

Oncologia e Hematologia

Capítulo 36

Edição XIX

LINFOMA DE HODGKIN: ESTRATÉGIAS ATUAIS DE DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E MANEJO CLÍNICO

ANA BEATRIZ MARCELINO MOURA¹
GIOVANNA ANDERSEN MILANI¹
JULIANA GARCIA RODRIGUES¹
MARIA CLARA ALVARENGA DE MELLO¹
PAULA CAROLINA PILON GAIOTTO¹
PEDRO HENRIQUE DA SILVA¹

¹Discente de Medicina na Universidade de Taubaté.

Palavras-Chave: Linfoma de Hodgkin; Oncologia; Manejo Clínico.

DOI

10.59290/1022026917

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O Linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia rara do sistema linfático, caracterizada pela presença de células malignas derivadas de linfócitos B. Diferencia-se dos linfomas não Hodgkin principalmente por apresentar, em geral, bom prognóstico, relacionado à formação inicial em um único grupo de linfonodos e à disseminação previsível e contígua. Sua principal característica patológica é a presença das células de Reed-Sternberg, formações monoclonais multinucleadas originadas de uma célula da linhagem de linfócitos B. Essas células possuem atividade pró-inflamatória e promovem o recrutamento, a ativação e a modulação de células imunes, principalmente linfócitos T, criando um microambiente favorável à sobrevivência e progressão tumoral (MOMOTOW *et al.*, 2021; ROTH *et al.*, 1998).

A doença foi descrita por Thomas Hodgkin em 1832 como uma condição de etiologia incerta. Em 1856, Samuel Wilks denominou a condição como linfoma de Hodgkin após reconhecer sua natureza neoplásica. Posteriormente, Langhans e Greenfield contribuíram para a descrição microscópica da doença, enquanto Carl Sternberg e Dorothy Reed caracterizaram a célula típica do LH, cuja identificação em biópsia é fundamental para o diagnóstico (EICHENAUER *et al.*, 2026).

Apesar de raro, o LH é o câncer mais comum entre indivíduos de 15 a 19 anos. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), ocupa a 26ª posição em incidência mundial, com 84.495 casos e 19.515 mortes registradas em 2024. A distribuição da doença varia conforme o desenvolvimento socioeconômico: em países desenvolvidos, acomete principalmente jovens adultos, enquanto em países em desenvolvimento, crianças e indivíduos com mais de 55 anos são mais afetados.

Essas diferenças podem estar relacionadas a fatores hereditários e infecciosos, além de aspectos preventivos (THOMAS *et al.*, 2002).

Nas últimas décadas, o tratamento do LH passou por importantes mudanças, com redução da utilização de radioterapia e maior ênfase na quimioterapia (ILLÉS *et al.*, 2024). A sobrevida aumentou de 58,5% na década de 1980 para 72,1% na década de 2010, alcançando atualmente cerca de 90% em cinco anos nos Estados Unidos e 86% no Brasil, chegando próximo a 100% nos diagnósticos precoces e a 80% nos estágios avançados (BORCHMANN *et al.*, 2024).

Atualmente, o tratamento busca não apenas a cura, mas uma “cura funcional”, caracterizada por remissão duradoura, menor toxicidade e melhor qualidade de vida. Apesar da elevada eficácia da quimioterapia e radioterapia, esses tratamentos podem causar infertilidade, toxicidade pulmonar e alterações cardiovasculares, além de recaídas em 10% a 30% dos casos. Nesse contexto, terapias-alvo e imunoterapia surgem como estratégias promissoras, proporcionando remissões mais duradouras e menor toxicidade (CHEN *et al.* 2026). Este capítulo aborda os aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos do LH, suas estratégias de manejo e as perspectivas futuras relacionadas às inovações terapêuticas e à evolução do prognóstico.

EPIDEMIOLOGIA

O linfoma de Hodgkin (LH) corresponde a aproximadamente 10% de todos os linfomas e a menos de 1% das neoplasias malignas diagnosticadas mundialmente, apresentando baixa incidência em comparação com outros cânceres hematológicos. Apesar disso, constitui importante causa de morbidade entre adolescentes e adultos jovens, faixa etária na qual está entre as neoplasias malignas mais frequentes. Estima-se que o LH seja responsável por dezenas de

milhares de novos casos anuais em todo o mundo, com diferenças significativas entre países e regiões (SINGH *et al.*, 2022)

A distribuição etária apresenta classicamente um padrão bimodal. O primeiro pico ocorre entre 15 e 35 anos, com predominância do subtipo esclerose nodular, enquanto um segundo aumento é observado após os 55 anos, período em que são mais frequentes o subtipo celularidade mista e os casos associados à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Esse padrão, contudo, não é uniforme globalmente. Em países de baixa e média renda, observa-se maior incidência na infância e menor evidência do pico entre adultos jovens, possivelmente relacionada à exposição mais precoce ao EBV e às condições sanitárias da população (THOMAS *et al.*, 2002).

O LH apresenta discreto predomínio no sexo masculino, embora essa diferença varie de acordo com a idade e o subtipo histológico. No LH clássico, particularmente na esclerose nodular, a distribuição entre os sexos tende a ser mais equilibrada, enquanto os demais subtipos apresentam maior predominância masculina. Diferenças de incidência também são observadas entre grupos étnicos e regiões geográficas, sugerindo a influência de fatores genéticos e ambientais na suscetibilidade à doença (ILLÉS *et al.*, 2024).

Nas últimas décadas, a incidência global do LH permaneceu relativamente estável, enquanto a mortalidade apresentou redução expressiva, sobretudo em países de alta renda. Esse cenário está relacionado aos avanços no diagnóstico e estadiamento, incluindo a incorporação da PET-CT, bem como à evolução das estratégias terapêuticas, com esquemas quimioterápicos mais eficazes, radioterapia de campo reduzido, terapias-alvo e imunoterapia. Como resultado, o LH tornou-se uma das neoplasias hematológicas de melhor prognóstico, com sobrevida

global em cinco anos superior a 85–90% em pacientes tratados em centros especializados (ILLÉS *et al.*, 2024).

No Brasil, o comportamento epidemiológico acompanha, em linhas gerais, o observado internacionalmente, embora persistam diferenças regionais relacionadas ao acesso ao diagnóstico, à disponibilidade de tratamento especializado e à qualidade dos registros de câncer. A expansão desses registros e a incorporação de novas tecnologias diagnósticas têm contribuído para uma melhor compreensão da distribuição da doença e para o aprimoramento do diagnóstico e manejo dos pacientes (CHEN *et al.*, 2026).

ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A etiologia do LH é multifatorial e envolve a interação entre alterações genéticas adquiridas, características do microambiente tumoral, infecções virais, imunodeficiência e fatores relacionados ao hospedeiro. Não existe, entretanto, um único agente etiológico responsável pela maioria dos casos. As células neoplásicas do LH clássico apresentam origem em células B do centro germinativo que sofreram alterações durante o processo de maturação e hipermutação somática das imunoglobulinas. Em condições normais, células B que apresentam receptores de imunoglobulina não funcionais são eliminadas por apoptose. No LH, mecanismos moleculares permitem que essas células escapem da morte celular e adquiram características neoplásicas (KÜPPERS 2025; MOMOTOW *et al.*, 2021).

O EBV é um dos principais fatores infecciosos associados ao desenvolvimento do LH. Trata-se de um herpes vírus extremamente prevalente, infectando a maior parte da população mundial. Após a infecção primária, o vírus permanece de forma latente em células B de

memória (PATEL *et al.*, 2022). A associação entre EBV e LH é variável entre populações e subtipos. Em alguns casos de LH clássico, especialmente aqueles associados à imunodeficiência e determinados subtipos histológicos, o EBV pode ser identificado nas células tumorais. Proteínas virais, particularmente LMP1 e LMP2A, podem contribuir para ativação de vias de sobrevivência e proliferação celular, além de modificar o microambiente tumoral (NAVARRO *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2022). A identificação de EBV no tecido tumoral é realizada principalmente por hibridização *in situ* para EBER, sendo importante distinguir infecção viral das demais características diagnósticas do linfoma.

A existência de agregação familiar demonstra que fatores genéticos também participam da suscetibilidade ao LH. Variantes relacionadas ao complexo principal de histocompatibilidade, particularmente genes HLA, foram associadas ao risco de desenvolvimento da doença. Estudos de associação genômica também identificaram outros locais relacionados à suscetibilidade ao LH (SRIVASTAVA *et al.*, 2020). Embora variantes germinativas raras tenham sido descritas em famílias com múltiplos casos, a maior parte dos pacientes não apresenta uma síndrome hereditária definida. Portanto, atualmente, a investigação genética de rotina não é recomendada para todos os pacientes com LH, sendo mais relevante em contextos familiares selecionados.

A imunodeficiência, por sua vez, é um importante fator de risco. Pessoas vivendo com HIV apresentam risco aumentado de LH, sendo grande parte dos casos de LH clássico nessa população associada ao EBV. A combinação de imunossupressão, alteração da vigilância imunológica e ativação de vias de sobrevivência celular favorecem a linfomagenese (ROBBINS *et al.*, 2014). Pacientes submetidos a transplante

de órgãos sólidos também apresentam maior risco de neoplasias linfoproliferativas devido à imunossupressão crônica. A intensidade e duração da imunossupressão, além de outros fatores relacionados ao receptor e ao agente infeccioso, influenciam esse risco (SPRANGERS *et al.*, 2018).

Doenças autoimunes e desregulações imunológicas podem estar associadas a maiores riscos de alguns linfomas, possivelmente devido à estimulação antigênica crônica, alterações da tolerância imunológica, inflamação persistente e redução da vigilância antitumoral (SAKOWSKA *et al.* 2022). Entretanto, essa associação é menos específica para o LH do que para alguns linfomas não Hodgkin, não sendo possível estabelecer relação causal direta entre uma doença autoimune isolada e o desenvolvimento do LH. Fatores ambientais, como tabagismo, consumo de álcool e exposições ocupacionais a agentes químicos, também foram avaliados. Contudo, não há evidências suficientes para considerar tabagismo ou álcool como causas diretas do LH, e a relação entre exposições ocupacionais e esse tipo de linfoma permanece pouco definida (SILVA *et al.*, 2022).

FISIOPATOLOGIA E PATOGENESE

O LH clássico é uma neoplasia derivada de células B do centro germinativo. As células tumorais representam pequena proporção da massa tumoral e estão envolvidas por um microambiente rico em linfócitos T, eosinófilos, plasmócitos, histiócitos, macrófagos e outras células imunológicas (KÜPPERS 2025; MOMOTOW *et al.*, 2021). As células de Reed-Sternberg são grandes, geralmente bi ou multinucleadas, com nucléolos proeminentes e citoplasma abundante. As células de Hodgkin são variantes mononucleares dessas células.

O imunofenótipo típico do LH clássico caracteriza-se por forte expressão de CD30 e, na maioria dos casos, de CD15, associada à expressão fraca de PAX5 e à perda parcial do programa convencional de diferenciação B. O CD45 é geralmente negativo, enquanto o CD20 pode ser expresso em parte dos casos, geralmente de forma fraca e heterogênea (KÜPPERS, 2025). A interpretação imunofenotípica deve ser integrada à morfologia e à arquitetura do linfonodo, pois células semelhantes às HRS podem ocorrer em outras doenças linfoproliferativas e em condições associadas à imunodeficiência.

Uma das características fundamentais do LH é a desproporção entre a pequena quantidade de células neoplásicas e o grande número de células reacionais presentes no tumor. As células HRS secretam citocinas e quimiocinas que recrutam e modulam diferentes populações celulares, formando um microambiente capaz de favorecer a sobrevivência tumoral (KÜPPERS, 2025). Esse microambiente não é apenas consequência da presença do tumor, mas participa ativamente da sua progressão. Linfócitos T, macrófagos, eosinófilos e outras células imunológicas podem produzir sinais que favorecem proliferação, angiogênese, resistência a apoptose e escape imunológico.

Entre as principais alterações moleculares do LH clássico estão a ativação constitutiva das vias NF- κ B e JAK/STAT. Alterações envolvendo genes reguladores dessas vias, incluindo SOCS1, STAT6, JAK2, TNFAIP3 e componentes relacionados à sinalização do NF- κ B, podem favorecer a sobrevivência e proliferação das células HRS (KÜPPERS, 2025). A ativação dessas vias resulta em expressão de genes relacionados à proliferação, resistência a apoptose, produção de citocinas e interação com o microambiente tumoral.

O escape da resposta imunológica também é uma característica central da patogênese do LH. As células HRS apresentam alterações na expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade e podem apresentar ganhos ou amplificações envolvendo o locus 9p24.1, que inclui o gene PD-L1 (KÜPPERS, 2025). A superexpressão de PD-L1 e PD-L2 favorece a ligação dessas moléculas ao receptor PD-1 presente em células T, reduzindo sua atividade antitumoral. Esse mecanismo contribui para a sensibilidade do LH aos inibidores de PD-1. Essa característica representa uma das principais conexões entre a biologia molecular do LH e o desenvolvimento de terapias imunológicas.

CLASSIFICAÇÃO

A classificação contemporânea do LH baseia-se na integração de aspectos morfológicos, imunofenotípicos, moleculares e clínicos. A classificação da OMS em sua quinta edição (WHO-HAEM5) mantém duas entidades principais dentro da família dos linfomas de Hodgkin: o linfoma de Hodgkin clássico e o linfoma de Hodgkin nodular com predominância linfocitária. A ICC 2022, por sua vez, adotou o termo “linfoma B nodular com predominância linfocitária” para a segunda entidade, destacando sua natureza biologicamente distinta do LH clássico (ALAGGIO *et al.*, 2022; CAMPO *et al.*, 2022).

O LH clássico representa a grande maioria dos casos e apresenta células de Hodgkin e Reed-Sternberg inseridas em microambiente inflamatório abundante (ALAGGIO *et al.*, 2022). São reconhecidos quatro subtipos:

Esclerose nodular: É o subtipo mais frequente, particularmente entre adolescentes e adultos jovens. Caracteriza-se pela presença de bandas de colágeno que dividem o tecido linfonodal em nódulos e pela presença de células

lacunares. O acometimento mediastinal é frequente, especialmente em adultos jovens (KASEB; BABIKER, 2026/2023).

Celularidade mista: Caracteriza-se por infiltrado inflamatório heterogêneo, com linfócitos, eosinófilos, plasmócitos, histiócitos e células HRS. É mais frequente em indivíduos mais velhos e apresenta associação mais frequente com EBV do que a esclerose nodular (ALAGGIO *et al.*, 2022; KASEB; BABIKER 2026/2023).

Rico em linfócitos: Apresenta poucas células HRS em meio a um infiltrado rico em pequenos linfócitos. Frequentemente manifesta-se como doença localizada e apresenta bom prognóstico. A diferenciação em relação ao LHNPL é particularmente importante, sendo necessária a integração entre arquitetura, morfologia e imunofenótipo.

Depleção linfocitária: É o subtipo menos frequente. Caracteriza-se por escassez de linfócitos e maior quantidade de células HRS, podendo apresentar fibrose intensa. Frequentemente está associado a doença avançada e a pacientes imunossuprimidos (ALAGGIO *et al.*, 2022; KASEB; BABIKER, 2026/2023).

Apesar da importância descritiva dos subtipos histológicos, seu impacto prognóstico diminuiu com os tratamentos modernos, sendo atualmente mais relevante para caracterização anatomopatológica e epidemiológica do que para determinar isoladamente a terapia (ALAGGIO *et al.*, 2022).

Linfoma de Hodgkin nodular com predominância linfocitária: este apresenta comportamento clínico e características biológicas diferentes do LH clássico. As células LP são grandes células B neoplásicas, geralmente CD20+, CD45+, BCL6+ e OCT2+, enquanto CD15 e CD30 costumam ser negativos (ALAGGIO *et al.*, 2022; CAMPO *et al.*, 2022). A doença geralmente apresenta evolução mais indolente, com

predomínio de acometimento linfonodal periférico e menor frequência de sintomas B. Entretanto, variantes histológicas podem apresentar comportamento mais agressivo e existe risco de transformação para linfoma B difuso de grandes células (CAMPO *et al.*, 2022). A distinção entre LHNPL e LH clássico é fundamental porque as estratégias terapêuticas podem ser diferentes.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A manifestação mais frequente do LH é a linfadenopatia indolor e progressiva, especialmente em cadeias cervicais, supraclaviculares, axilares e mediastinais. A presença de linfonodo aumentado não é, entretanto, específica para LH, podendo ocorrer em infecções, doenças autoimunes e outras neoplasias. Na avaliação clínica devem ser considerados tamanho, consistência, mobilidade, localização, evolução temporal e presença de sintomas associados.

Os sintomas B clássicos são: febre inexplicada superior a 38 °C; sudorese noturna intensa; perda ponderal involuntária superior a 10% do peso corporal nos seis meses anteriores ao diagnóstico. Esses sintomas são relevantes para o estadiamento clínico e podem estar associados a maior carga de doenças. Entretanto, não são específicos do LH (KASEB; BABIKER, 2026/2023).

Prurido, vômitos, dores articulares, fadiga, anorexia e mal-estar também podem ocorrer. Em alguns pacientes, pode ser observada dor linfonodal após ingestão de álcool, embora seja uma manifestação incomum e não específica. O envolvimento mediastinal pode provocar tosse, dispneia, dor torácica ou disfagia por compressão de estruturas adjacentes. Esse padrão é particularmente frequente na esclerose nodular. O comprometimento extranodal, por sua vez, ocorre em menor frequência no LH quando comparado a linfomas não Hodgkin. Entretan-

to, fígado, pulmões, ossos, medula óssea e outros órgãos podem ser envolvidos, especialmente em doença avançada. Nesses casos, o PET-CT desempenha papel importante na identificação e determinação da extensão da doença (DAS *et al.* 2014).

DIAGNÓSTICO

A investigação do LH inicia-se com história clínica e exame físico completos, avaliando características das linfonodomegalias, sintomas B, prurido, fadiga, perda ponderal e sintomas compressivos, além de antecedentes de infecções, doenças autoimunes, imunossupressão, HIV e história familiar de linfomas ou outras neoplasias. O exame físico deve incluir todas as cadeias linfonodais acessíveis, além de fígado e baço.

Os exames laboratoriais não confirmam isoladamente o diagnóstico, mas são importantes para a avaliação inicial, prognóstica e pré-terapêutica. Devem incluir hemograma, função renal e hepática, eletrólitos, albumina, LDH, marcadores inflamatórios e ácido úrico, além de testes para HIV e hepatites B e C conforme o contexto. O β -hCG deve ser solicitado em pacientes com potencial gestacional antes de terapias específicas. Podem ocorrer anemia, leucocitose, linfopenia, eosinofilia e elevação de marcadores inflamatórios, porém nenhuma dessas alterações é específica.

No hemograma será avaliada a normalidade das 3 linhagens, investigando anormalidades sugestivas de envolvimento da medula óssea. Em um paciente diagnosticado com Linfoma Hodgkin espera-se que haja anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitose ou ainda nos casos mais graves uma neutropenia e anemia grave. Em outra situação, o fósforo serve como parâmetro para investigação de lise tumoral e, espera-se que, em um paciente em emergência decorrente de uma neoplasia hematológicas,

tenha hiperfosfatemia com níveis de fósforo $>4,5$ mg/dL em adultos.

O diagnóstico definitivo exige avaliação histopatológica do tecido. A biópsia excisional ainda é considerada o padrão ouro em casos de suspeita de LH, por preservar a arquitetura, o que é importante na diferenciação do LH clássico, LHNPL e outras doenças linfoproliferativas (ROTH *et al.*, 1998). No entanto, se discute a possibilidade da biópsia por agulha grossa (BAG) se tornar uma opção viável nesse contexto. Isso porque, com o avanço dos métodos imunohistoquímicos, é possível chegar ao diagnóstico final e a subtipagem com pequenas amostras de tecido. Outra justificativa para o aceite da BAG é a abordagem menos invasiva, visto que a biópsia excisional requer sedação ou anestesia geral.

A imuno-histoquímica, por sua vez, complementa a análise morfológica, constituindo um método diagnóstico fundamentado na reação entre antígenos e anticorpos com a finalidade de identificar proteínas específicas a nível celular. Em relação a outros métodos complementares, essa técnica destaca-se pelo excelente custo-efetividade, pela agilidade na obtenção dos resultados e pela viabilidade de execução em amostras teciduais fixadas em formalina e emblocadas em parafina. Ela é importante no diagnóstico de LH, visto que possibilita o reconhecimento da linhagem e do estágio maturativo das células, a detecção de anomalias genéticas específicas, a mensuração do índice proliferativo celular e o mapeamento de alvos terapêuticos.

No LH clássico, as células HRS apresentam tipicamente: CD30 positivo; CD15 positivo em grande parte dos casos; PAX5 fraco; CD45 geralmente negativo; CD20 variável; OCT2 e BOB1 reduzidos ou heterogêneos. No LHNPL, as células LP geralmente apresentam: CD20 positivo; CD45 positivo; BCL6 positivo; OCT2

e BOB1 positivos; CD15 negativo; CD30 geralmente negativo. (ALAGGIO *et al.* 2022; CAMPO *et al.* 2022; CHO 2022). O painel deve ser individualizado de acordo com a morfologia e as hipóteses diagnósticas diferenciais.

O PET-CT com 18F-FDG é um dos principais métodos para o estadiamento do LH, combinando informações metabólicas e anatômicas para detectar doenças linfonodal e extranodal. Também é utilizado na avaliação da resposta ao tratamento, especialmente pela escala de Deauville, conforme os critérios de Lugano. Com sua ampla utilização, a biópsia de medula óssea deixou de ser rotineira no estadiamento, sendo reservada para casos selecionados, como alterações hematológicas inexplicadas ou quando o resultado puder modificar a conduta (PATEL *et al.*, 2020).

ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA

O estadiamento do linfoma de Hodgkin é essencial para definir a extensão da doença, avaliar o prognóstico e orientar o tratamento. Atualmente, utiliza-se a classificação de Lugano, que atualizou a tradicional classificação de Ann Arbor e incorporou o PET-CT com 18F-FDG como o principal exame de imagem para o estadiamento inicial da doença (CHESON *et al.*, 2014; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2026).

Na classificação de Lugano, o estágio I corresponde ao acometimento de uma única região linfonodal ou de uma estrutura linfóide. O estágio II envolve duas ou mais regiões linfonodais, desde que estejam do mesmo lado do diafragma – quando há extensão direta para um órgão ou tecido extranodal, pode-se acrescentar a letra E. No estágio III, há acometimento de regiões linfonodais dos dois lados do diafragma, podendo também ocorrer envolvi-

mento do baço. Já o estágio IV indica doença disseminada, com comprometimento de órgãos extranodais, como fígado, pulmões ou medula óssea, de forma não limitada à extensão direta a partir de um linfonodo (CHESON *et al.*, 2014; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2026).

Além dos estágios, utiliza-se a classificação A ou B, de acordo com a presença de sintomas constitucionais. A categoria B é definida pela presença de febre inexplicada acima de 38 °C, sudorese noturna intensa ou perda de mais de 10% do peso corporal nos seis meses anteriores ao diagnóstico – os conhecidos “sintomas B”. Na ausência desses sintomas, utiliza-se a categoria A (CHESON *et al.*, 2014; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2026).

Na prática e especialmente para definir o tratamento, os pacientes com doença em estágios I e II também são divididos em grupos de doença inicial favorável e desfavorável, enquanto os estágios III e IV são geralmente considerados doença avançada. Entre os fatores que podem tornar uma doença inicial desfavorável estão os fatores de risco do próprio paciente, e a presença de massa mediastinal volumosa, acometimento extranodal, velocidade de hemossedimentação elevada, envolvimento de três ou mais regiões linfonodais e sintomas B (CHESON *et al.*, 2014; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2026).

Um ponto importante é que o PET-CT também modificou a avaliação do comprometimento da medula óssea. Quando o exame está disponível, a biópsia de medula óssea não é necessária de rotina para o estadiamento do linfoma de Hodgkin, já que o ele apresenta boa capacidade para identificar a infiltração medular. Dessa forma, a escala de Deauville é utilizada para interpretação do PET-CT durante e após o tratamento, sendo uma boa ferramenta de estratificação e prognóstico. Ela varia de 1 a 5 e, de forma geral, escores 1–3 são conside-

rados resposta metabólica negativa em muitos protocolos de LH, enquanto 4–5 requerem interpretação conforme o momento do exame, protocolo terapêutico e contexto clínico (CHE-SON *et al.*, 2014).

MANEJO CLÍNICO E TRATAMENTO

O tratamento do LH deve ser individualizado com base no subtipo histológico, estadia-mento conforme o método de Lugano, risco, idade, comorbidades, função orgânica, desejo reprodutivo e resposta metabólica. O objetivo é alcançar alta taxa de cura com menor intensida-de terapêutica, minimizando toxicidades (EICHENAUER *et al.*, 2026).

Para LH clássico em estágio inicial favorá-vel, a estratégia padrão inclui dois ciclos de ABVD (Doxorrubicina, Bleomicina, Vimblas-tina, Dacarbazina) seguidos de radioterapia de sítio envolvido com doses reduzidas (20 Gy), utilizando PET-CT para identificar respostas metabólicas excelentes e evitar tratamentos desnecessários. Nos casos desfavoráveis, a te-rapia é mais intensa, podendo incluir esquemas como ABVD ou estratégias PET-adaptadas. Em pacientes jovens, estratégias contendo eBEACOPP (Bleomicina, Etoposídeo, Doxor-rubicina (Adriamicina), Ciclofosfamida, Vin-cristina (Oncovin), Procarbazina e Prednisolo-na) podem oferecer maior controle, apesar de maior toxicidade. Em idosos ou com maior risco, opções menos agressivas são preferidas. A radioterapia continua importante em combi-nações e situações específicas (EICHENAUER *et al.*, 2026).

Nos estágios III e IV, o tratamento é predominantemente sistêmico, destacando-se esquemas como BrECADD (brentuximabe vedotina, etoposídeo, ciclofosfamida, doxorru-bicina, dacarbazina e dexametasona) e N-AVD (nivolumabe, doxorubicina, vimblastina e

dacarbazina). Estudos demonstraram superiori-dade e redução de toxicidade dessas estratégias, que são recomendadas considerando idade, ris-co e condição clínica (BORCHMANN *et al.*, 2024; EICHENAUER *et al.*, 2026; HERRERA *et al.*, 2024).

Pacientes idosos têm maior risco de toxici-dades, especialmente pulmonar, cardíaca, he-matológica e infecciosa. Avaliação geriátrica é essencial antes de definir o esquema, e a bleomicina deve ser usada com cautela devido ao risco pulmonar. Estratégias com imunote-rapia podem ser alternativas relevantes, mesmo em maiores de 60 anos, com individualização rigorosa (RUTHERFORD *et al.*, 2025).

Para doenças refratárias ou recidivadas, o tratamento deve ocorrer em centros especializa-dos, incluindo resgate com quimioterapia de altas doses e transplante de células-tronco. Novas terapias-alvo e imunoterapia, como brentuximabe vedotina, nivolumabe e pembro-lizumabe, enriquecem as opções de manejo. A decisão entre essas estratégias deve considerar resposta, possibilidade de transplante, duração da remissão, uso prévio de terapias e toxici-dades (CONNORS *et al.*, 2018; HERRERA *et al.*, 2024).

A radioterapia, embora menos utilizada atualmente, permanece importante em casos es-pecíficos, como doença residual PET-positiva ou massas volumosas. Técnicas mais restritas, como ISRT, reduzem o volume irradiado e os efeitos colaterais (EICHENAUER *et al.*, 2026). Como muitos pacientes são adolescentes ou jovens adultos, a preservação da fertilidade também deve ser discutida antes do tratamento, considerando riscos de toxicidade, neuropatia, infertilidade, segundos tumores, alterações en-dócrinas, impacto psicossocial, fadiga e quali-dade de vida.

Após o término do tratamento, o acompa-nhamento deve priorizar avaliação clínica e identificação de efeitos tardios. A realização

rotineira e indiscriminada de exames de imagem em pacientes assintomáticos não é recomendada, uma vez que podem aumentar exposição à radiação, ansiedade e procedimentos desnecessários sem demonstrar benefício consistente na sobrevida (CHESON *et al.*, 2014). O seguimento deve incluir avaliação de: sintomas sugestivos de recidiva; função cardiovascular; função pulmonar quando indicada; função tireoidiana em pacientes submetidos à radioterapia cervical; fertilidade e função gonadal; risco de segundos tumores; saúde óssea; saúde mental e qualidade de vida. A abordagem terapêutica deve ser individualizada de acordo com o tratamento recebido e os riscos específicos de toxicidade tardia equilibrando cura e longevidade livre de complicações.

PERSPECTIVAS FUTURAS

O tratamento do Linfoma de Hodgkin vem evoluindo ao longo do tempo graças à melhora dos mecanismos de estratificação e prognóstico, terapêuticas específicas para estágios iniciais e avançados da doença e o estudo de biomarcadores que auxiliam no prognóstico e em terapias individualizadas. Nesse contexto, o tratamento PET-adaptado tende a ganhar maior importância, permitindo ajustar a terapia de acordo com a resposta metabólica precoce e, assim, reduzir quimioterapia ou radioterapia em pacientes com excelente resposta e intensificar o tratamento nos casos de resposta insuficiente (CONNORS *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2022).

Atualmente, alguns novos esquemas de tratamento estão sendo introduzidos nos protocolos de Linfoma de Hodgkin, sozinhos ou associados a tratamentos já implementados há tempos, demonstrando melhores resultados, como o Brentuximabe Vedotina, demais anti-corpo-fármacos anti-CD30, inibidores de morte programada 1 (PD-1), o Nivolumabe e o Pembrolizumabe. Além disso, há estudos em anda-

mento para o desenvolvimento de novas terapias com imunoterapias emergentes, com inibidores de checkpoint imunológico, agentes imunomoduladores, terapias epigenéticas modificadoras, anticorpos biespecíficos, terapia com receptores de antígeno quimérico com células T (CAR-T) (EICHENAUER *et al.*, 2026).

Outra perspectiva é o uso crescente de biomarcadores moleculares e imunológicos, incluindo alterações em 9p24.1, PD-L1/PD-L2, JAK/STAT e NF- κ B, para selecionar terapias de forma mais precisa. A inteligência artificial e a análise quantitativa do PET-CT também poderão contribuir para modelos prognósticos mais individualizados. Na radioterapia, a tendência é utilizar técnicas com menor volume e dose, reduzindo a exposição de órgãos de risco e os efeitos tardios. Os macrófagos associados a tumores, exosomes derivados de tumores e marcadores de checkpoint imunológico foram identificados como indicadores potenciais de não resposta; a análise de DNA tumoral circulante, perfil de citocinas e biomarcadores associados a vesículas extracelulares propiciam o monitoramento dinâmico em tempo real da doença; a biópsia líquida pela análise do DNA circulante permite a detecção inicial de recaídas, estratificação personalizada de risco e caracterização da evolução clonal.

Assim, o futuro do LH provavelmente será marcado por uma abordagem integrada, combinando características clínicas, histológicas e moleculares com a resposta ao PET-CT para definir a intensidade e a sequência do tratamento. O objetivo não será apenas aumentar as taxas de cura, mas também reduzir a toxicidade e preservar a qualidade de vida a longo prazo.

CONCLUSÃO

O linfoma de Hodgkin é uma neoplasia hematológica de elevado potencial curativo, especialmente quando diagnosticada e tratada

de acordo com estratégias contemporâneas. Sua particular biologia, caracterizada pela presença de células HRS em um microambiente imunologicamente ativo, possibilitou a identificação de importantes mecanismos de escape imunológico e de alvos terapêuticos, contribuindo diretamente para o desenvolvimento de novas modalidades de tratamento. O diagnóstico permanece fundamentado na avaliação anatomo-patológica do tecido, complementada pela imunohistoquímica e, em situações selecionadas, por estudos moleculares. O PET-CT consolidou-se como ferramenta essencial para o estadiamento, avaliação da resposta e planejamento terapêutico, permitindo uma abordagem progressivamente mais adaptada à biologia e ao comportamento individual da doença.

O tratamento também passou por transformação significativa. Embora os esquemas clássicos de quimioterapia e a radioterapia continuem desempenhando papel fundamental, a incorporação do brentuximabe vedotina e dos inibidores de PD-1 modificou especialmente o manejo da doença avançada e recidivada ou refratária. Estratégias como BrECADD e N-

AVD exemplificam a transição para tratamentos guiados por resposta e por mecanismos moleculares específicos (BORCHMANN *et al.*, 2024; EICHENAUER *et al.*, 2026; HERRERA *et al.*, 2024)

Nesse contexto, a principal mudança conceitual não é apenas aumentar as taxas de remissão, mas reduzir o preço biológico da cura. A preservação da fertilidade, da função cardíaca e pulmonar, a prevenção de segundos tumores e a manutenção da qualidade de vida devem ser considerados como componentes essenciais do sucesso terapêutico. O futuro do LH aponta, portanto, para uma medicina cada vez mais personalizada, na qual PET-CT, biomarcadores moleculares, DNA tumoral circulante, inteligência artificial e novas imunoterapias poderão auxiliar na seleção individualizada da intensidade terapêutica. O desafio das próximas décadas será transformar a elevada curabilidade atual em uma cura duradoura, com menor toxicidade e maior qualidade de vida, consolidando o conceito de cura funcional como um dos principais objetivos do manejo contemporâneo do linfoma de Hodgkin.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAGGIO, R.; *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, v. 36, n. 7, p. 1720–1748, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
- BIASOLI, I.; *et al.* Treatment outcomes in classic Hodgkin lymphoma: 5-year update from the Brazilian Hodgkin Lymphoma Registry. *eJHaem*, v. 4, n. 4, p. 1191–1195, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/jha2.804>.
- BORCHMANN, P.; *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*, v. 404, n. 10450, p. 341–352, 2024. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01315-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01315-1).
- CAMPO, E.; *et al.* The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*, v. 140, n. 11, p. 1229–1253, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>.
- CHEN, C.; *et al.* Evolution of therapeutic paradigms in Hodgkin lymphoma: from “cure-oriented” to “functional cure”. *Frontiers in Oncology*, v. 16, p. 1855868, 2026. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2026.1855868>.
- CHESON, B. D.; *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of Clinical Oncology*, v. 32, n. 27, p. 3059–3068, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
- CHO, J. Basic immunohistochemistry for lymphoma diagnosis. *Blood Research*, v. 57, suppl. 1, p. 55–61, 2022. DOI: <https://doi.org/10.5045/br.2022.2022037>.
- CONNORS, J. M.; *et al.* Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin’s lymphoma. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 4, p. 331–344, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708984>.
- DAS, J.; *et al.* Extranodal involvement in lymphoma: a pictorial essay and retrospective analysis of 281 PET/CT studies. *Asia Ocean Journal of Nuclear Medicine and Biology*, v. 2, n. 1, p. 42–56, 2014.
- EICHENAUER, D. A.; *et al.* Hodgkin lymphoma: EHA Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *HemaSphere*, v. 10, n. 6, e70422, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1002/hem3.70422>.
- HERRERA, A. F.; *et al.* Nivolumab+AVD in advanced-stage classic Hodgkin’s lymphoma. *New England Journal of Medicine*, v. 391, n. 15, p. 1379–1389, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405888>.
- ILLÉS, Á.; *et al.* The effect of diagnostic and therapeutic changes on the survival of Hodgkin’s lymphoma patients (1980–2019). *Medicina*, v. 60, n. 8, p. 1272, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina60081272>.
- KASEB, H.; BABIKER, H. M. Hodgkin lymphoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2026. Atualizado em 26 jun. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/>. Acesso em: 9 set. 2026.
- KÜPPERS, R. Advances in Hodgkin lymphoma research. *Trends in Molecular Medicine*, v. 31, n. 4, p. 326–343, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.10.004>.
- LAKHTAKIA, R.; BURNEY, I. A historical tale of two lymphomas: Part I: Hodgkin lymphoma. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, v. 15, n. 2, p. e202–e206, 2015.
- MOMOTOW, J.; *et al.* Hodgkin lymphoma—review on pathogenesis, diagnosis, current and future treatment approaches for adult patients. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 5, p. 1125, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10051125>.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. Hodgkin lymphoma treatment (PDQ®): health professional version. Bethesda: National Cancer Institute, 2026. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-hodgkin-treatment-pdq>. Acesso em: 9 set. 2026.

NAVARRO, J.-T.; *et al.* Hodgkin lymphoma in people living with HIV. *Cancers*, v. 13, n. 17, p. 4366, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13174366>.

PAQUIN, A. R.; *et al.* The diagnosis and management of suspected lymphoma in general practice. *European Journal of Haematology*, v. 110, n. 1, p. 3–13, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.13863>.

PATEL, P. D.; *et al.* The association of Epstein-Barr virus with cancer. *Cureus*, v. 14, n. 6, e26314, 2022. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.26314>.

PFLEGER, R.; *et al.* Deauville five-point scale. *Radiopaedia.org*, 2026. DOI: <https://doi.org/10.53347/rID-32555>. Disponível em: <<https://radiopaedia.org/articles/deauville-five-point-scale>>. Acesso em: 30 ago. 2026.

PUNNETT, A.; TSANG, R. W.; HODGSON, D. C. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Seminars in Radiation Oncology*, v. 20, n. 1, p. 30–44, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2009.09.006>.

ROBBINS, H. A.; *et al.* Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *AIDS*, v. 28, n. 6, p. 881–890, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.000000000000163>.

ROTH, S. L.; *et al.* Contiguous pattern spreading in patients with Hodgkin's disease. *Radiotherapy and Oncology*, v. 47, n. 1, p. 7–16, 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(97\)00208-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(97)00208-9).

RUTHERFORD, S. C.; *et al.* Nivolumab-AVD versus brentuximab vedotin-AVD in older patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma enrolled on S1826. *Journal of Clinical Oncology*, v. 43, n. 27, p. 2968–2973, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00204>.

SAKOWSKA, J.; *et al.* Autoimmunity and cancer—two sides of the same coin. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 793234, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.793234>.

SINGH, D.; GINI, A.; BRAY, F.; *et al.* Global patterns of Hodgkin lymphoma incidence and mortality in 2020 and a prediction of the future burden in 2040. *International Journal of Cancer*, v. 150, n. 12, p. 1941–1947, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33948>.

SPRANGERS, B.; *et al.* Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clinical Kidney Journal*, v. 11, n. 3, p. 315–329, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx122>.

SRIVASTAVA, A.; *et al.* Identification of familial Hodgkin lymphoma predisposing genes using whole genome sequencing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 8, p. 179, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00179>.

THOMAS, R. K.; *et al.* Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*, v. 13, suppl. 4, p. 147–152, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf652>.