U.PORTO

MESTRADO INTERGRADO
MEDICINA

Eficácia da escalada terapêutica com brentuximab vedotina, doxorrubicina, vimblastina e dacarbazina em doentes com linfoma de Hodgkin

Tiago Costa Marques

M

2026

Eficácia da escalada terapêutica com brentuximab vedotina, doxorrubicina, vimblastina e dacarbazina em doentes com linfoma de Hodgkin

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Tiago Costa Marques

Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: tiagocostamarques2002@gmail.com

Tiago Costa Marques

(Tiago Costa Marques)

Orientadora: Professora Doutora Rita Ribeiro Coutinho

Assistente Graduada de Hematologia Clínica, no Serviço de Serviço de Hematologia e Transplantação de Medula Óssea do Instituto Português de Oncologia – Porto

Professora Associada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço eletrónico: rita.coutinho@ipoporto.min-saude.pt

(Rita Coutinho)

Coorientador: Doutor Tiago Jorge Monteiro Brás

Interno de Formação Específica de Hematologia Clínica no Serviço de Hematologia Clínica da Unidade Local de Saúde de Santo António

Endereço eletrónico: tiagobras@chporto.min-saude.pt

Assinado por: **Tiago Jorge Monteiro Brás**
Num. de Identificação: 14150120
Data: 2026.06.06 21:58:39+01'00'

(Tiago Monteiro Brás)

Porto, junho 2026

Declaração de integridade

Eu, Tiago Costa Marques, n.º 202008470, aluno do Mestrado Integrado em Medicina, declaro ter atuado segundo os princípios sobre integridade académica da Universidade do Porto na elaboração do presente trabalho. Nesse sentido, confirmo que na totalidade da elaboração deste trabalho não incorri na prática de plágio, de falsificação ou manipulação de resultados.

Referências a outros autores cumprem rigorosamente as regras de citação e são devidamente reconhecidas no texto e na lista de referências, de acordo com as normas de referenciação.

Porto, junho de 2026



(Tiago Costa Marques)

Dedicatória

Aos que me permitiram entrar no mundo da Medicina.

Aos que mo deram a conhecer.

Aos que nunca nele me deixaram caminhar sozinho.

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Rita Coutinho, agradeço a disponibilidade e a partilha da sua experiência clínica, sem a qual esta dissertação teria sido impossível.

Ao meu coorientador, Doutor Tiago Monteiro Brás, agradeço a valiosa ajuda em todas as fases deste trabalho.

A todo o serviço de Hematologia Clínica, agradeço a hospitalidade.

Resumo

Introdução

O esquema ABVD é considerado o tratamento de primeira linha de eleição no tratamento do Linfoma de Hodgkin (LH). Mesmo com a elevada eficácia deste esquema, doentes com doença com resposta insuficiente na avaliação intermédia necessitam de estratégias de escalada terapêutica para alcançar a cura. O BEACOPP é uma das alternativas possíveis para esta finalidade, sendo um regime de toxicidade agressiva. Esquemas à base de brentuximab vedotina (Bv), um conjugado anticorpo-fármaco anti-CD30 recentemente aprovado para tratamento de 1ª linha, tem demonstrado eficácia semelhante e melhor perfil de toxicidade nestes cenários.

Métodos

Realizou-se um estudo observacional retrospetivo e unicêntrico na Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA). Foram incluídos seis doentes adultos com LH clássico em estadio avançado (III/IV), diagnosticados entre 2019 e 2024, que iniciaram tratamento com ABVD e que não atingiram resposta completa metabólica (Score de Deauville > 3) na PET-FDG intermédia, motivando a alteração para o esquema Bv-AVD.

Resultados

5 dos 6 doentes (83,3%) incluídos na amostra (idade mediana de 41 anos), atingiram uma resposta metabólica completa, após a escalada terapêutica para Bv-AVD. Com uma mediana de seguimento de 21,5 meses, a sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 66,7% e a sobrevida global (SG) foi de 100%.

Dois doentes demonstraram refratariedade inicial ao Bv-AVD. Um deles atingiu remissão com Pembrolizumab-GVD, na linha de tratamento seguinte. O outro doente respondeu ao tratamento com GVD, após vários regimes de quimioterapia e imunoterapia. Faleceu, sem evidência de recidiva, aos 38 meses de seguimento por infeção após autotransplante de progenitores hematopoiéticos.

Discussão e Conclusão

A transição para o regime Bv-AVD em doentes com resposta insuficiente ao tratamento com ABVD foi, nesta amostra de doentes com LH avançado de prognóstico desfavorável, uma estratégia eficaz e com perfil de toxicidade favorável.

Abstract

Introduction

The ABVD regimen is considered the standard first-line treatment for Hodgkin lymphoma (HL). Despite the high efficacy of this regimen, patients with insufficient response at interim assessment require treatment escalation strategies to achieve cure. BEACOPP is one of the possible alternatives for this purpose, although it is associated with significant toxicity. Brentuximab vedotin (Bv)-based regimens, an anti-CD30 antibody–drug conjugate recently approved for first-line treatment, have demonstrated comparable efficacy with a more favourable toxicity profile in these settings**.**

Methods

A retrospective, single-centre observational study was conducted at the Local Health Unit of Santo António (ULSSA). Six adult patients with advanced-stage classical HL (stage III/IV), diagnosed between 2019 and 2024, who initiated treatment with ABVD and failed to achieve complete metabolic response (Deauville score >3) on interim FDG-PET were included. This led to treatment escalation to the Bv-AVD regimen.

Results

Five of the six patients (83.3%) included in the cohort (median age, 41 years) achieved a complete metabolic response after escalation of therapy to Bv-AVD. With a median follow-up of 21.5 months, progression-free survival (PFS) was 66.7% and overall survival (OS) was 100%.

Two patients showed initial refractoriness to Bv-AVD. One of them achieved remission with pembrolizumab-GVD as subsequent-line therapy. The other patient responded to GVD after multiple lines of chemotherapy and immunotherapy. Despite still being in remission, he died at 38 months of follow-up due to infection following autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Discussion and Conclusion

Switching to the Bv-AVD regimen in patients with inadequate response to ABVD was, in this cohort of advanced-stage HL patients with poor prognosis, an effective strategy with a favourable toxicity profile.

Lista de abreviaturas

ABVD – doxorubicina—bleomicina—vinblastina—dacarbazina

BEACOPP – bleomicina—etoposídeo—doxorrubicina—ciclofosfamida—vinblastina—procarbazina—prednisona

BrECADD – brentuximab vedotina—doxorrubicina—vinblastina—dacarbazina

Bv – Brentuximab vedotina

Bv-AVD – brentuximab vedotina—doxorubicina—vinblastina—dacarbazina

cRS – células de Reed-Sternberg

DS – *Deauville Score*

ESMO – *European Society of Medical Oncology*

GHSG – *German Hodgkin Study Group*

GITIL – *Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi*

GVD – gemcitabina—vinorelbina—doxorrubicina

IPS – *Hasenclever International Prognostic Score*

LH – linfoma de Hodgkin

NP – neuropatia periférica

PET-FDG – Tomografia por Emissão de Positrões com 18F-fluordesoxiglicose

SG – Sobrevida Global

SLP – Sobrevida Livre de Progressão

ULSSA – Unidade Local de Saúde de Santo António

Índice

Lista de anexos……vi

Lista de tabelas……vi

Lista de figuras……vi

Introdução……1

Métodos……3

Resultados……4

Características clínicas e analíticas……4

Resposta ao Bv-AVD……5

Discussão……5

Conclusão……8

Anexos……9

Anexo 1……9

Anexo 2……9

Tabela 1……10

Tabela 2……11

Figura 1……12

Bibliografia……13

Lista de anexos

- **Anexo 1.** Estadiamento e Fatores de Risco do Linfoma de Hodgkin conforme o *German Hodgkin Study Group*.

- **Anexo 2.** *Hasenclever International Prognostic Score*

Lista de tabelas

- **Tabela 1.** Dados descritivos da amostra e dados analíticos relevantes à data de diagnóstico

- **Tabela 2.** Características da resposta ao tratamento com Bv-AVD e evolução clínica dos doentes com linfoma de Hodgkin clássico avançado após PET-FDG intermédia positiva ao regime ABVD.

Lista de figuras

- **Figura 1.** Sobrevida Livre de Progressão

Introdução

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia de células B, tendo uma incidência de 2,49 casos por 100000 pessoas na Europa. [1] Tem uma incidência bimodal, com um pico no fim da adolescência e início da idade adulta, e outro em maiores de 55 anos.[2]

A presença de células de Reed-Sternberg (cRS) é uma das características histológicas desta patologia. No LH, as cRS tipicamente expressam CD30 e CD15 e não expressam CD45. Para além disso, encontram-se envolvidas num fundo inflamatório polimórfico, sendo comum a presença de fibrose. [3]

A distinção entre os subtipos de LH faz-se com base nas características histológicas. O subtipo mais comum, esclerose nodular, distingue-se pelo seu padrão de crescimento nodular no gânglio linfático, com bandas fibrosas a separar os nódulos. [3]

O sistema de grupos de risco da *German Hodgkin Study Group* (GHSG) para o LH baseia-se, além da histologia e da extensão tumoral, em fatores de risco bem definidos, como mostra o Anexo 1. Os doentes são classificados como tendo doença em estadios precoces (I ou II, sem fatores de risco), estadios intermédios (I ou IIA com um ou mais fatores de risco, ou IIB com VHS elevada e/ou ≥3 áreas ganglionares envolvidas) e estadios avançados (IIB com doença extranodal e/ou massa mediastínica volumosa, além dos estádios III e IV). O tratamento é baseado nesta estratificação. [4] A principal ferramenta de estratificação do prognóstico dos doentes com doença avançada é o *Hasenclever International Prognostic Score* (IPS), devidamente explicado no Anexo 2. [5]

Por várias décadas, o esquema doxorubicina—bleomicina—vinblastina—dacarbazina (ABVD) tem vindo a ser utilizado como primeira linha de tratamento. Em agosto de 2025, as *guidelines* da European Society of Medical Oncology (ESMO) continuam a recomendar a utilização do ABVD, sobretudo nos estádios iniciais. Esquemas como Bv-AVD (brentuximab vedotina—doxorrubicina—vinblastina—dacarbazina) ou BrECADD (brentuximab vedotina—etoposídeo—ciclofosfamida—doxorrubicina—dacarbazina—dexametasona) são recomendados em primeira linha para doentes com estadio avançado ao diagnóstico, sendo a primeira vez que esta sociedade recomenda a utilização de esquemas com brentuximab vedotina (Bv) em primeira linha. [6]

O Bv tem ganhado espaço no tratamento do LH. Trata-se de um conjugado anticorpo-fármaco, cujo alvo são os recetores CD30. Ao anticorpo, encontra-se ligado o agente anti-tubulina monometil auristatina E que é seletivamente entregue às células CD30-positivas. [7]

Inicialmente, o Bv foi introduzido como tratamento de consolidação em doentes com risco aumentado de recaída ou progressão após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos.[8] Hoje, depois de ensaios clínicos como o ECHELON-1, está aprovado pela Agência Europeia do Medicamento para mais linhas terapêuticas, sendo combinado com outros agentes quimioterápicos em esquemas como o BrECADD e o Bv-AVD. [9] No ensaio ECHELON-1, o Bv-AVD mostrou superioridade ao ABVD em estadios avançados. [10]

Para avaliar a resposta ao tratamento é utilizada a tomografia por emissão de positrões com 18F-fluordesoxiglicose (PET-FDG): os achados do exame são resumidos com base no *score* de Deauville (DS). Um DS acima de 3 constitui, nos ensaios clínicos, o limiar para fundamentar uma decisão de escalada terapêutica. [6] O tratamento de primeira linha permite atingir a remissão completa em mais de 90% dos casos em estadios precoces e cerca de 80% dos casos em estadios avançados. [11]

O LH é, por isso, uma doença com prognóstico favorável. Como referido, a larga maioria dos doentes alcançará a remissão completa com o tratamento de primeira linha e, mesmo necessitando de radioterapia de consolidação ou de linhas de tratamento posteriores, é frequentemente curado. Assim, impõem-se a necessidade de mitigar a toxicidade decorrente da exposição terapêutica. A iatrogenia é uma importante causa de morbilidade não relacionada com a doença. Por conseguinte, a investigação clínica tem evoluído no sentido da desescalada terapêutica estratificada pelo risco, permitindo minimizar a toxicidade farmacológica sem pôr em causa o sucesso terapêutico.

O esquema BEACOPP (bleomicina—etoposídeo—doxorrubicina—ciclofosfamida—vinblastina—procarbazina—prednisona) é um dos tratamentos de segunda linha disponíveis, sendo sugerida a sua utilização pela ESMO nas *guidelines* de LH de 2018 caso a PET-FDG evidencie a persistência de doença após dois ciclos de ABVD. [12] Apesar da elevada eficácia, a utilização do BEACOPP associa-se fortemente a efeitos adversos agudos, como a citopenias e a um risco infecioso aumentado, assim como a efeitos tardios, como infertilidade e neoplasias secundárias. [14] A introdução de novos fármacos no tratamento desta patologia, dos quais o Bv é exemplo, permitiu expandir o leque de alternativas disponíveis.

Na Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA), o protocolo seguido pelo serviço de Hematologia Clínica prevê o tratamento com 4 a 6 ciclos de ABVD com realização de uma PET-FDG ao fim de dois ciclos de tratamento. Caso se verifique resposta metabólica completa, são realizados os restantes ciclos de A(B)VD, com omissão da bleomicina. Pelo contrário, nos casos com DS superior a 3, opta-se pelo tratamento com Bv-AVD.

O presente estudo tem como objetivo caracterizar as variáveis clínicas dos doentes da ULSSA que, após falência terapêutica com ABVD, foram tratados com Bv-AVD, caracterizando a população de

doentes que realizou este tratamento, avaliando a sua resposta, o perfil de toxicidades registado e a necessidade de tratamentos posteriores.

Métodos

Foi realizado um estudo observacional retrospetivo, unicêntrico, baseado na análise de dados de prática clínica real de doentes seguidos na ULSSA. O período de inclusão compreendeu os doentes diagnosticados e tratados entre 2019 e 2026.

Foram incluídos doentes adultos com diagnóstico de LH que iniciaram tratamento de primeira linha com o esquema ABVD. A avaliação de resposta ao tratamento foi realizada de acordo com a prática institucional: PET-CT após dois ciclos iniciais de ABVD. Os doentes que apresentaram resposta parcial ou ausência de resposta na avaliação intermédia (DS superior a três) foram submetidos a escalada terapêutica para o esquema Bv-AVD. Foram excluídos doentes que, por razões clínicas ou de outra ordem, tenham escalado para outros esquemas.

Foram recolhidos dados demográficos (idade, sexo), características clínicas à data do diagnóstico (estádio da doença, presença de sintomas B, dados analíticos), informação relativa ao tratamento administrado, resposta terapêutica e ocorrência de eventos adversos.

Os resultados do estudo incluíram a taxa de resposta após escalada terapêutica, bem como a caracterização da toxicidade associada ao esquema terapêutico. Foi ainda analisada a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG).

A análise estatística foi realizada utilizando o software *SPSS Statistics*. Para o cálculo da SG, utilizou-se a data de início de tratamento como data inicial e a data de morte ou de último seguimento como data final. Para o cálculo da sobrevivência livre de progressão SLP, a data de início de tratamento foi considerada como data inicial e a data de progressão, morte ou de último seguimento como data final.

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsínquia e aprovado pela Comissão de Ética da instituição, garantindo-se a confidencialidade e anonimização dos dados dos doentes.

Resultados

Foram incluídos neste estudo seis doentes, três doentes do sexo feminino e três do sexo masculino, com uma mediana de idade ao diagnóstico de 41 [30-51] anos.

Todos os doentes incluídos tinham diagnóstico de LH, sendo como esperado o subtipo histológico mais comum o escleronodular (cinco doentes); o subtipo celularidade mista foi identificado num doente.

Características clínicas e analíticas

Quatro dos doentes incluídos apresentavam sintomas B ao diagnóstico, todos com perda ponderal significativa e um deles com hipersudorese. Apesar disto, o estado funcional avaliado pelo ECOG foi de 0 em todos os doentes no momento do diagnóstico.

Os doentes foram classificados com doença avançada (um em estadio III e cinco doentes em estadio IV de Lugano). Dois doentes tinham doença volumosa, definida pela presença de massa mediastínica com um diâmetro igual ou superior a 10 cm. Em termos de estratificação de risco da doença avançada, dois doentes pontuavam um ponto no IPS (baixo risco); dois doentes apresentavam um IPS de 3 (risco intermédio) e dois doentes apresentavam um IPS de 5 (alto risco).

Os dados descritivos da população e os dados analíticos relevantes encontram-se resumidos na tabela 1.

Resposta ao Bv-AVD

Os doentes incluídos na análise iniciaram tratamento com ABVD. Todos apresentavam uma PET-FDG intermédia positiva (DS de 4 em quatro doentes e de 5 em dois doentes) e escalaram tratamento para Bv-AVD.

Cinco doentes completaram o tratamento com Bv-AVD. Foi interrompido tratamento a um doente por falência de resposta e neuropatia periférica grau 2.

Três doentes atingiram resposta metabólica completa após Bv-AVD. Estes permanecem, à data do último seguimento, com resposta mantida, com uma mediana de seguimento de 23 meses.

Um doente realizou radioterapia de consolidação, por manter doença residual num gânglio axilar superficial esquerdo e no mediastino, com um DS de 4. A PET-FDG de final de tratamento com Bv-AVD e RT, 10 meses após a conclusão do Bv-AVD, mostrou uma resposta completa, que se mantém à data do último seguimento, com 17 meses.

Um doente completou o tratamento com Bv-AVD sem resposta, mantendo um DS 5. Prosseguiu para uma terceira linha de tratamento com pembrolizumab, gemcitabina, vinorelbina e doxorrubicina lipossomal (Pembrolizumab-GVD), tendo atingido resposta metabólica completa. Recusou realizar consolidação com autotransplante de progenitores hematopoiéticos, mantendo-se, 9 meses após o fim do Bv-AVD, em remissão completa.

O doente que desenvolveu neuropatia periférica após dois ciclos realizou concomitantemente PET-FDG de reavaliação, que mostrou ausência de resposta, com um DS 5. Realizou cinco linhas terapêuticas adicionais, incluindo imunoterapia com pembrolizumab e nivolumab, com doença refratária. Realizou autotransplante de progenitores hematopoiéticos em remissão completa após 8ª linha com quimioterapia. Faleceu, sem evidência de progressão de doença, 38 meses após o fim do Bv-AVD e 9 meses após transplante por intercorrência infeciosa.

Os dados mais relevantes encontram-se resumidos na tabela 2.

Com uma mediana de tempo de seguimento de 21,5 [13-52] meses, a SLP foi de 66,7%. Registaram-se duas progressões da doença. A mediana de PFS não foi atingida dentro do período de estudo. A curva de sobrevida livre de progressão encontra-se representada nas figuras 1.

A SG da população aos 21,5 meses era de 100%.

Discussão

O presente estudo avaliou a relevância clínica e a eficácia de uma estratégia terapêutica adaptada por PET-FDG intermédia numa coorte de seis doentes com LH clássico em estadio avançado, nos quais a falência inicial ao regime ABVD motivou a transição para Bv-AVD como segunda linha de tratamento.

A população incluída é representativa da população de doentes com LH incluídos nos ensaios clínicos: adultos jovens, com mediana de idades ao diagnóstico de 41 anos, predomínio do subtipo histológico escleronodular e doença avançada em todos os casos (estadio III ou IV de Lugano). [10,13,14,15] A distribuição por IPS refletiu uma população heterogénea em termos de risco, com representação dos três grupos de risco.

O tamanho reduzido da amostra, uma das principais limitações deste estudo, atribui-se à elevada taxa de resposta habitualmente alcançada com os esquemas terapêuticos de primeira linha como o ABVD.

É possível que existam casos desconhecidos de doentes com LH em estadio avançados tratados com ABVD que, mesmo com PET-CT intermédia positiva, não tenham feito escalada terapêutica. Para excluir esta possibilidade, teria sido necessário rever os registos de todos os doentes que realizaram ABVD na ULSSA e o respetivo resultado da sua PET-CT intermédia. Uma vez que a base de dados foi construída tendo por base o número do processo dos doentes que realizaram esquemas com Bv, tal não foi possível.

No entanto, os resultados obtidos inserem-se num contexto clínico de relevância crescente, dado o interesse em estratégias de resgate que permitam a obtenção de boas taxas de resposta com a menor toxicidade possível.

Neste estudo, a estratégia de resgate após PET-FDG intermédia positiva durante o tratamento com ABVD com Bv-AVD permitiu alcançar uma taxa de resposta metabólica completa com Bv-AVD foi de 83,3% (cinco em seis doentes).

A SLP atingida foi de 66,7%, dada a progressão de dois doentes logo após tratamento. A recorrência do LH é um fenómeno incomum e a probabilidade de ocorrência vai diminuindo ao longo do tempo. Um estudo canadiano definiu que o risco de progressão após 2 anos de resposta completa é de 7,6% aos 5 anos em doentes com doença avançada. [13] Assim, com uma mediana de 21,5 meses de seguimento, é provável que os doentes que alcançaram resposta metabólica completa estejam curados, apesar do período de seguimento ainda relativamente curto.

Tal como neste estudo, esquemas com Bv têm sido usados de forma *off-label* como terapêutica de resgate no LH, face à toxicidade de esquemas como o BEACOPP. Até à data, não existem ensaios clínicos que comparem diretamente a eficácia do regime BEACOPP e do Bv-AVD. Contudo, a evidência acumulada de outros estudos permitem fazer uma comparação indireta entre estes dois regimes.

Num ensaio conduzido pelo *Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi* (GITIL), o BEACOPP demonstrou superioridade no controlo inicial do LH avançado face ao ABVD, com uma SLP de 85% vs. 73% (p=0,004). Esta vantagem não se traduziu em diferenças significativas na SLP ou SG, tendo o BEACOPP apresentado um perfil de toxicidade significativo, com maior frequência de eventos fatais. [14]

Para mitigar a toxicidade do BEACOPP sem comprometer a sua eficácia, o GITIL, utilizou uma estratégia guiada por PET-FDG: o BEACOPP foi introduzido apenas em doentes com PET intermédio positivo após dois ciclos de ABVD. Na coorte de doentes com escalonamento terapêutico, alcançou-

se uma SLP de 65% a dois anos, poupando a maioria dos doentes à exposição desnecessária a efeitos adversos graves. [17]

No tratamento de primeira linha do LH avançado, o ensaio ECHELON-1 demonstrou a superioridade do regime Bv+AVD face ao ABVD, com melhorias na SLP e na SG aos 6 anos (93,9% vs. 89,4%), além de reduzir terapêuticas de resgate e segundas neoplasias. O esquema experimental foi associado a maior taxa de neuropatia periférica reversível e a profilaxia com fator estimulador de colónias de granulócitos, foi mandatório. [10] Paralelamente, o ensaio HD21 do GHSG consolidou o BrECADD como alternativa preferencial ao BEACOPP escalado, revelando uma SLP aos 5 anos superior (93,6% vs. 90,6%), SG idêntica de 98% e menor incidência de síndromes mielodisplásicas e leucemias mielóides agudas secundárias. [18] No cenário de segunda linha, escasseiam estudos robustos com Bv.

Assim, perante a ausência de ensaios clínicos com comparação direta entre o BEACOPP e o regime Bv-AVD, a evidência indireta demonstra que os esquemas baseados em Bv têm uma eficácia sobreponível às de esquemas como à do clássico BEACOPP, permitindo mitigar a toxicidade grave e o risco de segundas neoplasias hematológicas. [10,14,15,16] Estes resultados fundamentaram a recomendação da ESMO de 2025 para o uso de BrECADD na primeira linha do tratamento do LH avançado. [6]

Esta recomendação é posterior à data de início de tratamento dos doentes incluídos neste estudo, daí não terem iniciado BrECADD em primeira linha. Importa mencionar que o esquema BrECADD não está aprovado em Portugal pelo INFARMED. Mesmo assim, foi possível atingir resultados comparáveis aos descritos acima, registando-se apenas um caso de NP de grau 2 como evento adverso. A NP é uma das toxicidades mais relevantes do Bv, sendo na maioria dos casos reversível. [18] A NP de grau 2 deve motivar uma redução da dose de Bv, não sendo motivo para descontinuação terapêutica. [19]

Nesta série, um doente nesta séria ilustra o comportamento agressivo de uma minoria de casos de LH, caracterizados por resistência a várias linhas de tratamento. Apenas respondeu a GVD após última linha com inibidores de checkpoint. Este fenómeno é descrito na literatura como "*chemosensitization*": o tratamento com agentes anti-PD-1 pode voltar a tornar o LH sensível à quimioterapia ao fragilizar o ecossistema tumoral, permitindo alcançar a remissão da doença com regimes de quimioterapia convencionais, até mesmo a regimes aos quais já tinha sido previamente resistente.[20] O segundo doente com refratariedade ao Bv-AVD foi submetido ao esquema pembrolizumab-GVD, mantendo uma resposta sustentada até ao último seguimento, mesmo recusando a consolidação com transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos, para o qual

apresentava recomendação. Os fármacos anti-PD-1 são hoje considerados como tratamento de eleição em combinação com quimioterapia no regaste da doença em recaída ou refratária, antes da consolidação com transplante. [21]

Conclusão

Os resultados deste estudo sugerem que a transição do regime ABVD para Bv-AVD em doentes com LH avançado e resposta insuficiente constitui uma estratégia clínica relevante e eficaz. Apesar da reduzida amostra e do tempo de seguimento curto, foi possível verificar uma elevada taxa de resposta metabólica completa e elevada sobrevivência.

Os resultados obtidos encontram-se em consonância com a evidência atualmente disponível relativamente ao benefício de estratégias terapêuticas adaptadas ao risco. A comparação indireta de regimes à base de Bv e do BEACOPP sugere que os regimes baseados em Bv podem proporcionar eficácia oncológica comparável, com um perfil de toxicidade potencialmente mais favorável.

Mesmo considerando as limitações inerentes à natureza retrospetiva do estudo, ao reduzido número de doentes incluídos e ao curto período de acompanhamento, os dados apresentados justificariam investigação prospetiva adicional com maior dimensão amostral e follow-up prolongado, de modo a esclarecer o posicionamento do Bv-AVD como estratégia de escalonamento terapêutico após PET-FDG intermédia positiva no LH avançado.

Anexos

Anexo 1. Estadiamento e Fatores de Risco do Linfoma de Hodgkin conforme o *German Hodgkin Study Group*.

Estadio	Descrição
Estadio I	Envolvimento de uma única região ganglionar ou envolvimento extranodal localizado isolado (fora do sistema linfático).
Estadio II	Envolvimento de duas ou mais regiões ganglionares do mesmo lado do diafragma ou envolvimento extranodal localizado em duas ou mais regiões do mesmo lado do diafragma.
Estadio III	Envolvimento de regiões ganglionares em ambos os lados do diafragma e/ou envolvimento de órgãos fora do sistema linfático em ambos os lados do diafragma.
Estadio IV	Envolvimento difuso/disseminado de um ou mais órgãos extralinfáticos, com ou sem envolvimento do tecido linfático.
Sufixo A	Ausência de sintomas B.
Sufixo B	Presença de sintomas B (febre >38 °C, sudorese noturna e/ou perda de peso).

- Fatores de risco:
    - Presença de massa mediastínica volumosa, medida por radiografia de tórax; a massa mediastínica é considerada volumosa se tiver pelo menos um terço do diâmetro transversal do tórax.
    - Doença extranodal, ou seja, qualquer disseminação tumoral que envolva tecidos diferentes dos gânglios linfáticos, baço, timo, anel de Waldeyer, apêndice e placas de Peyer.
    - Velocidade de sedimentação eritrocitária (VHS/ESR) elevada: ≥50 m/h na ausência de sintomas B e ≥30 mm/h na presença de sintomas B.
    - Envolvimento de três ou mais áreas ganglionares.

Anexo 2. *Hasenclever International Prognostic Score*

Estratificação de prognóstico de doentes com linfoma de Hodgkin em estádio avançado. Por cada um dos seguintes, somar um ponto:

- Albumina < 4,0 g/dL
- Hemoglobina < 10,5 g/dL
- Sexo masculino
- Idade ≥ 45 anos
- Estádio IV (Ann Arbor)
- Leucócitos ≥ 15 × 10^9/L
- Linfócitos < 600/μL ou < 8% do leucograma total

Interpretação: 0 ou 1 pontos – baixo risco, 2 ou 3 pontos – risco intermédio, 4 a 7 pontos – risco alto.

Tabela 1. Dados descritivos da amostra e dados analíticos relevantes à data de diagnóstico

Mediana de Idades (mínimo e máximo)	41,2 (30,51)

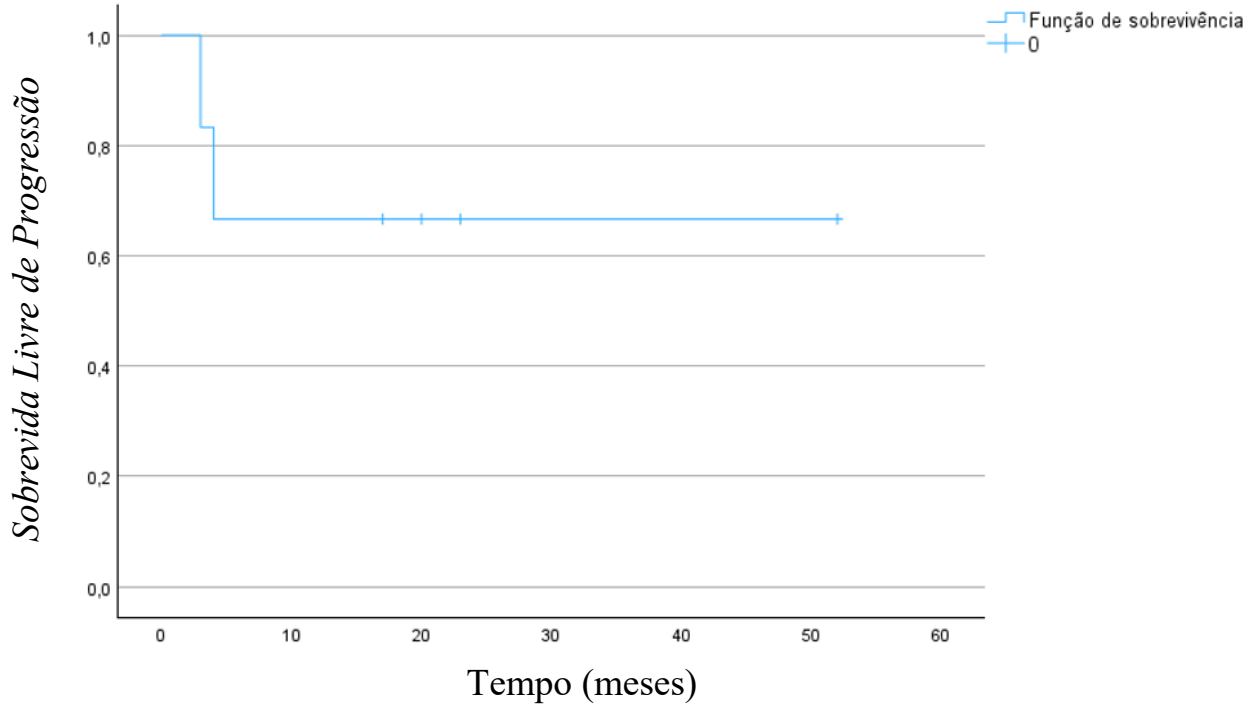
Variável		**Nº de doentes (N=6)**
Sexo	Masculino	3
	Feminino	3
Subtipo histológico	Esclerose nodular	5
	Celularidade mistas	1
Sintomas B	Sem	2
	Perda ponderal	4
	Hipersudorese	1
Anemia (Hb<10,5 g/dL)		1
Trombocitose (>450000)		3
Leucocitose (≥ 15000)		3
Linfopenia (<600 ou <8%)		2
Velocidade de sedimentação elevada		3
Albumina < 4 g/dL		1
Estadio	III	1
	IV	5
International Prognosis Score	1	2
	3	2
	5	2

Tabela 2. Características da resposta ao tratamento com Bv-AVD e evolução clínica dos doentes com linfoma de Hodgkin clássico avançado após PET-FDG intermédia positiva ao regime ABVD.

	DS PET pós-ABVD	Data de Início de Bv-AVD	Ciclos de Bv-AVD	DS PET pós-Bv-AVD	Resposta Bv-AVD	Data de resposta	Resposta atual	Data de último contacto
1	4	10/10/2024	4	4	Completa, após RT de consolidação	19/02/2025	Completa	18/03/2026
2	4	23/01/2025	4	5	Sem resposta	13/6/2025	Completa	02/03/2026
3	4	12/01/2024	4	3	Completa	21/05/2024	Completa	23/12/2025
4	4	30/07/2024	4	2	Completa	18/11/2024	Completa	08/04/2026
5	5	13/07/2021	3	2	Completa	14/11/2021	Completa	14/11/2025
6	4	25/03/2020	2	5	Sem resposta	14/07/2020	Faleceu	28/08/2023

ABVD: doxorubicina—bleomicina—vinblastina—dacarbazina /Bv-AVD: brentuximab vedotina—doxorubicina—vinblastina—dacarbazina /DS: Deauville Score/PET: Tomografia por Emissão de Positrões com 18F-fluordesoxiglicose/ RT: radioterapia

Figura 1. ***Sobrevida Livre de Progressão***



Nº de doentes em risco	6	4	1	1	1
Nº de eventos	0	2	2	2	2

Bibliografia

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010;116(19):3724-3734.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. National Cancer Institute. 2011.
3. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, et al. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. British Journal of Haematology. 2019;184(1):45-59.
4. German Hodgkin Study Group – Disease stages (Internet). Colónia: German Hodgkin Study Group; página eletrónica; disponível em https://en.ghsg.org/disease-stages/. Consultado pela última vez a 2026/05/26.
5. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. New England Journal of Medicine. 1998;339(21):1506-1514. doi:10.1056/NEJM199811193392104.
6. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025;36(11):1263-84.
7. van de Donk NW, Dhimolea E. Brentuximab vedotin. mAbs. 2012;4(4):458-465. doi:10.4161/mabs.20230.
8. European Medicines Agency – Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Adcetris* (Internet). Londres: Agência Europeia do Medicamento; página eletrónica; disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-adcetris_en.pdf. Consultado pela última vez a 2026/05/26.
9. European Medicines Agency – European Public Assessment Report (EPAR). *Adcetris: medicine overview* (Internet). Amesterdão: Agência Europeia do Medicamento; página eletrónica; disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/adcetris-epar-medicine-overview_en.pdf. Consultado pela última vez a 2026/05/26.
10. Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. New England Journal of Medicine. 2022;10.1056/NEJMoa2206125.
11. National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma* (Internet). Bethesda (MD): National Cancer Institute; página eletrónica; disponível https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html Consultado pela última vez a 2026/05/26.
12. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al.; ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29. doi:10.1093/annonc/mdy080.
13. Hapgood G, Zheng Y, Sehn LH, et al. Evaluation of the risk of relapse in classical Hodgkin lymphoma at event-free survival time points and survival comparison with the general population in British Columbia. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(21):2493-2500. doi:10.1200/JCO.2015.65.4194.

14. André MPE, Carde P, Viviani S, et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials. Cancer Medicine. 2020;9(18):6565-6575. doi:10.1002/cam4.3298.
15. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al.; Michelangelo Foundation; Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi; Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. New England Journal of Medicine. 2011;365(3):203-212. doi:10.1056/NEJMoa1100340.
16. Gallamini A, Patti C, Viviani S, et al.; Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi (GITIL). Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with an interim-PET positive after two ABVD courses. British Journal of Haematology. 2011;152(5):551-560. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08485.x. Epub 2010 Dec 20. PMID:21166786.
17. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2024;404:341-352.
18. Deng C, Pan B, O'Connor OA. Brentuximab vedotin. Clinical Cancer Research. 2013;19(1):22-27. doi:10.1158/1078-0432.
19. UpToDate. *Brentuximab vedotin: Drug information* (Internet). Waltham (MA): UpToDate, Inc.; página eletrónica; disponível em https://www.uptodate.com/contents/brentuximab-vedotin-drug-information. Consultado pela última vez a 2026/05/26.
20. Carreau NA, Pail O, Armand P, et al. Checkpoint blockade treatment may sensitize Hodgkin lymphoma to subsequent therapy. The Oncologist. 2020;25(10):878-885. doi:10.1634/theoncologist.2020-0167.
21. Merryman RW, Redd RA, Nishihori T, et al. Autologous stem cell transplantation after anti-PD-1 therapy for multiply relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood Advances. 2021;5(6):1648-1659. doi:10.1182/bloodadvances.2020003556.

INSTITUTO DE **CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**