação de Fernando Pessoa que diz “Deus quer, o homem sonha, a obra nasce”, que neste caso se pode converter em: eu quis, a Dra. Francesca comigo sonhou e a obra lá nasceu.

Gostaria de agradecer assim primeiramente à Dra. Francesca Pierdomenico. Por ter caminhado a meu lado e me ter sempre amparado nesta aventura de fazer uma investigação clínica, mas principalmente por tudo o que me ensinou, profissional e pessoalmente. É uma profissional admirável, com a qual muito aprendi desde que a conheci, no meu estágio do 3º ano. Enquanto futura médica, espero ter pelo menos metade do seu conhecimento e empatia pelo doente. Enquanto ser humano em crescimento, levo a sua dedicação aos outros e ao trabalho, o respeito e amabilidade para com o outro, como algo tão essencial e especial, a nunca esquecer. Para além de uma excelente orientadora, ganhei também uma mentora e amiga, para daqui para a frente. Obrigada, que bom que está a ser.

Seguidamente agradecer o apoio e a colaboração do Dr. José Cabeçadas, disponível ao longo de todo o processo de desenvolvimento do trabalho, fiel conselheiro científico, assim como a colaboração da Dra. Maria Beatriz Pimentão na revisão da anatomia patológica. Também à colega Adriana Ramos, um especial agradecimento por todo o ensinamento estatístico e pela disponibilidade, foi essencial para tirar conclusões da investigação e terminar assim com esplendor esta obra.

Deixar uma palavra de agradecimento também à Prof. Dra. Maria Gomes da Silva, pela sua experiência, por todo o acompanhamento e apoio a este projeto, sempre com muita assertividade, que bastante valorizei. Ainda um obrigado ao Prof. Dr. João Forjaz Lacerda por ter aceite este desafio de ser meu orientador.

Depois, não poderia deixar de agradecer também ao Dr. João Maciel, a maior surpresa do meu último ano de faculdade. Não o sabe, mas todas as conversas mais ou menos filosóficas e tão objetivas ao mesmo tempo, me moldaram este ano, lembrando-me de qual o meu rumo daqui para a frente: ser uma médica dedicada, a pensar sempre no melhor para o doente e para a ciência. Querer ser sempre mais e

melhor, questionando sempre as coisas que me são apresentadas. Devolveu-me um brilho especial pela medicina, pela investigação e pelo conhecimento, nunca esquecendo a vida lá fora e os que mais gostamos. Uma verdadeira inspiração para atingir o sonho.

Sem todos estes excelentes profissionais teria sido mais difícil desenvolver este projeto e ter o entusiasmo e interesse necessário para que ficasse concluído com orgulho.

Agradecer depois ao meu grupo de amigas mais próximo, que trouxe esperança nos momentos mais difíceis e mais desanimadores desta jornada, e também me aguentaram nos momentos de entusiasmo, quando não me poupava nas palavras em relação a tudo o que estava a aprender e a realizar. Amigos da faculdade são os que ficam para a vida, sempre ouvi dizer.

Por último, mas nunca menos importante, agradecer aos meus pais que me permitiram chegar até aqui e me deram todos os alicerces pessoais e financeiros para conseguir tudo o que sou e tudo o que tenho até hoje. São os melhores do mundo.

“É preciso coragem para ser diferente e competência para fazer a diferença”.

Obrigada mais uma vez a todos os grandes apoios e exemplos que se juntaram a mim ao longo deste tempo.

Glossário

ABVD- adriamicina/doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina

ATMO- Transplante autólogo de medula óssea

BEACOPP- belomicina, etoposido, adriamicina/doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona

CMT- Terapêutica de modalidade combinada

CVP- ciclofosfamida, vincristina, prednisona

DLBCL- Linfoma difuso de grandes células B

DFS- Sobrevida livre de doença

ESMO- *European Society of Medical Oncology*

ESHAP- etoposido, metilprednisolona (solumedrol), citarabina de alta dose e cisplatina

GHSB- *German Hodgkin Study Group*

IFRT- *Involved-field radiation therapy*

IPOFEG- Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa

IPS- Score prognóstico internacional (IPS) - Índice de Hasenclever

ISRT- *Involved-site radiation therapy* / Radioterapia de local envolvido

LDH- Desidrogenase láctica

LH- Linfoma de Hodgkin

LHC- Linfoma de Hodgkin Clássico

LHPLN- Linfoma de Hodgkin de Predomínio Linfocitário Nodular

LLC- Leucemia Linfocítica Crônica

LNH- Linfoma não Hodgkin

OEPA- vincristina, etoposido, prednisona, adriamicina/doxorubicina

OMS- Organização Mundial de Saúde

OS- Sobrevida global

PET- Tomografia por emissão de positrões

PFS- Sobrevida livre de progressão

QT- Quimioterapia

RT- Radioterapia

R-CHOP- rituximab, ciclofosfamida, adriamicina/doxorubicina, vincristina e prednisona

R-CVP- rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona

TC - Tomografia computadorizada

TC CTAP- Tomografia computadorizada cervical, tóraca, abdominal e pélvica

THRLBCL- Linfoma de grandes células B rico em células-T/histiócitos

VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana

VS- Velocidade de sedimentação

WW- *watch and wait/ watchful waiting*

Introdução

O LHPLN foi primeiramente descrito como um subtipo distinto do LH, designado como “paragranuloma nodular” na classificação de Jackson e Parker em 1947^[1], sendo que em 1966 foi chamado de “variante linfocítica e histiocítica” por Lukes e Butler^[2] e depois, em 1974, Lennert fez a distinção entre o tipo nodular e o tipo difuso do LH de predomínio linfocitário^[3,4].

Este linfoma é um subtipo raro de LH, com uma incidência estimada de 1,5 casos por milhão por ano, representando apenas cerca de 5% destes. É uma entidade distinta do LHC, tanto clinicamente como em termos histopatológicos, com melhor controlo tumoral com a terapêutica e melhor sobrevivência global^[5].

Em termos genómicos e histológicos, pode apresentar uma maior semelhança com Linfomas de células B mais agressivos, particularmente *THRLBCL*^[6-8], mas clinicamente assemelha-se a Linfomas Não Hodgkin B Indolentes, com progressão lenta de doença, um padrão de recidivas tardias e tendência para transformação em Linfoma de alto grau histologicamente classificado, em geral, como *THRBCL*^[5].

Clinicamente, aparece com frequência em jovens adultos, com uma mediana de idades por volta dos 40 anos ao diagnóstico e com forte preponderância no sexo masculino, com rácio 3:1^[9,10]. Tipicamente é diagnosticada em estadios precoce (estádios I e II de acordo com Ann Arbor), com apenas cerca de 20% em estadios avançados, em adenopatias periféricas, muitas vezes numa única região ganglionar, poupando em geral o mediastino, contrariamente do LHC^[5]. Sintomas B, doença volumosa e envolvimento extranodal são características raras, contudo por vezes presentes em estádios avançados. Os doentes apresentam comumente um *IPS* baixo e um prognóstico favorável^[5].

Histologicamente, o LHPLN é caracterizado por grandes nódulos de linfócitos B reativos, que contêm células de tipo predominante linfocitário ou “células *popcorn*” pelo seu aspeto lobulado, que eram referidas anteriormente como células linfocíticas e histiocíticas ou variantes de Reed-Sternberg^[11]. Estas células *popcorn*, as células

tumorais nesta doença, expressam os marcadores de células B CD19, CD20, CD45 e CD79a, contrariamente às células de Reed-Sternberg, patognomónicas do LHC, que são habitualmente negativas para marcadores B e positivas para CD15 e CD30^[11].

Os padrões de crescimento histopatológico típicos do LHPLN, descritos por *Fan*^[7], incluem os subtipos nodular rico em células B (padrão A) e serpiginoso/interconectado (padrão B). Ambos apresentam um crescimento predominantemente nodular, com células B não-neoplásicas e células *popcorn* dentro dos nódulos. Em contraste, existem as variantes histopatológicas caracterizadas tanto por células *popcorn* fora dos nódulos e/ou um número reduzido de células B não-neoplásicas dentro dos nódulos. Portanto, de acordo com *Fan*^[7], estas variantes histopatológicas são definidas por predominância de células *popcorn* extranodais (padrão C), padrão nodular rico em células T, com diminuição de células B (padrão D), padrão difuso *THRLBCL-like* (padrão E) ou um padrão difuso *moth-eaten* com fundo rico em células B (padrão F), sendo que diferentes padrões de crescimento podem ser encontrados num mesmo gânglio^[8]. Estas variantes estão habitualmente associadas a características clínicas desfavoráveis, como doença em estadio avançado e um alto *IPS*, com maiores taxas de recidivas, quando comparadas com a histologia típica A ou B^[7]. Doentes com padrões típicos ao diagnóstico apresentam uma *PFS* aos 5 anos superior quando comparadas com os que apresentam variantes histológicas, no entanto esta vantagem não se traduz numa maior sobrevivência global^[8].

O diagnóstico definitivo consegue-se através de uma biópsia de adenopatia ou órgão envolvidos. É importante referir que muitas vezes a citologia aspirativa por agulha fina ou a biópsia de agulha (*core-needle biopsy*) fornecem resultados inespecíficos, devido ao pequeno rácio de células malignas/células normais e à perda da arquitetura normal do tecido que não é visível neste tipo de amostra. Desta forma, se a suspeita clínica for elevada, deve ser feita uma biópsia excisional para fazer o diagnóstico de LHPLN. São depois necessários mais exames complementares para fazer o estadiamento do linfoma, de modo a guiar o tratamento da forma mais adequada, e a dar-nos a informação prognóstica, como é o caso da telerradiografia de tórax (Rx Tórax), da TC

CTAP e da *PET*. A *PET* é usada também como método standard para definir a resposta ao tratamento, com o auxílio da Escala de *Deauville*^[12].

Estudos laboratoriais com hemograma, valores de albumina, de LDH e VS, também são necessários. Testes serológicos para hepatites B e C e VIH também são recomendados, uma vez que o seu tratamento melhora o prognóstico nos doentes que estão infetados.^[13]

Em geral, o prognóstico desta doença é pelo menos tão bom como o do LHC, sendo a sobrevivência a longo prazo atingida em aproximadamente 90% dos casos^[9]. Não existem *scores* prognósticos específicos para o LHPLN, estando associados a uma sobrevivência inferior as seguintes características clinicas: idade, estadio avançado, anemia, linfopenia, doença volumosa, envolvimento esplénico e mais de 3 áreas nodais envolvidas^[9,14]. Por este motivo, utiliza-se a estratificação em grupos de risco prognóstico do LHC^[15]. Para os estadios precoces são incluídos como fatores a presença de massa mediastínica volumosa, o aumento da VS, o número de áreas nodais envolvidas, o envolvimento extranodal e a idade superior a 50 anos^[16,17]. Em contraste, no caso de se tratar de um estadio avançado, estes fatores têm demonstrado ser menos preditivos de recorrência e sobrevivência. Desta forma utiliza-se um sistema de prognóstico específico (*IPS*)^[18], que identifica 7 fatores com impacto prognóstico individual semelhante na *PFS* e na *OS*, sendo eles: 1. idade >45 anos; 2. doença em estadio IV; 3. sexo masculino; 4. leucócitos > 15 000/mL; 5. Linfócitos < 600/mL ou <8% dos leucócitos; 6. Albumina <4g/dL; 7. Hemoglobina <10.5g/dL.^[13]

O *GHS* divide os LH de acordo com o estadio de *Ann Arbor* e a presença de determinados fatores de risco, em 3 diferentes grupos de risco^[19]:

Estadios precoces:	Estadios intermédios:	Estadios avançados:
- Estadios IA ou IB, sem fatores de risco; - Estadios IIA ou IIB, sem fatores de risco.	- Estadios IA, IB ou IIA com \geq 1 fatores de risco; - Estadios IIB com \geq 3 áreas nodais envolvidas ao diagnóstico e/ou VS elevada.	- Estadios IIB com doença extranodal e/ou massa mediastínica volumosa; - Estadios IIIA ou IIIB - Estadios IVA ou IVB.

Na lista de fatores de risco constam: a presença de massa mediastínica volumosa, medida por radiografia de tórax, doença extranodal, envolvimento de 3 ou mais áreas nodais e VS elevada.

Relativamente ao tratamento, existem vários fatores preponderantes na sua escolha, sendo eles o estadio da doença (limitado ou avançado), a presença de sintomas constitucionais ou a presença de outros fatores de mau prognóstico^[15]. Durante o decurso do tratamento, a monitorização com *PET* é essencial para decidir se se mantém o esquema terapêutico como planeado ou se se adicionam ou omitem componentes. Utiliza-se assim a Escala de *Deauville*^[12] para avaliar a resposta por *PET*, sendo ela composta por 5 pontos:

Escala de <i>Deauville</i>
1- Exame sem captação;
2- Captação menor ou igual ao mediastino;
3- Captação maior que o mediastino, mas menor ou igual ao fígado;
4- Captação moderadamente aumentada em comparação ao fígado, em qualquer local;
5- Captação com aumento significativamente maior que o fígado e/ou novas lesões relacionadas com o linfoma;
X- Novas áreas de captação com relação improvável ao linfoma.

Considera-se a *PET* positiva quando temos um *Deauville* 4 ou 5.

O uso deste exame de imagem é baseado em estudos, sobretudo em LHC, que demonstram que doentes com *PET* positiva ao completarem o tratamento têm uma taxa de recorrência superior, independentemente dos resultados da TC^[20,21]. Uma *PET* positiva após 2 ciclos de tratamento tem sido um fator preditor de sobrevivência melhor que o estadio ao diagnóstico, a presença de doença extranodal ou outros fatores conhecidos e pode resultar numa intensificação da terapêutica. Também uma *PET* positiva no final da terapêutica pode levar à adição de RT de consolidação nos locais positivos ou mesmo a necessidade de iniciar tratamento de recurso, idealmente após confirmação histológica. A qualquer ponto do tratamento, persistência de doença por

PET pode levar-nos a repetir a biópsia para confirmação histológica e exclusão de transformação.^[15]

Habitualmente escolhe-se o esquema terapêutico de acordo com o estadio, podendo optar-se por RT isolada, QT isolada ou em combinação com a RT (*CMT*), imunoterapia ou até observação apenas (*WW*). De acordo com os estudos disponíveis, doentes com LHPLN no estadio IA podem receber tratamento menos agressivo que doentes com LHC no mesmo estadio, sem comprometer o prognóstico, nomeadamente fazer excisão da adenopatia seguida da abordagem *WW*^[15]. No entanto, o tratamento *standard* deste estadio, segundo as *guidelines* da *ESMO* de 2018, é a *ISRT*, sendo o *WW* uma também uma opção válida sobretudo em idades pediátricas. Os restantes estadios podem ser tratados de acordo com a terapêutica *standard* do LHC^[22]:

- Estadios precoces - 2 ciclos de ABVD seguidos de *IFRT*, numa dose de 20 Gy.
- Estadios intermédios- 4 ciclos ABVD seguidos de *IFRT*, na dose de 30 Gy.
- Estadios avançados- 4 a 6 ciclos de ABVD ou 4 a 6 ciclos de BEACOPP escalado (eBEACOPP), podendo-se realizar posteriormente RT, de acordo com o resultado da *PET*.

De notar que a existência dos marcadores CD20, nas células PL, permitem o uso de anticorpos anti-CD20, como o rituximab, que não é utilizado no tratamento do LHC. Desta forma, o *GHSB* analisou a melhor terapêutica para cada estadio, de acordo com a sua classificação em grupos de risco^[23], e mostrou que em estadios precoces, excluindo o IA, e estadios intermédios, os tratamentos podem ser otimizados pela associação de anticorpos anti-CD20, como o rituximab, à QT convencional.

Nos estadios avançados não existe uma terapêutica habitual consensual, tendo sido investigadas diferentes abordagens, em particular as terapêuticas usadas no LHC, como ABVD ou eBEACOPP, e o protocolo R-CHOP, mais usado nos LNH de células B. O protocolo ABVD não parece ser o melhor regime, apresentando numa análise retrospectiva, uma taxa de recaída próxima dos 40%^[24]. A utilização do esquema mais agressivo eBEACOPP também foi avaliada, demonstrando taxas de *PFS* e de *OS* aos 10 anos próximas de 70% e 90% respetivamente, podendo representar uma estratégia útil em doentes com fatores de mau prognóstico (doença volumosa, doença extranodal ou envolvimento medular)^[23]. No entanto este esquema está associado a um maior risco

de toxicidade tardia, devendo-se calcular o risco-benefício da sua utilização numa doença que tem habitualmente uma evolução muito favorável. Já em relação ao protocolo R-CHOP, o maior estudo retrospectivo que avaliou a combinação de um anti-CD20 com QT convencional revelou resultados promissores, apresentando taxas de *PFS* aos 10 anos de 87%^[25]. Por fim, em alguns casos selecionados de doentes sem fatores de risco e assintomáticos, também é possível uma abordagem de *WW* à semelhança do que habitualmente se pratica nos LNH de células B indolentes^[26].

A resposta à terapêutica, como já mencionado, é determinada pela imagem obtida pela *PET*^[13]. Em caso de recidiva ou progressão de doença, não há terapêutica *standard* definida. Primeiramente, é mandatória uma nova biópsia após suspeita de recidiva para excluir a transformação para LNH agressivo^[22]. É importante também nesta altura rever a classificação das variantes histológicas, pois identificam doentes com maior risco de doença refratária quando recebem a terapêutica *standard*, podendo ser candidatos a tratamentos alvo, como a utilização de anti-CD20^[8]. Após confirmação e antes da escolha da segunda linha terapêutica temos que ter em conta vários fatores, como a duração da primeira remissão, terapêutica previamente realizada, carga sintomática e extensão da doença no momento da recidiva. Se a recidiva for localizada, RT isolada em áreas não previamente irradiadas ou os anticorpos anti-CD20, rituximab ou ofatumumab, podem ser uma opção^[22]. Em particular, a utilização de rituximab em monoterapia foi avaliada prospectivamente num ensaio de fase 2 com bom controlo da doença a longo prazo (*PFS* e *OS* estimadas a 5 anos de 50% e 90%, respetivamente) e com taxas de resposta global de 95%, podendo ser uma válida opção em doentes com doença indolente e maior tempo até à recidiva^[27]. Se a recidiva for em estadió avançado e houver fatores de mau prognóstico associados está indicado, nos doentes com capacidade para esquemas mais agressivos, QT *salvage* (de recurso) com esquemas à base de derivados do platineo, possivelmente combinada com anti-CD20, seguida de quimioterapia de alta dose e suporte com células estaminais autólogas (ATMO)^[22]. Dada a ausência de CD30 nas células *popcorn* deste linfoma, o brentuximab vedotin (BV), usado no LHC em recaída, não representa uma opção válida terapêutica.

Contrariamente ao LHC, há tendência para recidivas múltiplas e tardias, por vezes mesmo após os 5 anos de remissão, e ainda para transformações em linfomas de alto grau, o *DLBCL* e o *THRLBCL-like*^[28], sendo mais frequente o *DLBCL*^[29–33].

A título de curiosidade, existe uma dificuldade acrescida em estabelecer a diferença entre a variante histológica do LHPLN designada de padrão E, o padrão difuso *THRLBCL-like*, e a transformação em *THRLBCL-like*. Crê-se que numa boa biópsia a presença de um resíduo de LH ou de estruturas foliculares favorece o primeiro. Acredita-se que alguns TRCBCL são precedidos de Linfoma de Hodgkin.

De acordo com vários estudos publicados, há uma grande variedade nas taxas de transformação reportadas (0.9% a 30%)^[30–32,34–37], com taxas aos 10 anos de ~7-10% e aos 20 anos de ~30%^[31,32,38]. Esta heterogeneidade pode refletir múltiplos fatores, como a exatidão do diagnóstico original de LHPLN (particularmente em estudos mais antigos, antes do diagnóstico ser baseado na mais recente classificação da OMS), a falta de revisão histopatológica especializada à data da recidiva, perfis de risco variáveis e um curto período de *follow-up*. Este último ponto é particularmente importante, porque esta transformação pode ocorrer até 20 anos após o diagnóstico do LHPLN^[31]; as transformações ocorridas num curto período de seguimento podem traduzir a presença de um linfoma agressivo já à data do diagnóstico^[39].

Esta transformação parece estar mais associada a estadios avançados ao diagnóstico, à presença de envolvimento esplénico (menos comum no *DLBCL* de novo) independentemente do estadio, assim como a um alto *IPS* e à presença de carga sintomática significativa^[31,39]. Histologicamente as células *popcorn* do LHPLN com casos de transformação têm mais frequentemente imunofenotipos aberrantes com expressão de CD10, CD30 e CD15^[40]. Estudos moleculares demonstraram uma relação clonal entre as células *popcorn* do LHPLN e as células do *DLBCL* associado, sugerindo que este último pode evoluir a partir do mesmo precursor do centro germinativo que desenvolveu um fenótipo mais agressivo da doença^[31]. Sendo mais frequente a transformação em *DLBCL*, o tratamento sugerido é o que está preconizado para estes LNH células B^[12].

Pelas características destes indivíduos, o tratamento costuma ser mais agressivo do que os que recaem sem transformação e a exposição prévia a antraciclina é um fator a ter em consideração^[39]. Desta forma, doentes que não tenham feito QT como

terapêutica para o LHPLN, podem ser tratados com R-CHOP ou protocolos semelhantes, sendo que para os que já fizeram QT com antraciclina, o tratamento de eleição é a QT de alta dose seguida de ATMO^[31,32,38,39]. Está bem estabelecido que haver quimiossensibilidade à imunoquimioterapia pré-ATMO nos *DLBCL* que recaem é um fator chave para determinar a sobrevivência e podemos estender essa observação à transformação no LHPLN, mostrando que a sobrevivência após QT de alta dose com ATMO é dependente do grau de quimiossensibilidade na altura do primeiro tratamento aquando da transformação^[39]. A maioria dos doentes com transformação histológica respondem com sucesso à terapia *salvage*^[41], reportando taxas de *PFS* de ~60% a 5 anos e ~50% a 10 anos, e *OS* de ~75% a 5 anos e ~60 a 10 anos^[4,31,38]. Em termos prognósticos, constatou-se que o *IPS* à altura da transformação é um fator importante^[39] e que doentes com LHPLN com transformação em *DLBCL* têm melhor prognóstico quando comparados com os doentes com *DLBCL* de novo^[4,31,32,42,43]. A transformação só por si é uma causa comum de morte e assim representa uma das maiores contribuições para a morbilidade e mortalidade destes doentes^[31].

Existe ainda pouco conhecimento sobre o risco cumulativo de transformação a longo prazo, e questiona-se se a transformação representa ou não parte do espectro do LHPLN incluindo uma “zona cinzenta” até ao *DLBCL*^[40].

Devido à sua raridade, com dificuldade em estabelecer um diagnóstico histológico correto^[44], especialmente com dados antigos e com curto período de *follow-up* dos estudos, há uma escassez no conhecimento da caracterização clínica do LHPLN, fatores prognósticos, gestão e tratamento, risco de transformação e sobrevivência. Isto é especialmente verdade para os estadios mais avançados, por ser uma forma infrequente de apresentação ao diagnóstico. É importante realizar estudos nesta área para conseguirmos perceber melhor esta doença e ainda para tentar de diminuir a toxicidade relacionada com as terapêuticas utilizadas, sem comprometer a sua eficácia, dado o seu excelente prognóstico^[45,46]. Por isso, conduzimos este estudo retrospectivo de forma a melhor caracterizar a doença e a sua abordagem terapêutica num contexto de vida real, analisar a sobrevivência deste linfoma e ainda a identificar fatores de mau prognóstico na população do estudo.

Materiais e métodos

- População em estudo

Realizou-se um estudo unicêntrico e retrospectivo, onde foram incluídos todos os doentes consecutivos com LHPLN, independentemente da idade, diagnosticados e seguidos no IPOLFG, entre 2003 e 2020, com pelo menos 1 ano de *follow-up* (n = 49). Foi realizada a revisão histológica das biópsias iniciais de todos estes doentes, para confirmar o diagnóstico, sendo excluído 1 doente por ter outro diagnóstico histológico (n=48). Para confirmar que eram incluídos todos os doentes, foram cruzadas as bases de dados do serviço de Hematologia e do serviço de Anatomia Patológica.

- Métodos

Com base na revisão dos processos clínicos dos doentes selecionados, obtivemos os seguintes parâmetros:

- Características clínicas e demográficas: sexo, idade ao diagnóstico, estadio da doença segundo a classificação de *Ann Arbor*, número de áreas nodais e locais extranodais envolvidos, variante histológica, presença de sintomas B, anemia (hemoglobina < 10,5 g/dL), linfopenia (linfócitos < 0,6 x10³/mm³ ou <8%), hipoalbuminemia (albumina < 4 g/dL), LDH (aumentada se maior do que o UNL) e doença volumosa (> 10 cm na TC);
- A terapêutica de 1ª linha, a data de início e de fim, o número de ciclos e a resposta por TAC, PET/TAC ou ambas;
- A data da recaída quando essa aconteceu;
- A terapêutica de 2ª linha, data de início e de fim, o número de ciclos e a resposta;
- A ocorrência de transformação para linfoma de alto grau e a histologia deste;
- Estado do doente e o estado da doença à data do último *follow-up*;
- Morte e causa da mesma, quando essa se sucedeu.

Para confirmação de diagnóstico de LHPLN, a equipa da anatomia patológica reviu todas as biópsias dos nossos 48 doentes, classificando ainda a variante histológica de acordo com *Fan*^[7].

Para a análise das terapêuticas instituídas e da sobrevivência, foi utilizada a classificação em grupos de risco do *GHS* para LH^[19].

- Objetivos

- Caracterizar a nossa amostra e comparar com a literatura.
- Analisar a *DFS*, a *PFS* e a *OS*.
- Identificar as características clínicas com impacto prognóstico sobre a *PFS*.

Análise estatística

As características clínicas e caracterização das terapêuticas foram avaliadas utilizando as estatísticas descritivas.

A *DFS* foi definida como o tempo entre a data de remissão completa da doença e a data em que ocorreu recidiva ou morte pela mesma e a *PFS* foi definida como o tempo entre a data do diagnóstico e a data da progressão ou recidiva da doença ou morte por qualquer causa; por fim, a *OS* foi definida como o tempo entre a data do diagnóstico e a data de morte por qualquer causa. Estas definições estão de acordo com os critérios de *Cheson*^[47]. Os doentes sem eventos de interesse para cada um dos *outcomes* foram censurados à data do último *follow-up*. Para calcular a *DFS*, a *PFS* e a *OS*, as taxas de sobrevivência a 5 e a 10 anos e respetivos intervalos de confiança a 95%, foi utilizado o método de *Kaplan-Meier (KM)*.

Foi avaliado o valor prognóstico das várias características clínicas à altura do diagnóstico de LHPLN sobre a *PFS*, através de uma análise univariada. Numa fase inicial foi avaliada a proporcionalidade entre as características com base nas curvas de *KM* estratificadas pelas categorias^[48]. Quando aparentaram ser proporcionais apresentaram-se os *hazards ratios (HZ)* e respetivos intervalos de confiança (IC) a 95%, com recurso ao modelo de *Cox*, para verificar a relação entre os *outcomes* e as variáveis.

Definiu-se que as variáveis com categorias cuja dimensão fosse inferior a 10 não seriam apresentadas, por se considerar que as estatísticas geradas não seriam de confiança^[49].

De salientar que as análises univariadas apresentadas têm de ser interpretadas com cautela. Serão apenas informativas desta amostra, não devendo ser feitas inferências para a população geral, por se tratar de um estudo unicêntrico e de dimensão limitada.

As análises foram elaboradas com recurso ao *software Stata* versão 13.0^[50].

Resultados

Após cruzamento dos dados dos 2 serviços, Hematologia e Anatomia Patológica, para garantir a exaustividade, identificámos 49 doentes, tendo sido posteriormente excluído 1 por, após a revisão histológica, se diagnosticar uma LLC e não um LHPLN. Tivemos ainda outro caso em que o doente tinha como diagnóstico inicial um LHC que recidivou como LHPLN, e aquando da revisão histológica do diagnóstico inicial, se verificou que foi desde sempre um LHPLN. Assim destaca-se a importância de proceder a esta revisão histológica para confirmar os diagnósticos.

Tendo em conta que nas crianças (< 16 anos) normalmente não se utilizam os mesmos regimes terapêuticos dos adultos, fazemos uma breve descrição das que entraram no nosso estudo, sendo depois incluídas na descrição dos resultados globais. Assim, temos 6 crianças incluídas, com mediana de idades de 12,5 anos (3-15), sendo a grande maioria (n=5, 83%) do sexo masculino. Apenas 1 apresentava estadio IIIA ao diagnóstico, com envolvimento esplénico, e os restantes apresentavam estadio IA. Metade apresentava LDH aumentada, sem haver alteração nos outros parâmetros laboratoriais. Como terapêutica de 1ª linha, o que apresentava doença avançada fez R-CHOP; os que se apresentaram com doença localizada fizeram OEPA, protocolo habitualmente utilizado no LHC em contexto pediátrico, CVP e 2 deles ficaram em vigilância (WW). Dos 2 doentes em que foi decidida uma estratégia WW inicial, um realizou excisão completa do gânglio e não apresentava evidência de doença noutras locais nem de recidiva após 10,5 anos de *follow-up*. O outro doente progrediu, tendo realizado QT com CVP 20 meses após o diagnóstico e atingiu a remissão completa no final. Nenhuma das crianças transformou nem faleceu após mediana de *follow-up* de 76 meses (53,4-126,3).

- Características populacionais

Avaliando os doentes na sua totalidade (n=48), a mediana de idades ao diagnóstico foi 33 anos (3-81), com diferença de 7,5 anos na mediana de idades entre os sexos: homens 29,5 anos e mulheres de 37 anos. 70,8% (n=34) dos doentes tinha

idade inferior a 45 anos, havendo predomínio do sexo masculino (62,5%, n=30). (Tabela 1).

A maioria dos doentes apresentava doença localizada (66,6%, n=32), com 45,8% (n=22) em estadio I e 20,8% (n=10) em estadio II. 33,4% (n=16) apresentava doença em estadio avançado (50% em estadio III e 50% em estadio IV). A maior parte apresentava localização nodal exclusiva ao diagnóstico (81,3%, n=39), com mais de metade (64,6%, n=31) a ter menos de 3 áreas nodais envolvidas. Apenas 9 (18,8%) doentes apresentavam concomitantemente doença extranodal e 5 doentes (10,4%) envolvimento esplênico. Em relação à doença volumosa ao diagnóstico, estava presente em apenas 4 doentes (8,5%).

A grande maioria dos doentes não apresentava sintomas B ao diagnóstico (93,7%). Alterações laboratoriais também foram pouco comuns, sendo o aumento da LDH a alteração mais frequente, em 40% (n=18, de 45 doentes avaliáveis). Do ponto de vista histológico, mais de metade (51,1%) apresentava os padrões de crescimento típicos A e B (n=23 de 45), com 4 doentes a apresentar padrões mistos, com mais do que uma variante. (Tabela 1).

Tabela 1. Características ao diagnóstico da população em estudo.

Características clínicas	n=48 (%)
Idade ao diagnóstico (anos)	
≤45	34 (70,8)
>45	14 (29,2)
média (desvio padrão)	36,6 (19,5)
mediana (Q25-Q75)	33 (25,5-51)
min-máx	3-81
Sexo	
Masculino	30 (62,5)
Feminino	18 (37,5)
Estádios <i>Ann Arbor</i>	
I	22 (45,8)
II	10 (20,8)
III	8 (16,7)
IV	8 (16,7)
Localização inicial	

Nodal isolada	39 (81,3)
Extra-nodal	0 (0,0)
Ambas	9 (18,8)
Envolvimento esplénico	5 (10,4)
N^o áreas nodais	
<3	31 (64,6)
≥3	17 (35,4)
Sintomas B	3 (6,3)
Albuminemia < 4 g/dL (n=40)	5 (12,5)
LDH aumentada* (n=45)	18 (40,0)
Hemoglobina < 10,5 g/dL (n=44)	4 (9,1)
Linfopenia** (n=44)	2 (4,5)
Doença volumosa*** (n=47)	4 (8,5)
Padrões histológicos (n=45)	
A e B	23 (51,1)
Variantes (C, D, E, F e mistos)	22 (48,9)

*se > que o limite superior da normalidade

**linfopenia quando $<0.6 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ou $<8\%$

***quando >10 cm na TC

- Terapêuticas de primeira linha

Relativamente ao tratamento instituído, dividimos a nossa análise em estadios precoces (n=29), intermédios (n=3) e avançados (n=16), com base na estratificação de risco do *GHSg*. Foram instituídas diversas modalidades terapêuticas, desde *WW*, a QT isolada, RT isolada, *CMT* (QT + RT) e QT seguida de RT de consolidação em doentes com persistência de doença (Tabela 2).

Nos estadios precoces (estadios I e estadios II sem fatores de risco), 5 doentes ficaram em *WW*: 3 deles foram submetidos a excisão da adenopatia, não tendo evidência de doença noutras locais nem de recidiva num período de *follow-up* mediano de 89,1 meses (64,6-126,3; 7,4 anos); 1 fez QT com CVP 20 meses (1,7 anos) após o diagnóstico; 1 mantém-se em vigilância com doença estável há 22 meses (1,8 anos). Neste estadio, dos que receberam terapêutica em 1^a linha (n=24), as abordagens mais usadas foram a *CMT* (n=10, 34%), principalmente nos estadios II (n=6), e a RT em monoterapia (8, n=28%), maioritariamente nos estadios I (n=7).

Já nos estadios intermédios (estadios I e II com pelo menos um fator de risco), com apenas 3 doentes, 2 fizeram ABVD e o outro doente *CMT*, com ABVD como esquema de quimioterapia.

Nos estadios avançados a QT foi a estratégia terapêutica mais usada, sendo o esquema de poliquimioterapia ABVD o protocolo preferido, tendo sido a 1ª linha em 53% dos doentes (n=8), com uma mediana de 6 ciclos e com 2 deles a fazer o rituximab juntamente. Outra abordagem aos doentes de estadio avançado foi o R-CHOP, em 4 doentes, e o R-CVP, em 2 doentes, todos diagnosticados após 2016. Optou-se por uma estratégia de *WW* num doente, que mantém doença estável há 68 meses (5,7 anos).

Tabela 2. Terapêuticas instituídas ao diagnóstico.

	Estadios Precoces	Estadios Intermédios	Estadios Avançados
Nº de doentes	29	3	16
<i>WW</i>	5	0	1
ABVD	3	2	6
ABVD + rituximab	0	0	2
<i>CMT</i> (ABVD + RT)	10	1	0
RT em monoterapia	8	0	1
CVP	1	0	0
R-CHOP	0	0	4
R-CVP	0	0	2
OEPA	2	0	0
Ciclos de ABVD			
média (min-máx)	4,0 (1-6)	5,3 (3-7)	6,5 (5-8)
mediana	4	6	6

O esquema ABVD foi assim o esquema de poliquimioterapia mais utilizado em todos os estadios, em 24 doentes (50%), com um número mediano de ciclos de 6 no total, com mediana de 4 ciclos nos estadios precoces e 6 nos avançados, com o protocolo OEPA a ser usado nos casos pediátricos. A RT isolada foi usada prevalentemente em estadios localizados e QT isolada em estadios avançados, especificando que esquemas como R-CHOP e R-CVP foram usados apenas nestes, e mais tardiamente, após 2016.

No total, o rituximab foi usado em 10 doentes, 8 deles com estadios avançados, sempre em associação com a QT.

Do ponto de vista da resposta à terapêutica (Tabela 3), 83,3% obteve resposta completa (n=40), com 5 doentes primariamente refratários ou com progressão no fim da terapêutica (10,4%), todos com doença avançada ao diagnóstico. Tivemos 8 doentes com recidiva da doença após uma mediana de 44 meses (11-161; 3,6 anos) de resposta à primeira linha, tendo todos feito ABVD: 4 em estadios avançados, após uma mediana de 28 meses (11-100; 2,3 anos), e 4 em estadios precoces e intermédios, após uma mediana de 68 meses (16-161; 5,7 anos). É importante referir que nos estadios avançados esses 4 doentes correspondem a 90% dos doentes que realizaram o esquema ABVD. Assim, dos 16 doentes em estadio avançado, excluindo o doente que ficou em WW, 5 foram refratários à 1ª linha terapêutica (31,5%) e 10 alcançaram remissão completa (62,5%). Destes, 4 recaíram (25%) e dos 6 que se mantiveram em RC 3 doentes tinham feito R-CHOP e 2 R-CVP como terapêutica de 1ª linha.

Tabela 3. Respostas terapêuticas após 1ª linha de tratamento.

Resposta	Estadios Precoces	Estadios Intermédios	Estadios Avançados
Remissão Completa	27	3	10
Remissão Parcial	0	0	0
Doença Estável	0	0	0
Progressão	0	0	5
Não se aplica*	2	0	1
Recaídas (n=8)	4	0	4
Tempos de recaída (meses)			
média (min-máx)	78 (16-161)	-	47 (11-100)
mediana	68	-	28

*doentes em WW que não fizeram tratamento de 1ª linha nem excisaram gânglio.

- Terapêuticas de segunda linha

Dos 13 doentes em progressão ou que recaíram, 12 fizeram uma 2ª linha terapêutica, sendo que 1 doente ainda não tinha iniciado uma 2ª terapêutica à data do último *follow-up*. Destes 12 doentes, 3 tinham doença em estadio precoce e 9 em estadio avançado. 7 fizeram QT *salvage* com platino (maioritariamente com o protocolo

ESHAP) e, destes, 6 prosseguiram para consolidação com QT de alta dose e ATMO. Todos os 6 alcançaram resposta completa, após um período de *follow-up* mediano de 17,4 meses (6,7-157,5), estando todos vivos à data do último *follow-up*.

Relativamente ao número de linhas terapêuticas, os estadios precoces fizeram uma mediana de apenas 1 tratamento, enquanto os estadios avançados tiveram uma mediana de 2 linhas de tratamento. (Tabela 4).

Tabela 4. Terapêuticas de 2ª linha e respostas; Número de linhas terapêuticas.

	Estadios Precoces	Estadios Avançados
2ª linha tratamento (n=12)	3	9
WW	1	0
ESHAP	1	6 (3 com rituximab)
R-CHOP	0	1
R-CVP	1	1
RT monoterapia	0	1
ATMO	1	5
Resposta à 2ª linha		
Remissão Completa	2	6
Remissão Parcial	0	1
Doença Estável	1	0
Progressão	0	1
Não se aplica*	0	1
Nº de linhas terapêuticas		
média (min-máx)	0,9 (0-2)	1,5 (0-2)
mediana	1	2

*doente faleceu antes de acabar o tratamento de 2ª linha

Em relação a transformação para linfoma de alto grau, este evento aconteceu em 3 doentes (6,25%), em que 2 transformaram para *THRLBCL* e o outro para *DLBCL*. Eram 2 homens e 1 mulher, com mediana de idades de 30 anos (26-57), todos em estadio avançado ao diagnóstico (2 em estadio IV e 1 em III), 1 com envolvimento ósseo e outro com envolvimento ósseo e esplénico e com variantes histológicas D e E. O doente com envolvimento ósseo e esplénico apresentava também sintomas B, anemia,

linfopenia e hipoalbuminemia. Todos apresentavam LDH elevada e um deles doença volumosa.

Dos nossos 48 doentes, 2 morreram durante o período em estudo, ambos por causa do linfoma, e 1 ficou perdido para *follow-up*.

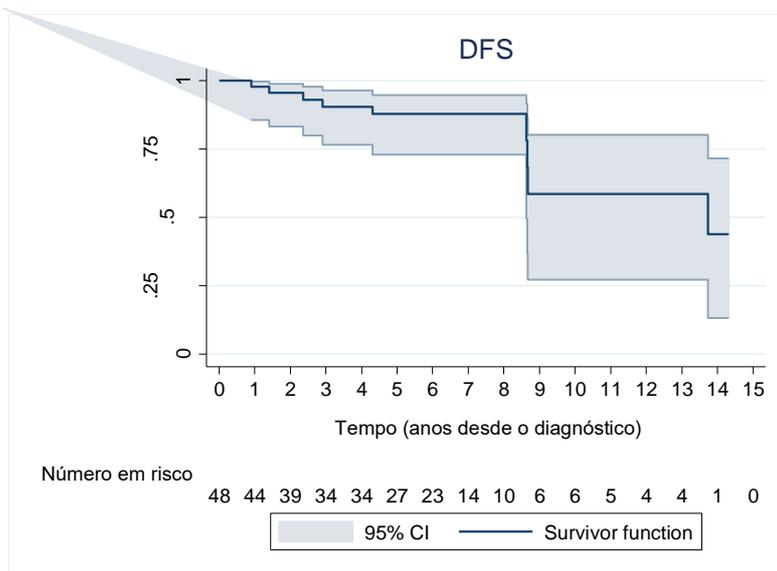
- Outcomes

Análise de sobrevivência

A nossa amostra tem uma mediana de *follow-up* de 6,10 anos (0,63 - 17,56) (Mediana = 6.10 anos; Q25=3.86 anos; Q75=8.27anos; Min=0.63 anos e Max= 17.56)

Na figura 1 apresenta-se a *DFS* da nossa população, com uma mediana de 13,73 anos (IC95% 8,64 – Não atingido). Dos 48 doentes presentes no nosso estudo, 9 experienciaram o evento, sendo que a taxa de *DFS* aos 5 e 10 anos foi estimada em 87,80% (73,04% – 94,76%) e 58,54% (27,18% - 80,24%), respetivamente, com IC 95%.

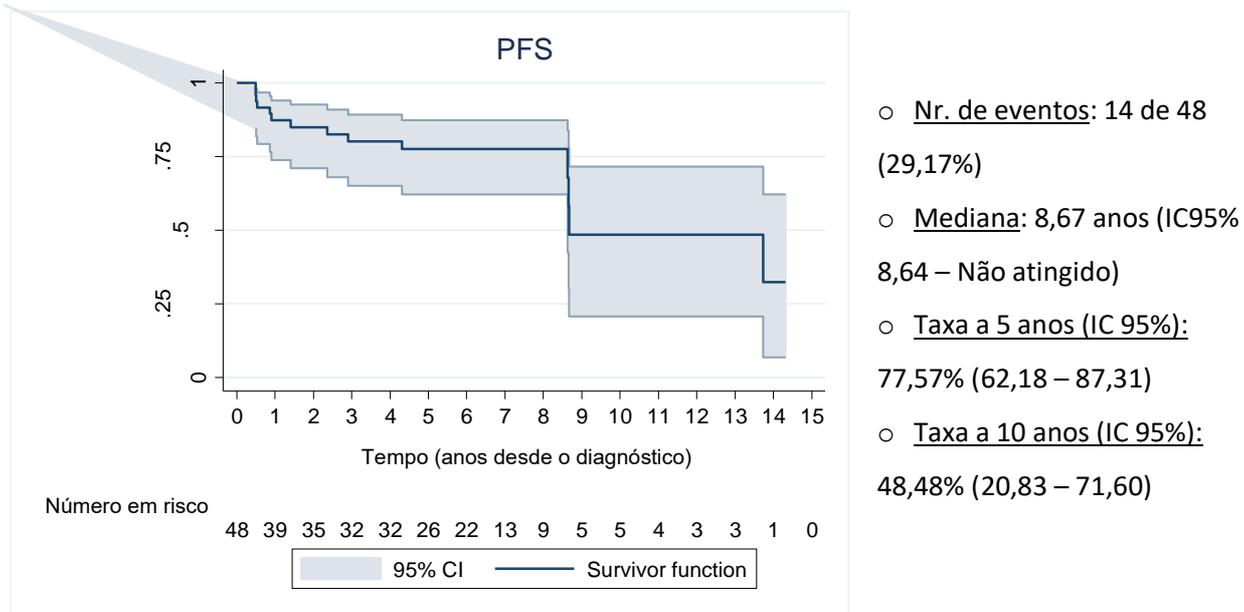
Figura 1. *Disease free survival (DFS)*



- Nr. de eventos: 9 de 48 (18,75%)
- Mediana: 13,73 anos (IC95% 8,64 – Não atingido)
- Taxa a 5 anos (IC 95%): 87,80% (73,04% – 94,76%)
- Taxa a 10 anos (IC 95%): 58,54% (27,18% - 80,24%)

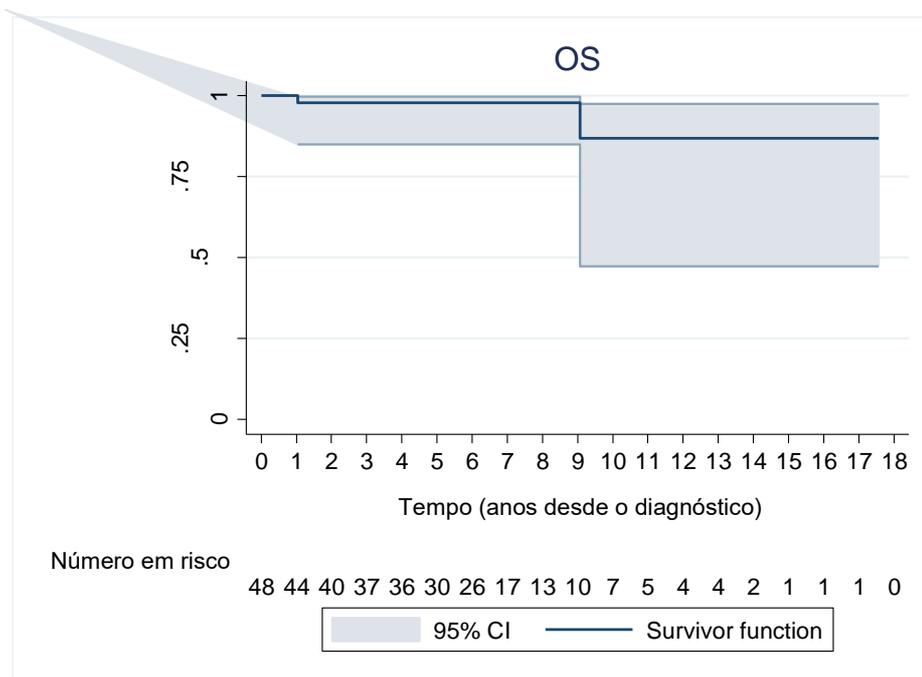
Já na figura 2 apresenta-se a *PFS* da nossa população, com uma mediana de 8,67 anos (IC95% 8,64 – Não atingido). Dos 48 doentes presentes no nosso estudo, 14 experienciaram o evento, sendo que a taxa de *PFS* aos 5 e 10 anos foi estimada em 77,57% (62,18% – 87,31%) e 48,48% (20,83% – 71,60%), respetivamente, com IC 95%.

Figura 2. *Progression free survival (PFS)*



Na figura 3 apresenta-se a nossa *OS*. Dos 48 doentes presentes no nosso estudo, 2 morreram e 1 doente foi perdido em *follow-up*, tendo sido censurado para não enviar as estimativas. A taxa de *OS* aos 5 e 10 anos foi estimada em 97,73% (84,94% – 99,68%) e 86,87% (47,28% – 97,39%), respetivamente, com IC 95%.

Figura 3. Overall survival (OS)



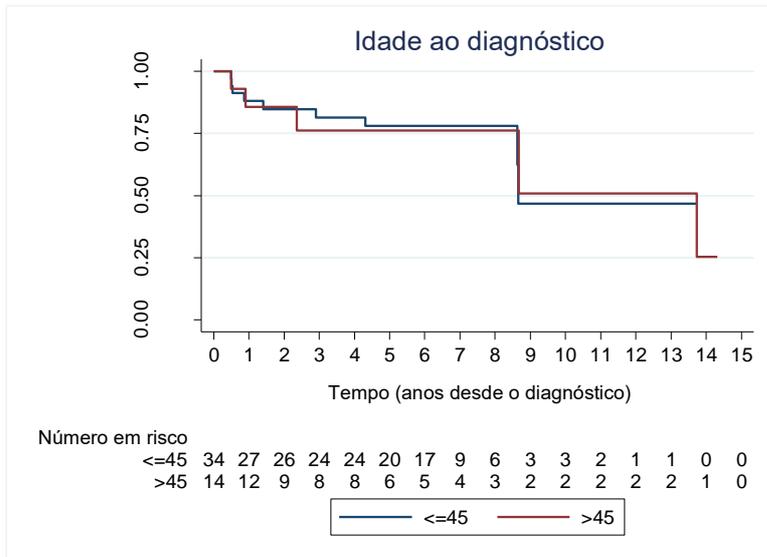
- Nr. de eventos: 2 de 48 (4,17%)
- Taxa a 5 anos (IC 95%): 97,73% (84,94 – 99,68)
- Taxa a 10 anos (IC 95%): 86,87% (47,28 – 97,39)

Análise univariada: PFS

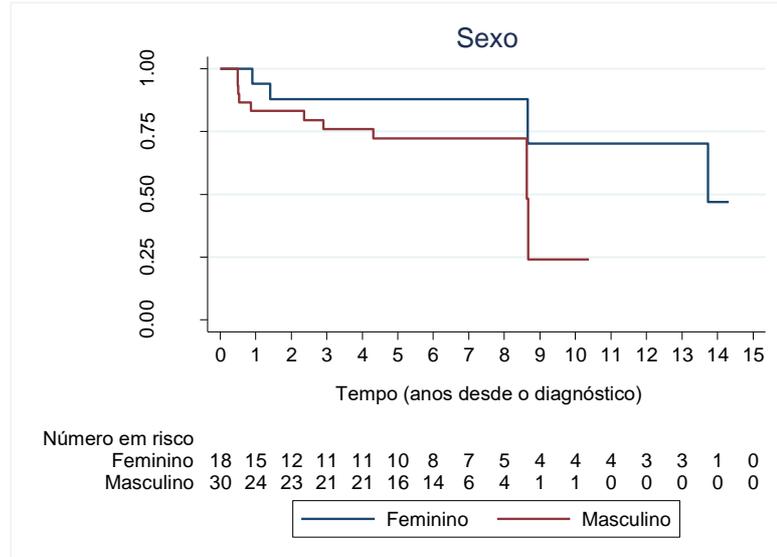
Dos fatores prognósticos sexo, idade ao diagnóstico, estadió de *Ann Arbor*, número de áreas nodais, envolvimento extranodal, envolvimento esplênico, sintomas B, anemia, linfopenia, hipolabuminemia, doença volumosa, LDH aumentado e tipo histológico, apenas foram consideradas nesta análise: o sexo, a idade ao diagnóstico, o estadió de *Ann Arbor*, o número de áreas nodais, a LDH aumentado e o tipo de histologia. As restantes variáveis apresentam categorias com dimensão inferior a 10, não sendo consideradas por não garantirem confiança nas estatísticas geradas^[49].

Em relação às variáveis idade ao diagnóstico, LDH aumentado e sexo não se conseguiu avaliar se têm impacto prognóstico na *PFS*, por não aparentarem ser proporcionais nas curvas de *KM*.

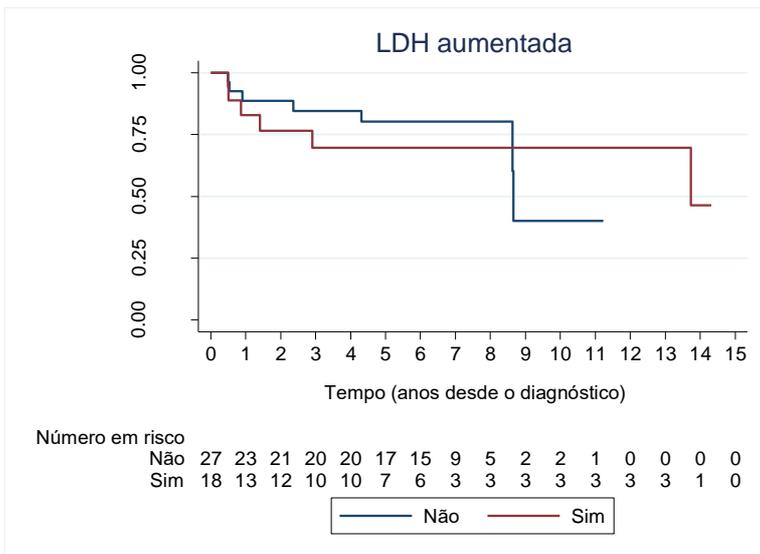
- Idade ao diagnóstico



- Sexo

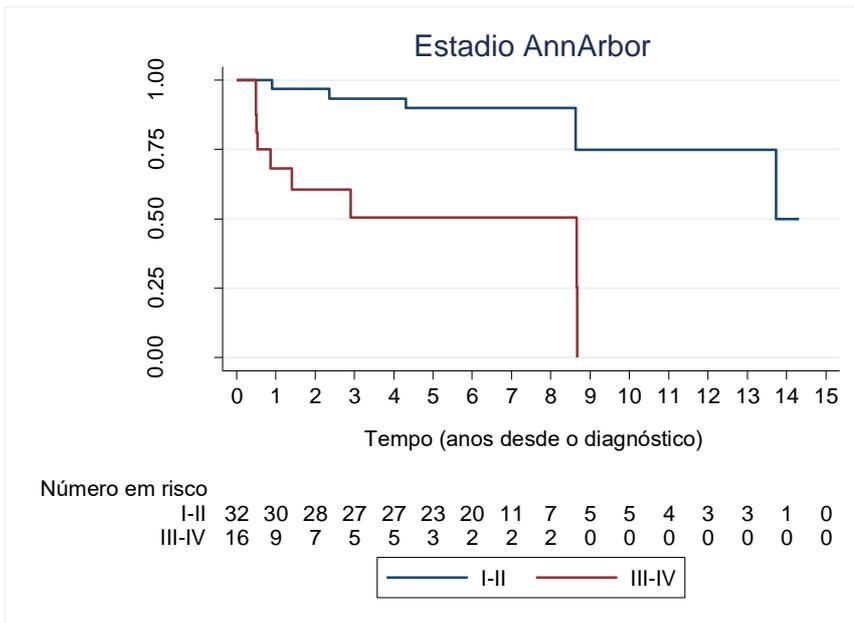


- LDH

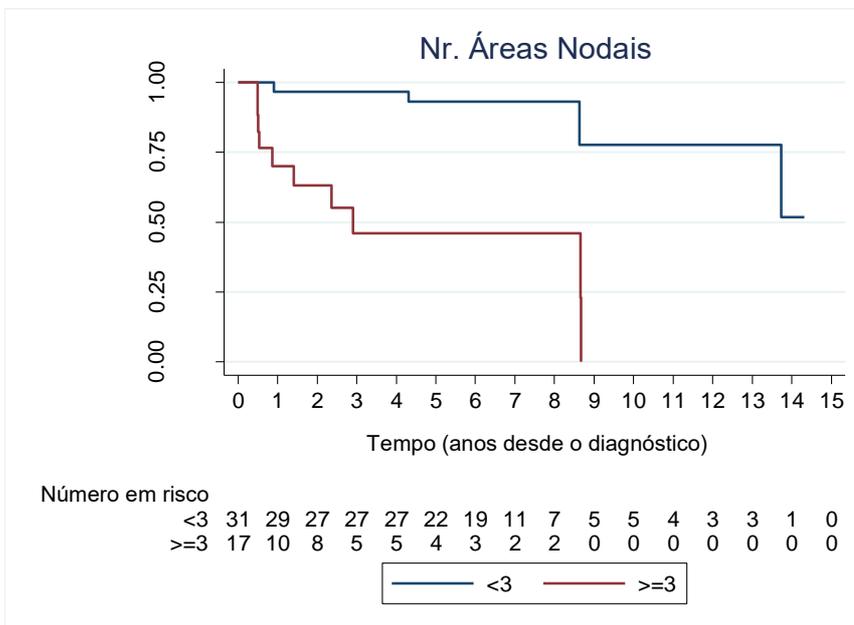


Já em relação ao estadió de *Ann Arbor*, ao número de áreas nodais envolvidas e ao tipo de histologia presente ao diagnóstico, como as curvas de *KM* não se cruzam, aparentam ser proporcionais, tendo influência na variação da *PFS*. Deste modo, procedeu-se à análise univariável das mesmas, através da regressão de *Cox*.

- Estadios por *Ann Arbor*



- Número de áreas nodais



- Tipo de Histologia

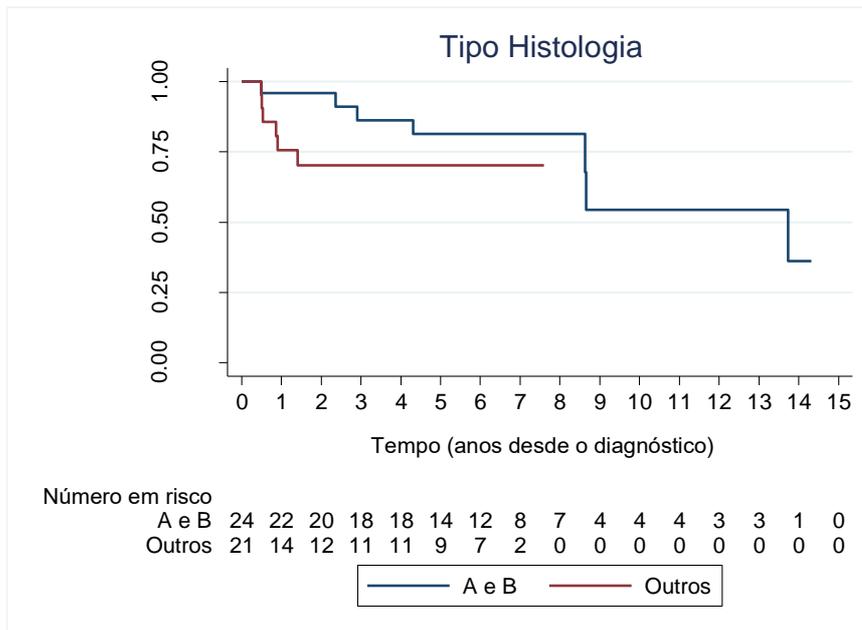


Tabela 5. Análise univariável das características aparentemente proporcionais

		Nr eventos / n	HR (IC 95%)	p-value
Estadio Ann Arbor	I – II (referência)		1	0,001*
	III - IV	14/48	7,08 (2,15 – 23,29)	
Nr de áreas nodais	<3 (referência)		1	0,001*
	≥3	14/48	9.87 (2,68 – 36,41)	
Tipo de histologia	A e B (referência)		1	0,266
	Variantes (C, D, E, F e mistos)	14/45	2,06 (0,58 – 7,31)	

* estatisticamente significativa.

Com a tabela 5 concluímos então que tanto o estadio como o número de áreas nodais envolvidas ao diagnóstico têm impacto prognóstico na PFS. Ter um estadio avançado (III ou IV) ao diagnóstico aumenta em cerca de 7 vezes o risco de progressão ou morte, comparando com estados precoces, assim como ter ≥3 áreas aumenta em cerca de quase 10 vezes esse mesmo risco, comparando com apresentar menos de 3.

Discussão

Este trabalho, apesar de retrospectivo e do limitado número de doentes, representa a primeira análise dos LHPLN tratados no IPOFG de Lisboa, implicando o esforço conjunto do serviço de Hematologia e de Anatomia Patológica para a correta identificação dos doentes, numa patologia rara e de difícil diagnóstico^[51].

Apesar da intenção de demonstrar uma visão real acerca desta rara condição, reconhecemos que o número da nossa amostra não é suficiente para tirar conclusões significativas, que possamos transpor para o global destes doentes.

Primeiramente, é de extrema importância haver uma revisão histológica para que os dados sejam o mais fidedignos possível, uma vez que facilmente este tipo de linfoma é subdiagnosticado^[51]. Há uma dificuldade acrescida em estabelecer um diagnóstico histológico correto^[44], especialmente com doentes mais antigos, com técnicas de diagnóstico menos recentes. Como experienciámos, existem doentes cujo diagnóstico inicial atribuído ao doente foi de LHPLN e depois se verifica outro tipo de entidade, no nosso caso uma LLC. E deve existir também a preocupação de sempre que há uma recidiva com transformação, confirmar o diagnóstico inicial, porque como nos aconteceu um doente diagnosticado com LHC inicialmente, recidivar como LHPLN e que, após revisão da lâmina do diagnóstico, afinal ser desde sempre um LHPLN.

Apesar da limitação da amostra, pelo seu reduzido tamanho, a nossa caracterização clínica é concordante com a descrita na literatura^[5,9,10]: no mesmo intervalo de tempo foram diagnosticado no IPOFG de Lisboa 962 doente com LH, destes, 48 doentes com LHPLN, representando 4,9% dos doentes; verificamos também uma maior incidência em adultos jovens (mediana de idades de 33 anos e 71% ≤ 45 anos) do sexo masculino (n=30, 62,5%), sendo que a maioria se apresentava em estadio precoce (66,6%) com localização nodal quase exclusiva (81%), sem envolvimento extranodal nem esplênico isolados.

Os nossos estadios precoces foram tratados na sua maioria com *CMT* (n=10, 34,5%), com o ABVD como esquema de poliquimioterapia mais usado, com mediana de 4 ciclos, e RT isolada (n=8, 27,6%). Nos avançados utilizaram-se esquemas de QT (n=14, 87,5%), primeiramente a ser preferido ABVD (n=8) com mediana de 6 ciclos, com ou sem

o anti-CD20 rituximab, e posteriormente, a partir de 2016, a optar-se mais frequentemente por R-CHOP e R-CVP (n=6). Estes últimos esquemas deixaram os doentes praticamente todos em remissão completa, ao contrário do ABVD. Todas as recaídas em estádios avançados foram com esta terapêutica (n=8, 33,3%), como já descrito na literatura^[24]. Observamos assim que os nossos doentes foram tratados de acordo com o que é sugerido nas *guidelines*: com a *ESMO* a apoiar o tratamento de estadios precoces com RT isolada ou 2 ou 4 ciclos de *CMT* e dos avançados com o mesmo utilizado para o LHC, *CMT* com 4 a 6 ciclos^[22]; com a *GHSG* a valorizar a introdução de anti-CD20 com a QT e a abordagem com R-CHOP nos avançados, como se tratam os LNH B^[25].

Nos doentes que foram primariamente refratários ou que recaíram (n=12), a maioria em estadios avançados ao diagnóstico (n=9), instituíram-se preferencialmente protocolos de QT *salvage* com platino (maioritariamente de acordo com o protocolo ESHAP), consolidados com QT alta dose e ATMO, em cerca de metade dos casos, como recomendado pela *ESMO*^[22].

É importante ressaltar o papel da abordagem *WW*, especialmente no estadio precoce, pelo seu ótimo *outcome*, sem qualquer tipo de toxicidade terapêutica nem desgaste para o doente. Esta tem sido usada cada vez mais como estratégia de primeira linha nestes últimos anos, possivelmente pelo aumento de evidência de que o LHPLN raramente é a causa da morte e normalmente tem um curso indolente^[26].

Em 5 destes doentes optámos por vigilância ativa; 3 deles, após excisão diagnóstica do gânglio, ficaram em RC até agora, com uma mediana de *follow-up* de 7,4 anos. Num destes iniciou-se QT isolada com o esquema CVP 1,7 anos após o diagnóstico, e outro continua em observação com doença estável há 1,8 anos. Até num dos nossos estadios avançados foi utilizada esta abordagem de *WW*, sendo que o doente se mantém com doença estável desde há 5,7 anos. É importante um maior seguimento destes doentes, para obter uma melhor conclusão acerca das suas sobrevivências, mas estas observações já nos alertam para a relevância deste tipo de abordagem, como outros autores o fazem^[52] e também a *ESMO* o sugere para os estadios IA^[22].

Demonstramos bons *outcomes* de resposta a terapêutica para estes doentes durante um período de *follow-up* mediano de 6,10 anos (0,63 - 17,56), com 83,3% (n=40) dos doentes a obter resposta completa à terapêutica de 1ª linha e apenas 8 doentes com recidiva da doença após uma mediana de 44 meses (11-161; 3,6 anos) de resposta. Verificou-se uma proporção de 6,25% de transformações (n=3).

Relativamente às sobrevivências: a taxa de *DFS* a 5 e 10 anos foi de 87,80% e 58,54%, respetivamente, e a nossa taxa de *PFS* estimada a 5 e 10 anos foi de 77,57% e 48,48% respetivamente. Aos 10 anos, a nossa *PFS* é reduzida em comparação com as apresentadas por *Eichenauer*^[53] de 75,5%, e por *Xing*^[24] de 62%, mas aos 5 anos é comparável à apresentada por *Xing*^[24] de ~71%.

Já a nossa taxa de *OS* aos 5 e 10 anos foi estimada em 97,73% e 86,87%, respectivamente, concordantes com o apresentado em diversos estudos: *Eichenauer*^[53] demonstrou uma *OS* a 10 anos de 92,1%; *Gerber*^[54] uma *OS* de 91% e 83% a 5 e 10 anos; *Nogová*^[9] uma *OS* de 96% e ~90% a 5 e 10 anos; *Xing*^[24] com ~89% e 84% aos 5 e 10 anos.

Estádios avançados e envolvimento de 3 ou mais áreas nodais ao diagnóstico demonstraram ser fatores de pior prognóstico na *PFS*, aumentando em cerca de 7 e 10 vezes, respetivamente, o risco de progressão ou morte, comparando com estados precoces. Resultados estes concordantes com *Ansell, S. M*^[15], que definiu estas mesmas características como fatores de mau prognóstico para os diferentes estádios^[16,17]. No entanto, de ressaltar que como o número de eventos é baixo, o intervalo de confiança tem uma grande amplitude e há uma maior incerteza.

Já em relação ao tipo histológico, não identificamos uma diferença significativa na *PFS*, contrariamente ao que *Fan* defende: associa as variantes histológicas (C-E) a características clínicas desfavoráveis, com maior taxas de recidivas, quando comparadas com a histologia típica A ou B^[7]. Também este nosso resultado não apoia um estudo realizado pelo *GHSg*, em que as variantes são associadas a uma *PFS* aos 5 anos inferior à dos padrões típicos^[8].

Não se calcularam fatores prognósticos para a *OS*, uma vez que temos apenas 2 eventos, pelo que as estimativas seriam imprecisas e teriam muito pouca significância estatística. Também não foi possível realizar uma análise multivariável das

características, dada a reduzida dimensão de algumas das categorias, que não permitiria ter doentes com todas as características/combinção de fatores para comparar, gerando análises sem poder estatístico^[55]. Fica como proposta para trabalhos futuros uma amostra maior, se possível multicêntrica.

Conclusão

Pelo nosso estudo, conseguimos observar que o LHPLN é de facto uma doença rara com um excelente prognóstico, com um curso indolente e com muito boas sobrevivências.

Não conseguimos avaliar todos os fatores prognósticos descritos e possíveis de influenciar a sobrevivência destes doentes na nossa população. Este reduzido número de doentes constituiu assim uma limitação, pela pequena percentagem de eventos e podermos relacionar isso com o bom prognóstico da doença (pouca significância estatística), assim como a ocasional falta de informação nos processos dos doentes diagnosticados há mais tempo. Daí a importância de ter bases de dados que permitam uma análise prospetiva, para que se consigam realizar estudos o mais precisos possíveis.

Outra limitação é o curto período de *follow-up*. Apesar de termos realizado o estudo com doentes seguidos durante 17 anos, cerca de 75% dos nossos doentes teve menos de 8,27 anos de *follow-up* (Q75=8,27). E tal como vimos, é característico deste tipo de linfoma ter recidivas tardias, até 5 anos depois^[5], e transformação até aos 20 anos^[31,32,38], pelo que um maior período de *follow-up* será necessário para podermos aferir com maior precisão e significância estatística a *PFS* desta doença.

Deixamos assim algumas notas para estudos futuros: realizar um estudo multicêntrico de maneira a aumentar a amostra e assim a precisão da estimativa dos resultados; avaliar o impacto das diferentes terapêuticas na OS e PFS, geral e de cada estadio; fazer correção da OS para *expected survival (ES)*, como realizado num estudo holandês^[56], de modo a comparar a esperança média de vida destes doentes com a população geral.

Referências bibliográficas

1. Jackson H Jr, P. F. J. (1947). *Hodgkin's Disease and Allied Disorders*. New York: Oxford University Press.
2. Lukes RJ, B. J. (1966). The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res*, 26, 1063–83.
3. & Mohri, N. L. K. (1974). Histologische Klassifizierung und Vorkommen des M. Hodgkin [Histological classification and occurrence of Hodgkin's disease]. *Der Internist*, 15, 57–65.
4. Hartmann, S., & Eichenauer, D. A. (2020). Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: pathology, clinical course and relation to T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma. *Pathology*, 52(1), 142–153. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.10.003>
5. Diehl, V., Sextro, M., Franklin, J., Hansmann, M. L., Harris, N., Jaffe, E., Poppema, S., Harris, M., Franssila, K., van Krieken, J., Marafioti, T., Anagnostopoulos, I., & Stein, H. (1999). Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: Report from the European Task Force on lymphoma project on lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*, 17(3), 776–783. <https://doi.org/10.1200/jco.1999.17.3.776>
6. Brune, V., Tiacchi, E., Pfeil, I., Döring, C., Eckerle, S., Van Noesel, C. J. M., Klapper, W., Falini, B., Von Heydebreck, A., Metzler, D., Bräuninger, A., Hansmann, M. L., & Küppers, R. (2008). Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. *Journal of Experimental Medicine*, 205(10), 2251–2268. <https://doi.org/10.1084/jem.20080809>
7. Fan, Z., Natkunam, Y., Bair, E., Tibshirani, R., & Warnke, R. A. (2003). Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *The American Journal of Surgical Pathology*.
8. Hartmann, S., Eichenauer, D. A., Plütschow, A., Mottok, A., Bob, R., Koch, K., Bernd, H. W., Cogliatti, S., Hummel, M., Feller, A. C., Ott, G., Möller, P., Rosenwald, A., Stein, H., Hansmann, M. L., Engert, A., & Klapper, W. (2013). The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte- predominant Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Blood*, 122(26), 4246–4252. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-515825>
9. Nogová, L., Reineke, T., Brillant, C., Sieniawski, M., Rüdiger, T., Josting, A., Bredenfeld, H., Skripnitchenko, R., Müller, R. P., Müller-Hermelink, H. K., Diehl, V., & Engert, A. (2008). Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: A comprehensive analysis from the german Hodgkin study group. *Journal of Clinical Oncology*, 26(3), 434–439. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.8869>
10. Saarinen, S., Pukkala, E., Vahteristo, P., Mäkinen, M. J., Franssila, K., & Aaltonen, L. A. (2013). High familial risk in nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 31(7), 938–943. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.5958>
11. Campo, E., Swerdlow, S. H., Harris, N. L., Pileri, S., Stein, H., & Jaffe, E. S. (2011). The

- 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. In *Blood* (Vol. 117, Issue 19, pp. 5019–5032).
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-293050>
12. Gao, J. J., & Schiffman, F. J. (2015). Hodgkin lymphoma. *The 5-Minute Clinical Consult Standard 2016: Twenty Fourth Edition*.
 13. Warner, M., & Kamran, M. (2020). *Pathophysiology Histopathology*. 1–10.
 14. Shivarov, V., & Ivanova, M. (2018). Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in USA between 2000 and 2014: an updated analysis based on the SEER data. In *British journal of haematology* (Vol. 182, Issue 5, pp. 727–730).
<https://doi.org/10.1111/bjh.14861>
 15. Ansell, S. M. (2018). Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 93(5), 704–715. <https://doi.org/10.1002/ajh.25071>
 16. Curtis KM, NK, T., TC, J., E, B.-B., LG, H., LB, Z., & Simmons KB. (1997). Enhanced Reader.pdf. In *Nature* (Vol. 388, pp. 539–547).
 17. Diehl, V., Stein, H., Hummel, M., Zollinger, R., & Connors, J. M. (2003). Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 225–247.
<https://doi.org/10.1182/asheducation-2003.1.225>
 18. Hadley, T. J. (2000). A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. In *Evidence-based Oncology* (Vol. 1, Issue 1, pp. 12–13).
<https://doi.org/10.1054/ebon.1999.0007>
 19. Stages, D. (2020). *Disease Stages and Risk Factors*. 2–4.
 20. Observations, C., & Trials, T. (1999). *Posttreatment Evaluation in Hodgkin ' s Disease and Non-Hodgkin ' s Lymphoma Tomography Scan Imaging*. 429–433.
 21. Zinzani, P. L., Magagnoli, M., Chierichetti, F., Zompatori, M., Garraffa, G., Bendandi, M., Gherlinzoni, F., Cellini, C., Stefoni, V., Ferlin, G., & Tura, S. (1999). *Original article of lymphoma patients*. 1181–1184.
 22. Eichenauer, D. A., Aleman, B. M. P., André, M., Federico, M., Hutchings, M., Illidge, T., Engert, A., & Ladetto, M. (2018). Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 29(May), iv19–iv29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080>
 23. Eichenauer, D. A., & Engert, A. (2013). VII. Management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Hematological oncology. *Hematological Oncology*. <https://doi.org/10.1002/hon.2067>
 24. Xing, K. H., Connors, J. M., Lai, A., Al-Mansour, M., Sehn, L. H., Villa, D., Klasa, R., Shenkier, T., Gascoyne, R. D., Skinnider, B., & Savage, K. J. (2014). Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: A matched pair outcome analysis. *Blood*, 123(23), 3567–3573. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-541078>
 25. Fanale, M. A., Cheah, C. Y., Rich, A., Medeiros, L. J., Lai, C. M., Oki, Y., Romaguera, J. E., Fayad, L. E., Hagemester, F. B., Samaniego, F., Rodriguez, M. A., Neelapu, S. S., Lee, H. J., Nastoupil, L., Fowler, N. H., Turturro, F., Westin, J. R., Wang, M. L., McLaughlin, P., ... Younes, A. (2017). Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte–predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*, 130(4), 472–

477. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-766121>
26. Borchmann, S., Joffe, E., Moskowitz, C. H., Zelenetz, A. D., Noy, A., Portlock, C. S., Gerecitano, J. F., Batlevi, C. L., Caron, P. C., Drullinsky, P., Hamilton, A., Hamlin, P. A., Horwitz, S. M., Kumar, A., Matasar, M. J., Moskowitz, A. J., Owens, C. N., Lia Palomba, M., Younes, A., & Straus, D. J. (2019). Active surveillance for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*, *133*(20), 2121–2129. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-877761>
27. Schulz, H., Rehwald, U., Morschhauser, F., Elter, T., Driessen, C., Rüdiger, T., Borchmann, P., Schnell, R., Diehl, V., Engert, A., & Reiser, M. (2008). Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: Long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood*, *111*(1), 109–111. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-078725>
28. Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Lee Harris, N., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G. A., Zelenetz, A. D., & Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, *127*(20), 2375–2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
29. Greiner, T. C., Gascoyne, R. D., Anderson, M. E., Kingma, D. W., Adomat, S. A., Said, J., & Jaffe, E. S. (1996). Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease associated with large-cell lymphoma: Analysis of Ig gene rearrangements by V-J polymerase chain reaction. *Blood*, *88*(2), 657–666. <https://doi.org/10.1182/blood.v88.2.657.bloodjournal882657>
30. Orlandi, E., Lazzarino, M., Brusamolino, E., Paulli, M., Astori, C., Magrini, U., & Bernasconi, C. (1997). Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: Long-term observation reveals a continuous pattern of recurrence. *Leukemia and Lymphoma*, *26*(3–4), 359–368. <https://doi.org/10.3109/10428199709051786>
31. Al-Mansour, M., Connors, J. M., Gascoyne, R. D., Skinnider, B., & Savage, K. J. (2010). Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, *28*(5), 793–799. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.9516>
32. Biasoli, I., Stamatoullas, A., Meignin, V., Delmer, A., Reman, O., Morschhauser, F., Coiffier, B., Bosly, A., Diviné, M., & Brice, P. (2010). Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the adult lymphoma study group. *Cancer*, *116*(3), 631–639. <https://doi.org/10.1002/cncr.24819>
33. Rueffer, U., Josting, A., Franklin, J., May, M., Sieber, M., Breuer, K., Engert, A., & Diehl, V. (2001). Non-Hodgkin's lymphoma after primary Hodgkin's disease in the German Hodgkin's Lymphoma Study Group: Incidence, treatment, and prognosis. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(7), 2026–2032. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.7.2026>
34. Feugier, P., Labouyrie, E., Djeridane, M., Jenabian, A., Dubruille, V., Berthou, C., Ghandour, C., Desablens, B., Chaït, Y., Casassus, P., Delwail, V., Ifrah, N., Le Mevel, A., Lamy, T., Brière, J., Colonna, P., & Andrieu, J. M. (2004). Comparison of initial characteristics and long-term outcome of patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at clinical stages IA and IIA prospectively treated by brief anthracycline-based chemotherapies plus extend.

- Blood*, 104(9), 2675–2681. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-02-0567>
35. Farrell, K., McKay, P., & Leach, M. (2011). Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma behaves as a distinct clinical entity with good outcome: Evidence from 14-year follow-up in the West of Scotland Cancer Network. *Leukemia and Lymphoma*, 52(10), 1920–1928. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.584993>
 36. Huang, J. Z., Weisenburger, D. D., Vose, J. M., Greiner, T. C., Aoun, P., Chan, W. C., Lynch, J. C., Bierman, P. J., & Armitage, J. O. (2004). Diffuse large B-cell lymphoma arising in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: A report of 21 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. *Leukemia and Lymphoma*, 45(8), 1551–1557. <https://doi.org/10.1080/1042819031000149421>
 37. Bennett, M. H., MacLennan, K. A., Vaughan Hudson, G., & Vaughan Hudson, B. (1991). Non-Hodgkin's lymphoma arising in patients treated for Hodgkin's disease in the BNLI: A 20-year experience. *Annals of Oncology*, 2(SUPPL. 2), 83–92. https://doi.org/10.1093/annonc/2.suppl_2.83
 38. Kenderian, S. S., Habermann, T. M., Macon, W. R., Ristow, K. M., Ansell, S. M., Colgan, J. P., Johnston, P. B., Inwards, D. J., Markovic, S. N., Micallef, I. N., Thompson, C. A., Porrata, L. F., Martenson, J. A., Witzig, T. E., & Nowakowski, G. S. (2016). Large b-cell transformation in nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma: 40-year experience from a single institution. In *Blood* (Vol. 127, Issue 16, pp. 1960–1966). <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-665505>
 39. Eyre, T. A., Gatter, K., Collins, G. P., Hall, G. W., Watson, C., & Hatton, C. S. R. (2015). Incidence, management, and outcome of high-grade transformation of nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma: Long-term outcomes from a 30-year experience. *American Journal of Hematology*, 90(6), E103–E110. <https://doi.org/10.1002/ajh.23989>
 40. Hartmann, S., Döring, C., Jakobus, C., Rengstl, B., Newrzela, S., Tousseyn, T., Sagaert, X., Ponzoni, M., Facchetti, F., De Wolf-Peeters, C., Steidl, C., Gascoyne, R., Küppers, R., & Hansmann, M. L. (2013). Nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma and T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma - Endpoints of a spectrum of one disease? *PLoS ONE*, 8(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078812>
 41. Eichenauer, D. A., & Engert, A. (2017). Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A unique disease deserving unique management. *Hematology*, 2017(1), 324–328. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.324>
 42. Hansmann, M. L., Stein, H., Fellbaum, C., Hui, P. K., Parwaresch, M. R., & Lennert, K. (1989). Nodular paragranuloma can transform into high-grade malignant lymphoma of B type. *Human Pathology*, 20(12), 1169–1175. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(89\)80007-3](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(89)80007-3)
 43. Sundeen, J. T., Cossman, J., & Jaffe, E. S. (1988). Lymphocyte predominant Hodgkin's disease nodular subtype with coexistent "large cell lymphoma". Histological progression or composite malignancy? *American Journal of Surgical Pathology*, 12(8), 599–606.
 44. Boudova, L., Torlakovic, E., Delabie, J., Reimer, P., Pfistner, B., Wiedenmann, S., Diehl, V., Mu, H., & Ru, T. (2003). *Nodular lymphocyte – predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell / histiocyte-rich B-cell lymphoma* :

- differential diagnosis between nodular lymphocyte – predominant Hodgkin lymphoma and T-cell / histiocyte-rich B-cell lymphoma. 102(10), 3753–3758.*
<https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0626>. Supported
45. Engert, A., Plütschow, A., Eich, H. T., Lohri, A., Dörken, B., Borchmann, P., Berger, B., Greil, R., Willborn, K. C., Wilhelm, M., Debus, J., Eble, M. J., Sökler, M., Ho, A., Rank, A., Ganser, A., Trümper, L., Bokemeyer, C., Kirchner, H., ... Diehl, V. (2010). Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin’s Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, *363(7)*, 640–652.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1000067>
46. Fuchs, M., Goergen, H., Kobe, C., Kuhnert, G., Lohri, A., Greil, R., Sasse, S., Topp, M. S., Schäfer, E., Hertenstein, B., Soekler, M., Vogelhuber, M., Zijlstra, J. M., Keller, U. B., Krause, S. W., Wilhelm, M., Maschmeyer, G., Thiemer, J., Dührsen, U., ... Engert, A. (2019). Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: Final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, *37(31)*, 2835–2845. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00964>
47. Cheson, B. D., Pfistner, B., Juweid, M. E., Gascoyne, R. D., Specht, L., Horning, S. J., Coiffier, B., Fisher, R. I., Hagenbeek, A., Zucca, E., Rosen, S. T., Stroobants, S., Lister, T. A., Hoppe, R. T., Dreyling, M., Tobinai, K., Vose, J. M., Connors, J. M., Federico, M., & Diehl, V. (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, *25(5)*, 579–586.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.2403>
48. Carvalho, M. S., Andreozzi, V. L., Codeço, C. T., Campos, D. P., Barbosa, M. T. S., & Shimakura, S. E. (2011). *Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde* (SciELO - Editora FIOCRUZ (ed.); 2nd ed.). <http://books.scielo.org>
49. Katz, M. H. (2011). *Multivariable Analysis: A Practical Guide for Clinicians and Public Health Researchers* (3rd ed.). Cambridge University Press.
50. StataCorp. (2013). *Stata Statistical Software: Release 13*. <https://www.stata.com/>
51. Laurent, C., Baron, M., Amara, N., Haioun, C., Dandoit, M., Maynadié, M., Parrens, M., Vergier, B., Copie-Bergman, C., Fabiani, B., Traverse-Glehen, A., Brousse, N., Copin, M. C., Tas, P., Petrella, T., Rousselet, M. C., Brière, J., Charlotte, F., Chassagne-Clement, C., ... Gaulard, P. (2017). Impact of expert pathologic review of lymphoma diagnosis: Study of patients from the French Lymphopath network. *Journal of Clinical Oncology*, *35(18)*, 2008–2017.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.2083>
52. Connors, J. M. (2019). To treat or not to treat, that is the NLPHL question. *Blood*, *133(20)*, 2113–2114. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-02-900811>
53. Eichenauer, D. A., Plütschow, A., Fuchs, M., Sasse, S., Baues, C., Böll, B., Von Tresckow, B., Diehl, V., Borchmann, P., & Engert, A. (2020). Long-term follow-up of patients with nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma treated in the HD7 to HD15 trials: A report from the German hodgkin study group. *Journal of Clinical Oncology*, *38(7)*, 698–705. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00986>
54. Gerber, N. K., Atoria, C. L., Elkin, E. B., & Yahalom, J. (2015). Characteristics and Outcomes of Patients With Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma Versus Those With Classical Hodgkin Lymphoma: A Population-Based Analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *92(1)*, 76–

83. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.02.012>
55. Bradburn, M. J., Clark, T. G., Love, S. B., & Altman, D. G. (2003). Survival Analysis Part III: Multivariate data analysis - Choosing a model and assessing its adequacy and fit. *British Journal of Cancer*, *89*(4), 605–611. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601120>
56. Posthuma, H. L. A., Zijlstra, J. M., Visser, O., Lugtenburg, P. J., Kersten, M. J., & Dinmohamed, A. G. (2020). Primary therapy and survival among patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a population-based analysis in the Netherlands, 1993–2016. *British Journal of Haematology*, *189*(1), 117–121. <https://doi.org/10.1111/bjh.16290>