

# Capítulo 10

## LINFOMAS HODGKIN E NÃO HODGKIN: UM PANORAMA COMPARATIVO

MARCELA BRITO FERREIRA<sup>1</sup>  
GABRIEL DUTRA ANTÔNIO<sup>1</sup>  
LETÍCIA TANURE DINIZ<sup>1</sup>  
SARAH DE RESENDE SILVA<sup>1</sup>

1. *Discentes - Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).*

*Palavras-chave: Linfoma Hodgkin, Linfoma não Hodgkin; Neoplasias hematológicas.*

## INTRODUÇÃO

Linfomas são neoplasias originárias dos linfócitos, que apresentam variados subtipos, divididos em Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma não Hodgkin (LNH), e possuem grande importância epidemiológica dado seu aumento crescente em sua incidência e consequente impacto substancial nos dados referentes à morbimortalidade.

Tendo em vista a relevância do tema, foi realizado um estudo com o objetivo de reunir atualizações acerca do assunto e realizar uma análise comparativa entre os dois principais tipos, especialmente em relação à epidemiologia e à apresentação clínica, e seus impactos no diagnóstico e na terapêutica.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e SciELO, além de dados do INCA - Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2022a; INCA, 2022b) - e Diretrizes do Sistema Único de Saúde. Para a busca, foram utilizados os descritores: “linfoma de Hodgkin” e “linfoma não Hodgkin”.

Os critérios de inclusão foram: estudos do tipo revisão, meta-análise e relato de caso; nos idiomas português e inglês; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e que se encontravam disponibilizados na íntegra.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção os estudos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, etiopatologia,

fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### EPIDEMIOLOGIA

#### Linfoma de Hodgkin

O linfoma do tipo Hodgkin (LH) é frequentemente encontrado em homens adultos de 20 a 34 anos. Esse grupo corresponde a cerca de um terço dos novos diagnósticos. Embora mais prevalente em adultos, o linfoma, especialmente o LH, é a neoplasia mais frequente dentre os adolescentes de 15 a 19 anos (SHANBHAG, 2018).

Em âmbito mundial, as maiores taxas são encontradas na Europa, Austrália, Nova Zelândia e América do Norte (BRAY *et al.*, 2018; FERLAY *et al.*, 2018). Em relação à etnia, sua incidência é menor em hispano-americanos, asiáticos e nativo-americanos se comparada às populações negras e brancas (SHANBHAG, 2018).

Nas últimas cinco décadas, nota-se estabilidade nas taxas de incidência e redução nas de mortalidade, associada também à melhora da sobrevida, especialmente em grupos de pacientes jovens e com diagnóstico precoce. Isso se deve, em parte, a avanços nas técnicas de radioterapia e acréscimo da quimioterapia no plano terapêutico (SHANBHAG, 2018; INCA, 2022a; INCA, 2022b).

No Brasil, os grupos mais afetados são adolescentes e adultos de 15 a 39 anos e idosos acima de 75 anos (INCA, 2022a; INCA, 2022b). Em 2020, a mortalidade absoluta foi de 455, sendo 56% em homens. Para o período de 2023 a 2025, a estimativa de novos casos no país será de 3080. A incidência por região varia de 0,51 a 1,79 para cada 100 mil habitantes, sendo maior na região Sul, seguida da Sudeste, Centro-Oeste, Nordeste e Norte (INCA, 2022a; INCA, 2022b).

A incidência do LH é maior tanto em indivíduos com comprometimento imunológico, como

nos que utilizam drogas imunossupressoras ou que realizaram transplante de órgãos sólidos, além de pessoas com doenças autoimunes, tais como Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Sarcoidose. (SHANBHAG, 2018; INCA, 2022a). Portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) possuem risco aumentado para LH, incluindo manifestações em locais incomuns e menor resposta terapêutica (SHANBHAG, 2018; INCA, 2022a).

### Linfoma Não Hodgkin

Homens são mais propensos ao desenvolvimento do Linfoma Não Hodgkin (LNH), apresentando probabilidade 39% maior de receberem o diagnóstico e 60% de irem ao óbito devido à doença. A coincidência entre o sexo masculino e os fatores de risco modificáveis – tais como obesidade, exposição a substâncias tóxicas e infecção pelo HIV - podem explicar esse aumento do risco (THANDRA *et al.*, 2021). Outro fator de risco não modificável, para desenvolvimento e prognóstico, é a idade. 57% dos pacientes são diagnosticados com idade superior a 65 anos e 78,5% dos óbitos ocorrem após essa idade (THANDRA *et al.*, 2021).

No Brasil, o número de casos aumentou cerca de duas vezes, sendo este aumento mais notório entre idosos. Para o período de 2023 a 2025, a estimativa de novos casos é de 12.040, sendo 53% destes em homens. O LNH, sem considerar câncer de pele não melanoma, ocupa a nona posição entre os cânceres mais frequentes. O número de mortes, em 2020, foi de 4.375, sendo que a proporção entre sexos foi a mesma encontrada na estimativa de novos casos (INCA, 2022b).

Quanto ao componente genético, o histórico familiar de doença hematológica constitui um fator de risco para LNH. (SLAGER, 2014). Além disso, um estudo feito com americanos demonstrou que a população branca foi classi-

ficada como pertencente ao grupo de maior risco de desenvolver a doença, enquanto as populações asiáticas, nativo americana e negra foram classificadas como pertencentes ao grupo de menor risco (THANDRA *et al.*, 2021).

### ETIOPATOGENIA

#### Linfoma de Hodgkin

O LH se trata de uma neoplasia originária dos linfócitos B do centro germinativo ou pós centro germinativo. Esse tipo de linfoma pode se apresentar na sua forma clássica (LHC), ou na forma de predomínio linfocítico nodular (LPLN) (HARRISON & JAMESON, 2018). No LHC as células tumorais características são chamadas, em seu conjunto, de células de Hodgkin e Reed-Sternberg (HRS), enquanto o LHPLN é constituído por células Linfo-Histiocíticas (LH) ou células com núcleos em “pipoca”. Em ambos os casos as células neoplásicas normalmente representam menos de 1% da massa tumoral (HARRISON & JAMESON, 2018).

A origem do linfoma de Hodgkin está ligada ao processo de maturação de afinidade das Imunoglobulinas que ocorre nos centros germinativos dos gânglios linfáticos. Nesse processo ocorre um fenômeno de hipermutação na zona escura dos centros germinativos, o que resulta em um grande número de mutações no rearranjo genético das imunoglobulinas com o objetivo de aumentar sua afinidade à um determinado antígeno (FARREL & JARRET, 2011).

Na zona clara dos centros germinativos, ocorre uma seleção com estímulo à apoptose das células B que adquiriram mutações desfavoráveis, entretanto, em algumas ocasiões, células tumorais sobrevivem e continuam a se proliferar apesar dos estímulos apoptóticos (FARREL & JARRET, 2011).

As células LH do LHPN também apresentam mutações somáticas ao nível do rearranjo das

imunoglobulinas, entretanto, em 50% dos casos também há evidência de hipermutação durante o processo de expansão clonal (FARREL & JARRET, 2011).

A sobrevivência das células tumorais aos estímulos apoptóticos é um fator central na oncogênese do LH. Nesse sentido, a desregulação de diversas vias de sinalização celular é essencial para esse processo.

Um exemplo é a via do NF- $\kappa$ B (*nuclear factor-kappa*), uma família de fatores de transcrição envolvidos em processos inflamatórios, de adesão celular e sobrevivência da célula. Esses fatores de transcrição, normalmente são inibidos no citoplasma pela ligação com proteínas inibitórias da família I $\kappa$ B. Entretanto, nas células tumorais, a hiper estimulação de receptores da família dos receptores de fator de necrose tumoral (TNF), levam à ativação da cinase da I $\kappa$ B, com consequente degradação das proteínas inibitórias. Sendo assim, o NF- $\kappa$ B tem sua ação potencializada, aumentando a transcrição de citocinas pró inflamatórias e fatores antiapoptóticos, contribuindo para a formação da massa tumoral e sobrevivência das células neoplásicas (ADAMS *et al.*, 2011).

Outro fator importante para a sobrevivência das células tumorais e para o desenvolvimento da neoplasia é a interação entre as células neoplásicas e o infiltrado inflamatório, que constitui até 99% da massa tumoral. Tanto as células HRS quanto as LP recrutam componentes desse infiltrado por meio da secreção de quimiocinas e citocinas, formando uma massa tumoral composta principalmente de fibroblastos, eosinófilos, mastócitos, células B, plasmócitos e células T, no caso do LHC, e de células dendríticas foliculares de células T CD4<sup>+</sup>-CD57<sup>+</sup> no caso do LHPLN. (GOBBI *et al.*, 1985).

Como exemplo, no caso das células HRS do LHC, os linfócitos TCD4, principalmente TH2, expressam o ligante CD40, que interage

com seu receptor nas células tumorais, estimulando vias de sinalização celulares importantes para a sobrevivência das células neoplásicas. Já os linfócitos T reguladores, atuam prevenindo a ativação de linfócitos T citotóxicos e células NK, também liberam a citocina IL-10, que inibe a resposta imune. Os fibroblastos liberam citocinas que recrutam eosinófilos, que por sua vez expressam o ligante CD30 que estimula mais vias de sinalizações nas células tumorais, os mastócitos também expressam o ligante CD30 e contribuem para a angiogênese (GOBBI *et al.*, 1985).

Foram identificadas associações entre a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e a patogênese do LH. A infecção pelo vírus de Epstein-Barr desempenha um papel essencial na oncogênese de vários, senão todos, os casos do LH, sendo que esse vírus pode substituir o papel de importantes sinais oncogênicos. Essa associação pode ser feita, uma vez que, grande parte das células HRS expressam várias proteínas virais que parecem desempenhar papel importante no desenvolvimento tumoral e na resistência aos estímulos apoptóticos (GOBBI *et al.*, 1985).

Não obstante, algumas doenças infecciosas comuns da infância, como sarampo, caxumba, varicela e rubéola, possuem associação negativa com o desenvolvimento do LH (ALEXANDER *et al.*, 2000).

## Linfoma Não Hodgkin

Os linfomas não Hodgkin (LNH) são um grupo heterogêneo de neoplasias, podendo ter origem tanto nos linfócitos B quanto nos linfócitos T ou mesmo células natural killer maduras. Esses linfomas se diferem do linfoma de Hodgkin pela ausência da célula de Reed-Sternberg e pelas características clínicas, história natural e prognóstico mais variável. Os linfomas não Hodgkin podem ser divididos entre LNH de células B maduras ou de células T-NK maduras, dependendo da origem da célula neoplásica. Em ambos os grupos existem diversos tipos de linfomas que se dividem naqueles com apresentação indolente, e aqueles de apresentação agressiva, de rápida proliferação e crescimento (HARRISON & JAMESON, 2018).

Grande parte dos linfomas originários de linfócitos B se formam a partir do processo de recombinação dos genes das imunoglobulinas e hipermutação somática, que ocorre durante o processo de mudança de classe e maturação de afinidade das imunoglobulinas. Translocações cromossômicas que resultam em ativação de oncogenes ou inativação de genes supressores tumorais podem levar ao fracasso do processo fisiológico da mudança de classe e maturação de afinidade das imunoglobulinas, contribuindo para a oncogênese desse tipo de linfoma, um exemplo são as frequentes mutações encontradas nos genes que codificam a proteína antiapoptótica BCL 2, que desempenha papel fundamental no desenvolvimento e sobrevivência das células B neoplásicas (ARMITAGE *et al.*, 2017).

Como a produção de anticorpos de maior afinidade exige a introdução de mutações nos genes da região variável das imunoglobulinas, as células B acabam por se tornar mais susceptíveis à mutações durante o processo de maturação. Essa susceptibilidade explica o fato de

que quase 90% dos linfomas têm origem nos linfócitos B (ARMITAGE *et al.*, 2017).

Já os linfomas originados de células T surgem a partir do processo de maturação desses linfócitos. Uma célula torna-se condicionada para sofrer diferenciação em célula T com a sua migração para o timo e rearranjo dos genes do receptor de células T (TCR). À semelhança das células B, o desenvolvimento do TCR maduro envolve o rearranjo e a recombinação dos loci do TCR, que são sujeitos a erros e potencialmente oncogênicos (D'AMORE *et al.*, 2015).

### FATORES DE RISCO

#### Linfoma de Hodgkin

Os fatores de risco para desenvolvimento de LH não estão claramente definidos, contudo, acredita-se que comprometimento imunológico, exposições virais e imunossupressão estejam associados a maiores incidências dessa neoplasia (SHANBHAG, 2018; INCA, 2022a; ANSELL, 2005).

Vírus Epstein-Barr (EBV): Estima-se que entre 20 % ou até a totalidade dos casos de LH estão associados à infecção pelo EBV, que pode desempenhar um importante papel na oncogênese do linfoma. O EBV é um herpes vírus com tropismo para os linfócitos. A prevalência da infecção por esse vírus chega a até 95 % da população mundial adulta, sendo que a exposição normalmente ocorre na infância, de maneira assintomática. Exposições tardias se associam com o desenvolvimento do quadro de mononucleose infecciosa. Atualmente estima-se que indivíduos com história de mononucleose infecciosa possuem risco de 3 a 4 vezes maior de desenvolvimento de um Linfoma de Hodgkin do que a população em geral (GOBBI *et al.*, 1985).

Imunodeficiência: A imunodeficiência, seja primária, ou adquirida, está fortemente relacionada com o aumento de risco para o desenvol-

vimento de LH. A infecção pelo HIV resulta em um risco até 10 vezes maior para o LH, sendo que, na maioria dos casos, existe uma associação comprovada com o VEB. (ARVEY *et al.*, 2015). O transplante de órgãos também representa um aumento de risco, assim como a utilização de terapia imunossupressora por períodos prolongados (CLARKE *et al.*, 2013). Atualmente é sugerido que essa associação também ocorre devido à infecção pelo vírus EBV, uma vez que, com o sistema imune suprimido, o vírus intensifica a proliferação de linfócitos B infectados, condicionando o desenvolvimento do linfoma (ARVEY *et al.*, 2015).

**Fatores genéticos:** O histórico familiar de LH também foi descrito como fator de risco para seu desenvolvimento (INCA, 2022a; ANSELL, 2005). Existe uma predisposição genética para o desenvolvimento do LH, essa predisposição é suportada por vários relatos de recorrência de casos entre familiares, sendo que esses casos representam 4,5 por cento de todos os diagnósticos. (GOBBI *et al.*, 1985).

**Autoimunidade:** Algumas doenças autoimunes também estão relacionadas ao risco aumentado de desenvolvimento do tumor de Hodgkin. Possivelmente, isso se deve à estimulação crônica de células B por autoantígenos e também pela terapia imunossupressora aplicada para essas patologias. História pessoal de artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, colite ulcerosa ou trombocitopenia autoimune se associa a um maior risco de desenvolvimento de LH.

## Linfoma não Hodgkin

Dentre os principais fatores de risco para o desenvolvimento do linfoma não Hodgkin se encontram:

1. **Imunodeficiência:** Assim como nos Linfomas de Hodgkin, o estado de imunodeficiência, seja ele primário, ou adquirido, resulta em um maior risco no desenvolvimento de Linfomas não Hodgkin. A imunodeficiência induzida pela infecção do vírus HIV pode levar a uma chance até 100 vezes maior para o desenvolvimento do linfoma, enquanto pacientes transplantados em terapia imunossupressora possuem um risco de 30 a 60 vezes maior em relação à população em geral (CLARKE *et al.*, 2013). Nesse contexto, foi demonstrado que a infecção pelo EBV, desempenha importante papel na oncogênese desses indivíduos, uma vez que o estado de imunodeficiência permite uma proliferação acelerada das células infectadas pelo vírus, principalmente os linfócitos B, o que aumenta muito a chance do desenvolvimento do linfoma originário desse tipo de célula (ARVEY *et al.*, 2015).

2. **Agentes infecciosos:** Além da infecção pelo EBV, que estimula a proliferação dos linfócitos B, outras infecções também se relacionam com o aumento de risco para o desenvolvimento de outros tipos de LNH (FALLAH *et al.*, 2014):

- HTLV-1: se trata de retrovírus que infecta células T maduras
- Herpes 8: Se relaciona com o desenvolvimento do sarcoma de Kaposi

- *H. pylori*: Responsável pelo desenvolvimento de lesões na mucosa gástrica, que facilitam a implantação de linfomas do tipo MALT.

- A infecção crônica pelo vírus da hepatite C foi associada ao desenvolvimento de linfoma linfoplasmocítico e linfoma de zona marginal (LZM) esplênico.

3. Doenças autoimunes: Doenças autoimunes como síndrome de Sjögren, doença celíaca, tireoidite de Hashimoto, lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia obtiveram associação com vários tipos de LNH (THANDRA *et al.*, 2021; FALLAH *et al.*, 2014), especialmente aos linfomas do tipo MALT (FALLAH *et al.*, 2014). Assim como a imunossupressão adquirida pela infecção do HIV ou a consequente de transplante de órgãos. (MBULAITEYE, 2014).

4. Outros: Os riscos para desenvolvimento de LNH são aumentados após exposição à radiação, incluindo a exposição envolvida em tratamentos radioterápicos. (KIM, 2013). Esse evento também foi observado no tratamento quimioterápico (KRISHNAN, 2007) e na exposição a outros produtos químicos (LINET, 2014). Também existem evidências de que a obesidade e a exposição organoclorados, presentes em pesticidas agrícolas, também se associam à maior chance de desenvolvimento dos linfomas não Hodgkin (LUO *et al.*, 2016).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### Linfoma de Hodgkin

As manifestações clínicas dependem do local de acometimento pelo LH (INCA, 2022a). De forma geral, a mais comum delas é a linfadenopatia indolor que pode se apresentar de diferentes formas, sendo as mais comuns na região mediastinal, cervical esquerdo e direito,

podendo coexistir. Podem ainda ser acometidos os linfonodos esplênicos, axilares, abdominais, hilares e inguino-femorais (MAUCH *et al.*, 1993). O tamanho do tumor pode estar associado à gravidade da neoplasia, sendo que massas com mais de 10 centímetros de diâmetro, estão associadas a pior prognóstico (SHANBHAG, 2018).

Em linhas gerais, o LH pode ser subdividido em clássico e Linfoma de Hodgkin de Predomínio Linfocitário Nodular (NLPHL) (INCA, 2022a). A forma clássica afeta frequentemente linfonodos periféricos e mais raramente acomete áreas extra-nodais (PIRIS *et al.*, 2020). Cada subtipo de LH clássico está associado ao acometimento predominante de determinadas cadeias linfonodais (PIRIS *et al.*, 2020). Já no NLPHL, observa-se predominância do acometimento de linfonodos cervicais, inguinais, axilares e mesentéricos, não sendo relatadas afecções extra-nodais (PIRIS *et al.*, 2020).

Sintomas sistêmicos, como febre, sudorese noturna, calafrios e perda ponderal injustificada podem estar presentes, indicando maior gravidade da doença. Tais manifestações são chamadas “Sintomas B”, aludindo às categorias de estadiamento dos linfomas. (SHANBHAG, 2018). Prurido persistente pode estar presente em LH clinicamente inaparentes (GOBBI *et al.*, 1987).

### Linfoma não Hodgkin

A manifestação clínica do LNH é diversa e comumente cursa com linfadenopatia e esplenomegalia (AL-NAEED, 2018). No entanto, o LNH pode envolver qualquer órgão do corpo (ARMITAGE, 2017). Até um terço dos pacientes com LNH pode ter acometimento extranodal. Devido à vasta possibilidade de alvos orgânicos da doença, o LNH pode se apresentar de formas muito variadas, podendo inclusive causar sintomas sistêmicos como febre, sudore-

se noturna, prurido e fadiga (ARMITAGE, 2017).

Além dos sintomas gerais, o paciente pode sofrer dos sintomas relacionados à compressão local do aumento do linfonodo acometido. Porém, isso nem sempre ocorre, e alguns pacientes podem ser completamente assintomáticos e descobrir a doença por achados incidentais clínicos ou radiológicos (AL-NAEED, 2018).

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é realizado pela biópsia excisional, como procedimento padrão ouro, sendo realizado exame histopatológico como imuno-histoquímica. A Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-CT) é padrão ouro para avaliação inicial e acompanhamento dos linfomas. O estadiamento tem grande importância para definição de tratamento. Para isso, usa-se a classificação de Ann Arbor, que estadia em estágio I a IV, levando em conta também a presença ou não de sintomas sistêmicos.

A realização de biópsia excisional de um linfonodo é o procedimento padrão ouro para o diagnóstico do LHC. As amostras coletadas são congeladas e fixadas em formol para realização de exame histopatológico com imuno-histoquímica. A biópsia com agulha grossa dirigida por exame de imagem, apesar de ser menos frequente, pode ser usada nos casos de linfonodos internos e de difícil acesso. Células Hodgkin e Reed-Sternberg (HRS) são encontradas no LHC enquanto células predominantes de linfócitos (PL) são necessárias para o diagnóstico de LPNL (CONITEC, 2020).

Já para o LNH a imunofenotipagem de leucócitos na medula óssea ou no sangue periférico permite identificar os marcadores de superfície das células do linfoma, definindo se as células do linfoma são de origem B ou T, e fornece informações adicionais sobre subtipos específicos de linfoma não-Hodgki. Pode se

ainda realizar testes genéticos e moleculares, em alguns casos, para identificar alterações genéticas ou mutações específicas no DNA das células do LNH, sendo úteis para prognóstico e tratamentos direcionados (INCA, 2022b).

Em relação a exames por imagem, o PET-CT de corpo inteiro é o padrão ouro para avaliação inicial de pacientes com LH e LNH e deve ser realizada de acordo com as recomendações para o estadiamento e avaliação da resposta no linfoma (CONITEC, 2020).

A biópsia de medula óssea (BMO) deverá ser realizada apenas nos casos em que não foi possível a avaliação inicial com o exame de PET-CT nos pacientes com estádios IB-IIB, III e IV.

Não é necessário realizar BMO nos estádios IA ou IIA (INCA, 2022b). Na indisponibilidade do PET-CT para exame diagnóstico, uma radiografia e uma tomografia computadorizada (TC) realizada com contraste do pescoço, tórax e abdômen podem ser solicitados (CONITEC, 2020).

Além disso, outros exames complementares são importantes para a avaliação inicial de pacientes com LH e LNH, dentre eles: Hemograma, determinação da velocidade de hemossedimentação (VHS), dosagem de proteína C reativa (PCR), fosfatase alcalina, lactato desidrogenase (LDH), enzimas hepáticas, albumina, sorologias para HIV, hepatites B e C, sífilis, rastreamento da hepatite B (HBV) e Infecção Latente por Tuberculose (ILTB), teste para gravidez, dosagem de gonadotrofina coriônica  $\beta$ HCG (em mulheres em idade fértil). Outros exames como provas de função pulmonar e ecocardiograma devem ser considerados na dependência do perfil do paciente e do tratamento proposto, antes do início do tratamento (CONITEC, 2020).

### ESTADIAMENTO

O estadiamento do linfoma de Hodgkin segue a classificação de Ann Arbor, que divide os pacientes em quatro estádios, como mostrado no **Quadro 10.1**, abaixo. Os estádios de um a três refletem o envolvimento dos gânglios linfáticos, enquanto o estágio quatro indica disseminação para outros órgãos, presente em cerca de 20% dos casos.

Além disso, essa classificação leva em consideração a presença de sintomas sistêmicos, como febre, sudorese ou emagrecimento, designados como A ou B, dependendo de sua ausência ou presença (CONITEC, 2020). A classificação de Lugano, apresentada no **Quadro 10.2**, a seguir, é uma alternativa para o estadiamento do linfoma de Hodgkin, incorporando o PET-CT para o estadiamento inicial e avaliação de resposta.

**Quadro 10.1** Classificação de Ann Arbor / Cotswolds modificado.

| ESTÁGIO    | CARACTERÍSTICAS  |
|------------|--|
| <b>I</b>   | Envolvimento de uma cadeia linfonodal ou estrutura linfoide (baço, timo, anel de Waldeyer) ou sítio extra linfático (IE).  |
| <b>II</b>  | Envolvimento de duas ou mais cadeias linfonodais localizadas no mesmo lado do diafragma, que pode ter contiguidade com um local extra linfático (IIE).                           |
| <b>III</b> | Envolvimento de cadeias linfonodais em ambos os lados do diafragma, que pode estar associado a um local extra linfático (IIIE) ou envolvimento do baço (IIIS), ou ambos (IIIES). |
| <b>IV</b>  | Envolvimento disseminado de um ou mais órgãos extra linfáticos, ou ainda envolvimento de um local extra linfático com envolvimento linfonodal à distância.                       |
|            | <b>A:</b> Ausência de sintomas sistêmicos.   |
|            | <b>B:</b> Presença de sintomas sistêmicos (febre, sudorese noturna, perda de peso).  |
|            | <b>X:</b> massa linfonodal $\geq 10$ cm ou ocupa um diâmetro superior a 1/3 da caixa torácica.   |

**Fonte:** Adaptado pelos autores a partir de CONITEC (2020, p. 9).

**Quadro 10.2** Classificação de Lugano.

|                          | ESTÁGIO                     | CARACTERÍSTICAS   |
|--------------------------|-----------------------------|---|
| <b>DOENÇA LOCALIZADA</b> | <b>I</b>                    | Acometimento de um sítio linfonodal   |
|                          | <b>IE</b>                   | Acometimento de um sítio extra nodal na ausência de envolvimento nodal  |
|                          | <b>II</b>                   | Acometimento de duas ou mais regiões linfonodais localizadas no mesmo lado do diafragma   |
|                          | <b>IIIE</b>                 | Acometimento de um sítio extra nodal por contiguidade com ou sem acometimento de outras regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma  |
|                          | <b>II bulky<sup>1</sup></b> | Estádio II com a presença de grande massa   |
| <b>DOENÇA AVANÇADA</b>   | <b>III</b>                  | Acometimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma; linfonodos acima do diafragma com acometimento esplênico  |
|                          | <b>IV<sup>2</sup></b>       | Acometimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extra nodais, com ou sem acometimento de linfonodo; ou acometimento de órgão extra nodal não contíguo em conjunto com doença nodal estágio II ou acometimento de órgão extra nodal na doença nodal estágio III. |

<sup>1</sup> Estádio II bulky - pode ser considerado doença localizada ou avançada, com base na histologia do linfoma e em fatores prognósticos.

<sup>2</sup> Estádio IV - inclui qualquer acometimento do líquido cefalorraquidiano, medula óssea, fígado ou múltiplas lesões pulmonares.

**Fonte:** Adaptado pelos autores a partir de CONITEC (2020, p. 9).

O PET-CT é altamente eficaz na confirmação do acometimento esplênico, apresentando achados como captação difusa, massas solitárias e lesões nodulares. Além disso, é útil na avaliação do acometimento hepático, onde uma captação aumentada ou focal, com ou sem nódulos, confirma o envolvimento hepático. Essa abordagem simplifica a avaliação do envolvimento linfonodal e de órgãos, eliminando a necessidade de biópsia de medula para estadiamento (CONITEC, 2020).

#### TRATAMENTO

O tratamento dos linfomas é definido com base no estadiamento, que diferente de outras de outras neoplasias não é realizado pelo estadiamento TNM (tumor, nódulo, metástase), mas aqui definido pelo Estadiamento Ann Arbor (MATEUS *et al.*, 2016). Dessa forma, a doença em estágio I e II é considerada doença

localizada e doença em estágio III e IV é considerada disseminada. Além do estadiamento, também deve ser considerado o sítio do tumor e características clínicas e individuais do paciente.

A literatura oferece diversas opções de tratamento para essas pacientes, de modo simplificado quando doença localizada é realizada quimioterapia em associação a radioterapia. Quando a doença é disseminada, apenas quimioterapia. Sendo a escolha de quimioterápico definida pelo hematologista com base no estadiamento e subtipo do linfoma (KÖHLER *et al.*, 2008). Em alguns casos também é considerada intervenção cirúrgica.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo (TCTH auto), em pacientes com linfoma não Hodgkin também é um importante instrumento no tratamento desses linfomas, principalmente como resgate em recidivas

de doença e casos refratários com importante remissão após essa forma de terapêutica (BALDISSERA *et al.*, 2010).

As taxas de sobrevida melhoraram na última década tendo em vista o avanço das técnicas de tratamento. Atualmente a taxa de sobrevida em cinco anos em todos os pacientes com linfoma de Hodgkin é 89% e para os com linfoma não Hodgkin, 70% (ACS, 2017).

## CONCLUSÃO

Os linfomas, sejam eles de Hodgkin ou não Hodgkin, têm uma relevância significativa em termos epidemiológicos devido a sua incidência em ascensão, o que resulta em um impacto considerável nos índices de morbimortalidade. Conhecer sua fisiopatologia e suas apresentações são fundamentais para a adequada suspeição diagnóstica e conseqüentemente a instituição da terapêutica cabível.

Embora tenham ocorrido progressos notáveis no que se refere à abordagem dos linfomas, é evidente que há espaço para aprimoramento das estratégias de terapêuticas, visando aumento das taxas de sobrevivência e melhora na qualidade de vida dos pacientes afetados por essa patologia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACS, American Cancer Society. Treating Non-Hodgkin Lymphoma. In: cancer.org, 2017. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/non-hodgkin-lymphoma/treating.html>>. Acesso em: 23 março 2024.
- ADAMS, Heiner *et al.* Targetable molecular pathways in classical Hodgkin's lymphoma. Expert opinion on investigational drugs, v. 20, n. 2, p. 141-151, 2011. DOI: 10.1517/13543784.2011.546562.
- AL-NAEED, Anna Bowzyk *et al.* Non-Hodgkin lymphoma. British Medical Journal, v. 362, 2018. DOI: 10.1136/bmj.k3204.
- ALEXANDER, F. E. *et al.* Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. British journal of cancer, v. 82, n. 5, p. 1117-1121, 2000. DOI: 10.1054/bjoc.1999.1049.
- ARMITAGE, James O. *et al.* Non-hodgkin lymphoma. The lancet, v. 390, n. 10091, p. 298-310, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2.
- ARVEY, Aaron *et al.* The tumor virus landscape of AIDS-related lymphomas. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, v. 125, n. 20, p. e14-e22, 2015. DOI: 10.1182/blood-2014-11-599951.
- BALDISSERA, Renata *et al.* O transplante de células-tronco hematopoéticas no tratamento dos linfomas não Hodgkin. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 32, p. 106-114, 2010. DOI: 10.1590/S1516-84842010005000032.
- BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018. DOI: 10.3322/caac.21492.
- CLARKE, C. A. *et al.* Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. British journal of cancer, v. 109, n. 1, p. 280-288, 2013. DOI: 10.1038/bjc.2013.294.
- CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin. 2020.
- D'AMORE, F. *et al.* Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, v. 26, p. v108-v115, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv201.
- FALLAH, Mahdi *et al.* Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study. Annals of Oncology, v. 25, n. 10, p. 2025-2030, 2014. DOI:10.1093/annonc/mdu365.
- FARRELL, Katrina; JARRETT, Ruth F. The molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. Histopathology, v. 58, n. 1, p. 15-25, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03705.x.
- FERLAY, Jacques *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. International journal of cancer, v. 144, n. 8, p. 1941-1953, 2019. DOI: 10.1002/ijc.31937.
- GOBBI, Paolo G. *et al.* Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. Cancer, v. 56, n. 12, p. 2874-2880, 1985. DOI: 10.1002/1097-0142(19851215)56:12<2874::aid-cnrc2820561227>3.0.co;2-2.
- HARRISON, Tinsley Randolph; JAMESON, J. Larry. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Education, 2018.
- INCA, Instituto Nacional de Câncer. Linfoma de Hodgkin. In: gov.br, 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-de-hodgkin>>. Acesso em: 01/03/2024.
- INCA, Instituto Nacional de Câncer. Linfoma não Hodgkin. In: gov.br, 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-nao-hodgkin>>. Acesso em: 01/03/2024.
- KIM, Clara J. *et al.* Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers. Leukemia & lymphoma, v. 54, n. 8, p. 1691-1697, 2013. DOI: 10.3109/10428194.2012.753543.

KÖHLER, Hugo Fontan; NOVIK, Pablo Roberto; CAMPOS, Antônio Hugo José Fróes Marques. Linfoma do colo uterino: relato de dois casos e revisão da literatura. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 30, p. 626-630, 2008. DOI: 10.1590/S0100-72032008001200007.

KRISHNAN, Biju; MORGAN, Gareth J. Non-Hodgkin lymphoma secondary to cancer chemotherapy. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, v. 16, n. 3, p. 377-380, 2007. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-1069.

LINET, Martha S. *et al.* Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, v. 2014, n. 48, p. 26-40, 2014. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgu006.

LUO, Dan *et al.* Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Scientific reports*, v. 6, n. 1, p. 25768, 2016. DOI: 10.1038/srep25768.

MATEUS, Rafaela Freiria *et al.* Linfoma ocular de células B da zona marginal: relato de caso e revisão da literatura. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 75, p. 325-329, 2016. DOI: 10.5935/0034-7280.20160065.

MAUCH, Peter M. *et al.* Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer*, v. 71, n. 6, p. 2062-2071, 1993. DOI: 10.1002/1097-0142(19930315)71:6<2062::aid-cncr2820710622>3.0.co;2-0.

MBULAITEYE, Sam M. *et al.* Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for sporadic Burkitt lymphoma/leukemia: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, v. 2014, n. 48, p. 106-114, 2014. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgu003.

PIRIS, Miguel A.; MEDEIROS, L. Jeffrey; CHANG, Kung-Chao. Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. *Pathology*, v. 52, n. 1, p. 154-165, 2020. DOI: 10.1016/j.pathol.2019.09.005.

SHANBHAG, Satish; AMBINDER, Richard F. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 68, n. 2, p. 116-132, 2018. DOI: 10.3322/caac.21438.

SLAGER, Susan L. *et al.* Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, v. 2014, n. 48, p. 41-51, 2014. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgu001.

THANDRA, Krishna C. *et al.* Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Medical Sciences*, v. 9, n. 1, p. 5, 2021. DOI: 10.3390/medsci9010005.