Oncologia e Hematologia
Edição IX

Capítulo 12

LINFOMA DE HODGKIN E NÃO HODGKIN: AVANÇOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

LÍGIA MARIA OLIVEIRA DE SOUZA[1]
RUTHLEIA LEONCIO DE ALMEIDA[2]
ALESSANDRA SAVI BELLIZZI[3]
ELISANGELA TEIXEIRA FERNANDES[4]
ALAIRANA POLI[5]
BARBARA PRISCILA ALVES DE SOUZA[6]

1. Médica - Universidad Politécnica y Artística del Paraguay (UPAP)
2. Médica - Universidad Politécnica y Artística del Paraguay (UPAP)
3. Médica - Universidad Politécnica y Artística del Paraguay (UPAP)
4. Médica - Universidad Politécnica y Artística del Paraguay (UPAP)
5. Médica interna - Universidad Politécnica y Artística del Paraguay (UPAP)
6. Médica interna - Universidad Privada Maria Serrana (UPMS)

***Palavras-Chave**: Linfoma de Hodgkin; Linfoma não Hodgkin; Terapias oncológicas.*

DOI 10.59290/978-65-6029-173-7.12

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Os linfomas são tumores sólidos do sistema imunológico. O linfoma de Hodgkin é responsável por cerca de 10% de todos os linfomas, e os 90% restantes são chamados de linfomas não Hodgkin. Os linfomas não Hodgkin têm uma ampla gama de aparências histológicas e características clínicas na apresentação, o que pode dificultar o diagnóstico (SHANKLAND *et al.*, 2012).

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia maligna hematológica de origem linfo-proliferativa definida pela multiplicação de células com padrão morfológico e imunofenotípico que surge da transformação de linfócitos B do centro germinativo-células de Reed-Sternberg.

Normalmente, as células de Reed-Sternberg retratam apenas 1-2% da massa tumoral do tecido afetado, e é composta por rodeadas por uma quantidade heterogênea de células reacionais não neoplásicas organizada sobretudo por linfócitos T e B maduros, granulócitos, histiócitos e fibroblastos.

Recentemente, a proposta de tratamento ao linfoma de Hodgkin vem baseando-se em poliquimioterapia, radioterapia, anticorpos monoclonais e o transplante de células tronco hematopoiéticas.

Estas bases de tratamento podem ser utilizadas de maneira isolada ou combinada e a escolha da melhor estratégia de manejo deve levar em conta o tipo histológico (clássico ou linfocítico nodular), a fase da doença (inicial ou recidiva), o estadiamento clínico, e os fatores prognósticos (fatores de risco).

Atualmente com a evolução e o desenvolvimento de novas formas de trata-mento, o linfoma de Hodgkin trocou a forma de se apresentar como uma enfermidade fatal para se transformar em uma doença curável em aproximadamente 75% dos pacientes em todo o mundo (BRASIL, 2020).

Com a evolução do tratamento, proposto ao linfoma de Hodgkin, os pacientes com doença em estágio inicial podem atingir a remissão de longo prazo com terapia menos intensiva, destinando-se às formas mais intensas de terapia para os pacientes com doença em estágio avançado.

Com relação ao linfoma de não Hodgkin (LNH) é uma neoplasia dos tecidos linfoides originária de precursores de células B, células B maduras, precursores de células T e células T maduras.

Ele compreende vários subtipos, cada um com diferentes epidemiologias, etiologias, características imunofenotípicas, genéticas, clínicas e resposta à terapia. Ele pode ser dividido em dois grupos, 'indolente' e 'agressivo', com base no prognóstico da doença.

As neoplasias de células B maduras mais comuns são o linfoma folicular, o linfoma de Burkitt, o linfoma difuso de grandes células B, o linfoma de células do manto, o linfoma da zona marginal e o linfoma primário do SNC. Os linfomas de células T maduras mais comuns são o linfoma de células T do adulto e a micose fungoide (SAPKOTA *et al.*, 2023).

O tratamento do LNH vai variar muito, pois dependerá do grau, tipo de linfoma, estágio do tumor e vários fatores do paciente (por exemplo, sintomas, idade, estado geral).

O presente estudo visa apresentar tais perspectivas e avanços com relação ao diagnóstico, a terapêutica e monitoramento de pacientes com linfoma de Hodgkin e não Hodgkin.

EPIDEMIOLOGIA

O linfoma de Hodgkin (LH) é um dos cânceres mais curáveis em pacientes pediátricos e adultos. A doença primária tem um prog-

nóstico excelente com uma taxa de sobrevida estimada em 5 anos de mais de 98%; no entanto, a sobrevida global a longo prazo permanece baixa devido à doença recidivante ou refratária (R/R) e aos efeitos tardios dos regimes de tratamento (MUNIR *et al.*, 2023).

O Linfoma não Hodgkin (LNH) é diferenciado do linfoma de Hodgkin por diferentes características clínicas e pela ausência de células de Reed–Sternberg e coloração de Cd15 e Cd30 na histologia.

De acordo com os últimos dados do GLOBOCAN, estima-se que 509.600 novos casos de LNH foram diagnosticados globalmente em 2018, compreendendo 2,8% dos diagnósticos de câncer em todo o mundo.

A taxa de sobrevivência atual de cinco anos para linfoma não Hodgkin é de 72,0%, e para linfoma de Hodgkin é de 86,6%. A incidência de linfoma não Hodgkin é maior em homens e brancos, e aumenta com a idade. A idade média dos pacientes no diagnóstico de linfoma não Hodgkin é de 67 anos, e a idade média na morte é de 76.

O linfoma de Hodgkin é mais comumente diagnosticado entre 20 e 34 anos de idade; no entanto, a idade média na morte é de 68 anos devido à maior taxa de sobrevivência entre pacientes mais jovens (THANDRA *et al.*, 2021; WENIGER *et al.*, 2021).

Em países caracterizados por IDH muito alto, a estimativa de incidência de LNH foi padronizada por idade para 2018 (9,3 por 100.000) foi mais que o dobro de qualquer outro nível de IDH (IDH alto = 4,6; IDH médio = 3,4; IDH baixo = 4,2).

Correspondentemente, as regiões globais com maior incidência incluem Austrália e Nova Zelândia (13,3 por 100.000), América do Norte (12,5 por 100.000), Norte da Europa (11,5 por 100.000) e Europa Ocidental (10,1 por 100.000). Em contraste, a incidência de LNH é mais baixa na África Central e Central (3,0 e 4,0 por 100.000), América Central (4,0 por 100.000) e Leste e Sudeste Asiático (4,9 por 100.000).

Assim como o NHL, a incidência de LD em países com IDH muito alto (2,1 por 100.000) é mais que o dobro de todos os outros níveis de IDH. As regiões com as taxas de incidência de LN mais elevadas incluem o Sul, o Norte e o Oeste da Europa (2,8, 2,6 e 2,5 por 100.000), Austrália e Nova Zelândia (2,5 por 100.000) e América do Norte (2,4 por 100.000). A incidência é mais baixa no Leste e Sul da Ásia e na África Subsaariana (BISPO; PINHEIRO & KOBETZ, 2020).

Embora o linfoma não esteja entre os cânceres mais comuns no Brasil, estima-se que houve 12.710 novos casos em 2019, correspondendo a 3% de todos os novos casos de câncer entre 4 e 6 casos por 100.000 habitantes.

A partir dos dados do SIA/SUS, 70.850 pacientes com linfoma foram diagnosticados de 2008 a 2017 e 39.081 (55%) eram do sexo masculino, 19.285 (27%) tinham LH e 51.565 (73%) tinham LNH. A idade média no diagnóstico foi de 51 anos (0–99 anos) e 12% eram de idade pediátrica (MARTINS *et al.*, 2022).

CARCINOGÊNESE

A fisiopatologia do LH está sendo cada vez mais compreendida: é um linfoma de células B de origem no centro germinativo que perdeu seu fenótipo de célula B.

As células HRS abrigam rearranjos clonais de genes de imunoglobulina hipermutados e com troca de classe, resultando em genes de imunoglobulina não funcionais sem a expressão do receptor de célula B da superfície celular.

Em uma célula B saudável, isso deve levar à apoptose; no entanto, no LH, essas células parecem ser “resgatadas” da apoptose por

eventos oncogênicos adicionais (MOMOTOW *et al.*, 2021).

A marca registrada desta doença é a célula neoplásica de Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS), que é favorecida por ser derivada de células B do centro germinativo, mas perdeu muitos dos marcadores de células B.

As células HRS estão espalhadas dentro de um denso infiltrado inflamatório e, por meio de uma rede de citocinas e quimiocinas, moldam seu microambiente, evitam a resposta imune, sobrevivem e crescem (PERRY; SMITH & BAGG, 2021).

Linfomas não Hodgkin é um grupo heterogêneo de malignidades linfoproliferativas que são muito menos previsíveis do que os linfomas de Hodgkin e têm uma predileção muito maior para disseminar para localizações extranodais.

Quase 25% dos casos de LNH surgem em localizações extranodais e a maioria deles é vista envolvendo locais nodais e extranodais, surge de células B, células T ou células assassinas naturais devido à translocação cromossômica ou mutação/deleção (PARIHAR *et al.*, 2020).

O linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) é o subtipo histológico mais comum de linfomas não Hodgkin (NHL), representando aproximadamente 25% dos novos diagnósticos.

Pode ocorrer de novo ou como resultado da transformação de diferentes tipos de linfomas de células B de baixo grau, como leucemia linfática crônica (LLC), linfoma linfoplasmocítico, linfoma folicular e linfoma da zona marginal (esplênico) (DECRUYENAERE *et al.*, 2021).

Os protooncogenes são ativados pela translocação cromossômica, e os genes supressores de tumor são inativados pela deleção cromossômica ou mutação. A translocação é a anormalidade cromossômica mais comum no linfoma não-Hodgkin. Essa translocação é mais comum no linfoma folicular.

A translocação T está associada ao linfoma de células do manto. Isso resulta na superexpressão da ciclina D1, um regulador do ciclo celular. A translocação T de c-myc e Ig de cadeia pesada está associada ao linfoma de Burkitt. A alteração em BCL-2 e BCL-6 está associada ao linfoma difuso de grandes células B. O linfoma primário do SNC está principalmente associado ao HIV/AIDS (SAPKOTA & SHAIKH, 2023).

DIAGNÓSTICO

No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes com LH apresenta linfadenopatia supradiafragmática. Os pacientes comumente apresentam envolvimento dos linfonodos cervicais, mediastinais anteriores, supraclaviculares e axilares, enquanto as áreas inguinais são menos frequentemente envolvidas.

O diagnóstico de LH e LNH é confirmado por histopatologia (por exemplo, biópsia de linfonodos ou órgãos extranodais) e imunofenotipagem. A aspiração por agulha fina ou biópsias por agulha grossa são inadequadas porque a arquitetura do linfonodo é extremamente importante para um diagnóstico preciso.

LH é uma malignidade única, pois as células tumorais constituem a minoria da população celular e uma biópsia inadequada pode deixar de incluir células malignas no espécime.

Para confirmar o diagnóstico, é necessário identificar a célula maligna de Reed-Sternberg, que é de origem folicular de células B do centro, dentro do ambiente celular apropriado de linfócitos reativos normais, eosinófilos e histiócitos (ANSELL *et al.*, 2022).

As biópsias tradicionais de tecido tumoral têm certas limitações, como, em alguns casos, o

tumor é de difícil acesso ou a biópsia não pode ser realizada.

Além disso, dada a sua natureza invasiva, as biópsias de tecidos tumorais podem representar um risco para o paciente, o que limita a coleta de amostras longitudinais para acompanhamento.

Desde 2007, o PET-CT (tomografia por emissão de pósitrons-tomografia computadorizada) é o método mais selecionado para avaliar a resposta no linfoma de Hodgkin clássico (ARECHEDERRA *et al.*, 2020).

TRATAMENTO

O tratamento para linfoma varia de acordo ao seu tipo (Hodgkin ou não Hodgkin) influenciando fortemente a escolha da abordagem.

O estágio da doença, uma vez que em estágios iniciais podem ser tratados com somente uma terapia, sendo ela quimioterapia ou radioterapia, enquanto em estágios mais avançados, a abordagem deve ser mais intensa, podendo realizar terapias combinadas.

Temos que ter em conta, a idade e a saúde do paciente, ao eleger o tratamento, pois pacientes jovens e saudáveis, podem tolerar melhor algumas intervenções mais agressivas, diferentes de idosos ou pessoas que venham a estar com debilidade em sua saúde. Tendo em vista os fatores principais para a escolha do tratamento, podemos dividi-los entre tradicionais e terapias recentes.

Os tratamentos tradicionais, contam com quimioterapia, onde se utiliza medicamentos potentes, visando a destruição das células cancerosas, entretanto há muitos efeitos colaterais e complicações a longo prazo; radioterapia, podendo ser focada em algumas áreas específicas, com o objetivo de reduzir o tumor; terapia com anticorpos monoclonais, onde é utilizado um anticorpo específico para cada tipo de tumor, para os não Hodgkin utilizamos a Rituximabe, com o objetivo de ligar-se às células cancerosas, ativando o sistema imunológico para que possam ser destruídas, já no Hodgkin é utilizado a Brentuximabe vedotina.

Além do acompanhamento da doença em si, o suporte aos efeitos colaterais gerados pelas terapias e o bem-estar do paciente, tem uma parte muito importante para que o tratamento seja efetivo.

Os tratamentos recentes, contam com: Terapia Alvo, visando alterar moléculas específicas de células cancerígenas, tendo o objetivo de minimizar os danos às células saudáveis, e os Inibidores de checkpoint imunológico, que atuam no bloqueio de proteínas que impedem o sistema imunológico de atacar o câncer; Terapia CAR-T (Chimeric Antigen Receotir T-cell), é uma abordagem inovadora, que coletam células T do paciente, e passam por uma modificação genética para reconhecimento de células tumorais, sendo reintroduzidas no corpo, normalmente mais utilizada em linfoma não Hodgkin resistente aos outros tratamentos; Células-tronco, usadas quando os tratamentos convencionais não mostram eficiência.

Sendo assim o transplante autológico (do próprio paciente) é realizado, e em alguns casos se utiliza o transplante alogênico (doador).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Os avanços em terapias-alvo e imunoterapia continuam a aumentar a expectativa de vida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, com menos efeitos colaterais e maior eficácia.

Um ponto importante sobre as perspectivas futuras é a realização de biópsia líquida em linfomas como ferramenta emergente de diagnóstico e monitoramento.

Segundo Velasco-Suelto *et al.* (2024), a biópsia líquida surgiu como uma abordagem promissora de diagnóstico e monitoramento

para a detecção e caracterização de cânceres usando biofluídos corporais, como sangue.

No contexto de tumores sólidos, essa metodologia permite uma caracterização mais abrangente da heterogeneidade genética do tumor. Além disso, oferece a vantagem de melhor acessibilidade para monitoramento serial da progressão do câncer.

São utilizados alguns marcadores tumorais destacando-se o DNA tumoral circulante (ctDNA) que é proveniente de apoptose ou necrose das células tumorais circulantes na corrente sanguínea. Sendo possível analisar a progressão do câncer e seus mecanismos de resistência e marcadores alvo.

Vale a pena ressaltar que a biópsia líquida, especificamente a detecção e caracterização do ctDNA, demonstrou promessa substancial na elucidação dos mecanismos genéticos subjacentes da patologia tumoral. Ela tem potencial significativo para auxiliar no monitoramento das respostas ao tratamento e na detecção precoce de recidivas.

No entanto, implementar a biópsia líquida e o ctDNA na prática clínica envolve abordar desafios significativos nas fases pré-analítica, analítica e pós-analítica. Na fase pré-analítica, protocolos padronizados para seleção, manuseio, processamento e armazenamento de amostras são cruciais para minimizar erros.

Validar esses protocolos é essencial para a detecção ideal de mutações. A variabilidade biológica em biofluídos apresenta desafios adicionais, e escolher o biofluído apropriado para a descoberta de biomarcadores requer considerar fatores como localização do tumor e acessibilidade. A padronização na fase pré-analítica é fundamental para garantir a reprodutibilidade e a confiabilidade dos estudos de biópsia líquida.

CONCLUSÃO

Os linfomas são lesões malignas agressivas, porém, quando identificadas precocemente, tendem a ter um alto potencial de cura através de quimioterapia associada ou não à radioterapia.

Quando diagnosticados com LH e LNH o prognóstico é melhor para pacientes detectados em estágio inicial de desenvolvimento em comparação com pacientes diagnosticados tardiamente.

A doença tem uma distribuição bimodal com um aumento da incidência em adultos jovens, bem como em pacientes com 55 anos ou mais. A linfadenopatia indolor é a manifestação clínica mais comum da LH clássica, embora cada subtipo histológico tenha suas próprias características clínicas únicas. Uma avaliação precisa do estágio da doença em pacientes com LH e LNH é fundamental para a seleção da terapia apropriada.

O sistema de estadiamento para pacientes é baseado em se os linfonodos envolvidos estão em um ou ambos os lados do diafragma, o número de locais envolvidos, se os locais de envolvimento são volumosos, se há envolvimento extranodal contíguo ou doença extranodal disseminada, e se os sintomas sistêmicos típicos estão presentes.

A tomografia por emissão positiva de fluorodeoxiglicose (FDG-PET) emergiu como uma ferramenta importante no estadiamento de pacientes com linfoma, na medida em que aumenta significativamente as informações de estadiamento obtidas usando outros métodos radiográficos padrão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSELL, S. M. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American journal of hematology, v. 97, n. 11, p. 1478–1488, 2022.

ARECHEDERRA, M.; ÁVILA, M. A.; BERASAIN, C. La biopsia líquida en el manejo del cáncer: una nueva herramienta revolucionaria de la medicina de precisión, aún con limitaciones. Advances in laboratory medicine, v. 1, n. 3, 2020.

BISPO, J. A. B.; PINHEIRO, P. S.; KOBETZ, E. K. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, v. 10, n. 6, p. a034819, 2020.

BRASIL. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin. [s.l: s.n.].

DECRUYENAERE, P.; OFFNER, F.; VANDESOMPELE, J. Circulating RNA biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. Experimental hematology & oncology, v. 10, n. 1, 2021.

MARTINS, D. P. *et al.* Overview of lymphoma diagnosis in Brazilian public health system patients: Open data analysis for health care planning. Hematology, transfusion and cell therapy, v. 44, n. 1, p. 40–48, 2022.

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.

MUNIR, F. *et al.* Classical Hodgkin lymphoma: From past to future—A comprehensive review of pathophysiology and therapeutic advances. International journal of molecular sciences, v. 24, n. 12, p. 10095, 2023.

PARIHAR, A. *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma: A review. Journal of family medicine and primary care, v. 9, n. 4, p. 1834, 2020.

PERRY, A. M.; SMITH, L. B.; BAGG, A. Classic Hodgkin lymphoma - old disease, new directions: An update on pathology, molecular features and biological prognostic markers. Acta medica academica, v. 50, n. 1, p. 110–125, 2021.

SAPKOTA, S.; SHAIKH, H. Non-Hodgkin Lymphoma. StatPearls, 2023.

SHANKLAND, K. R.; ARMITAGE, J. O.; HANCOCK, B. W. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet, v. 380, n. 9844, p. 848–857, 2012.

THANDRA, K. C. *et al.* Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Medical sciences (Basel, Switzerland), v. 9, n. 1, p. 5, 2021.

WENIGER, M. A.; KÜPPERS, R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. Leukemia, v. 35, n. 4, p. 968–981, 2021.

VELASCO-SUELTO, J. *et al.* Hodgkin lymphoma and liquid biopsy: a story to be told. Journal of experimental & clinical cancer research: CR, v. 43, n. 1, 2024.