

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Linfoma de Hodgkin. Diagnóstico e terapêuticas atuais.

Nuno Manuel Cepeda da Silva

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Linfoma de Hodgkin. Diagnóstico e terapêuticas atuais.

Nuno Manuel Cepeda da Silva

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professora Auxiliar, Doutora Maria Leonor
Ferreira Estevão Correia**

2020

Resumo

O linfoma de Hodgkin afeta, em média, 2,7 pessoas em cada 100 000 indivíduos por ano. As faixas etárias mais afetadas são os jovens adultos e os idosos, sendo que é mais comum no sexo masculino que no feminino. Os principais fatores de risco associados ao seu desenvolvimento são as infecções virais pelo vírus Epstein-Barr, doenças autoimunes e, ainda, alguns fatores genéticos.

O linfoma de Hodgkin é uma neoplasia hematológica constituída por uma minoria de células neoplásicas, cerca de 1%, cercadas por células que fazem parte do infiltrado inflamatório em redor. Estas células, desenvolvem-se a partir de células B do centro germinativo ou pós-centro germinativo, que sofreram alterações genéticas, permitindo a sua fuga à apoptose.

O linfoma de Hodgkin divide-se em dois grandes grupos, o linfoma de Hodgkin clássico (95%) e o linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico nodular (5%). O primeiro subdivide-se em quatro subtipos diferentes: esclerose nodular, rico em linfócitos, celularidade mista e depleção linfocitária.

Os sintomas mais comuns do linfoma de Hodgkin são linfadenopatias e sintomas B, constituídos por febres, suores noturnos e perdas de peso inexplicáveis. O principal meio de diagnóstico é a biópsia excisional do gânglio, que deve permitir a identificação das células tumorais (as células de Hodgkin e Reed-Sternberg). As técnicas imagiológicas e imunofenotípicas podem também ser ajudas complementares na definição do diagnóstico e na identificação do subtipo de linfoma de Hodgkin presente.

O tratamento do linfoma de Hodgkin é feito consoante a avaliação do risco da doença, do prognóstico e do grau de estadiamento. Nos últimos anos foram realizados muitos avanços no tratamento, sendo atualmente uma neoplasia com uma sobrevivência global de 75% a 80%. A sua terapêutica clássica é constituída pela administração de adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina seguidas de radioterapia. Novos tratamentos promissores têm sido desenvolvidos, principalmente na doença refratária e recidivante, recorrendo a diferentes anticorpos monoclonais, tais com o rituximab e

o brentuximab vedotin. Após o tratamento, a monitorização é essencial para evitar o reaparecimento da doença e para fazer o controlo dos efeitos adversos tardios da terapêutica.

Abstract

The Hodgkin lymphoma affects, in average, 2,7 in each 100 000 individuals per year. The most affected are the young adults and the elderly. This disease affects more men than women. The main risk factors are the infection by Epstein-Barr virus, autoimmune diseases and some genetic factors seem also to be involved.

The Hodgkin lymphoma is a hematologic neoplasia with a minority of neoplastic cells, around 1%, surrounded by cells that are part of the surrounding inflammatory infiltrate. These cells came from the B-cells of the germinal center or post- germinal center and they suffer some genetic modifications that lead them to escape apoptosis.

The Hodgkin lymphoma is divided in two groups, the classical Hodgkin lymphoma (95%) and the nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (5%). The classical Hodgkin lymphoma is subdivided in 4 different subgroups: nodular sclerosis, mixed cellularity, lymphocyte rich and lymphocyte depleted.

The most common symptoms of the Hodgkin lymphoma are lymphadenopathies and B symptoms, such as fever, night sweats and unexplained weight loss. The main mean of diagnoses to identify the neoplastic cells (the Hodgkin and Reed-Sternberg cells) is the excisional node biopsy. The imaging and immunophenotyping techniques are also very useful in the diagnoses and identification of the Hodgkin lymphoma subtype.

The Hodgkin lymphoma treatment is based on the evaluation of the risk, the prognostic and the stage of the disease. In the last years new research and knowledge led to a significance improvement in the survival rate (75% to 80%). The standard therapy is adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine followed by radiotherapy. New promising treatments have been developed to treat the relapsed and refractory disease, mainly by using new monoclonal antibody agents, such as rituximab and brentuximab vedotin. After treatment, the follow-up is essential to control the side effects of the therapy and also to avoid the risk of relapse.

Índice

Índice de Figuras.....	10
Índice de Tabelas	11
1. Objetivo.....	12
2. Material e métodos.....	12
3. Introdução: Linfoma de Hodgkin	12
3.1 Etiologia e fisiopatologia.....	12
3.1.1 Células tumorais.....	12
3.1.1.1 Histogénese e caracterização das células neoplásicas	14
3.1.2 Microambiente celular e papel das citocinas	16
3.2 Epidemiologia.....	17
3.3 Fatores de risco	19
3.3.1 Virais.....	19
3.3.2 Doenças autoimunes	21
3.3.3 Outros.....	21
3.4 Classificação	22
3.5 Diagnóstico.....	23
3.5.1 Clínico.....	24
3.5.2 Laboratorial.....	26
3.5.2.1 Hematológico	26
3.5.2.2 Histológico	27
3.5.2.2.1 Celularidade mista	27
3.5.2.2.2 Depleção linfocitária.....	28
3.5.2.2.3 Esclerose nodular	29
3.5.2.2.4 Rico em linfócitos	30
3.5.2.2.5 Predomínio linfocítico nodular	31
3.5.2.3 Imunológico	32
3.5.2.4 Imagiológico	33
3.6 Estadiamento	34
3.7 Prognóstico	36
3.8 Tratamento	36
3.8.1 Linfoma de Hodgkin clássico	38
3.8.1.1 Adulto	38
3.8.1.1.1 Risco baixo.....	38
3.8.1.1.2 Risco intermédio	39
3.8.1.1.3 Risco elevado	39
3.8.1.2. População pediátrica	41
3.8.1.2.1 Risco baixo.....	41
3.8.1.2.2 Risco intermédio e elevado	41
3.8.2 Linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico nodular	42
3.8.3 Monitorização pós-tratamento	42
3.8.4 Tratamento da doença refratária e recidivante.....	45
3.8.5 Novas terapêuticas	45
3.8.5.1 Rituximab.....	46
3.8.5.2 Brentuximab vedotin.....	46
3.8.6 Efeitos adversos e toxicidade terapêutica	47
4 Discussão.....	49

5	Conclusões	52
6	Perspetivas futuras.....	53
7	Referências Bibliográficas.....	55

Abreviaturas

A – Adriamicina

B – Bleomicina

C – Ciclofosfamida

CD - *cluster of differentiation*

CH – Células de Hodgkin

CHRS - Células de Hodgkin e Reed-Sternberg

Cis - Cisplatina

Cit – Citarabina

CMH – Complexo major de histocompatibilidade

CRS – Células de Reed-Sternberg

D – Dacarbazina

Dexa - Dexametasona

E – Etoposido

EBER - *Epstein-Barr encoded ribonucleic acids*

EBNA-1 - *Epstein-Barr nuclear antigen-1*

EMA - *European Medicines Agency*

EORTC - *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

FISH - *Fluorescence in-situ hybridization*

FNT – Fator de Necrose Tumoral

GHSg – *German Hodgkin Study Group*

GM-CSF - *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

I κ B - *Inhibitory proteins of kappa B*

IL/s – Interleucina/s

IWG - *International Working Group*

JAK-STAT - *Janus kinase-signal transducers and activators of transcription*

LH – Linfoma de Hodgkin

LHC - Linfoma de Hodgkin clássico

LHPLN - Linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico nodular

LMP-1- *Latent membrane protein-1*

LMP-2 - *Latent membrane protein-2*

LNH – Linfoma não Hodgkin

LP – Linfócitos predominantes

M – Mostarda nitrogenada

miRNA - *micro ribonucleic acid*

Mt - Metotrexato

NFkB - *Nuclear factor-kappa B*

NK - *natural killer*

OMS – Organização Mundial da Saúde

P – Procarbazina

PD-1 – *Protein death-1*

Pn - Prednisolona

QT – Quimioterapia

RT – Radioterapia

SG – Sobrevida global

SLP – Sobrevida livre de progressão

STAT - *Signal transducers and activators of transcription*

SWOG - *South West Oncology Group*

Ta – T auxiliares

TC – Tomografia computadorizada

TEP – Tomografia de emissão de positrões

TGF-beta - *transforming growth factor beta*

V – Vinblastina

VEB – Vírus Epstein-Barr

Vi - Vincristina

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

VSG – velocidade de sedimentação globular

Índice de Figuras

Figura 1 – Imagem histológica de um gânglio linfático de um doente com linfoma de Hodgkin. Retirado de (1).

Figura 2 – Corte histológico de um gânglio linfático de um doente com linfoma de Hodgkin com predomínio linfocítico nodular. Retirado de (1).

Figura 3 – Incidência do linfoma de Hodgkin por 100 000 habitantes, por sexo, regiões geográficas as taxas de incidência e mortalidade por região. Retirado de (2).

Figura 4 – Identificação da proteína viral *Epstein-Barr encoded ribonucleic acids* (EBER) no núcleo de células tumorais do linfoma de Hodgkin, através da técnica *Fluorescence in-situ hybridization*. Adaptado de (12).

Figura 5 – Corte histológica de um gânglio de um doente com linfoma de Hodgkin clássico de celularidade mista. Retirado de (3).

Figura 6 – Corte histológico de um gânglio de um doente de 90 anos com linfoma de Hodgkin clássico com depleção linfocitária. Retirado de (4).

Figura 7 – Corte histológico de um gânglio linfático de um doente com linfoma de Hodgkin clássico com esclerose nodular mostrando as células lacunares. Retirado de (3).

Figura 8 – Corte histológico de um folículo de um gânglio linfático de um doente com linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos. Retirado de (4).

Figura 9 – Corte histológico de um gânglio linfático. Presença das células linfócito predominantes num doente com linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico nodular. Retirado de (3).

Figura 10 – Imagem de uma tomografia de emissão de positrões. Retirado de (5).

Figura 11 - Classificação de Lugano para o estadiamento de linfomas. Adaptado de (6).

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Tipos e subtipos de linfoma de Hodgkin segundo a Organização Mundial da Saúde. Adaptado de (7).

Tabela 2 - Manifestações comuns e pouco comuns (%) do linfoma de Hodgkin. Retirado de (8).

Tabela 3 – Principais características histopatológicas dos diferentes tipos de linfoma de Hodgkin clássico. Adaptado de (1).

Tabela 4 – Comparação das características histológicas e imunofenóticas das células de Hodgkin e Reed-Sternberg e dos linfócitos predominantes. Adaptado de (3).

Tabela 5 – Classificação de Lugano (derivada da classificação de Ann Arbor) para o estadiamento de Linfomas. Adaptado de (9).

Tabela 6 – Níveis de prognóstico segundo a *European Organization for Research and treatment of Cancer*. Adaptado de (10).

Tabela 7 - Categorias de resposta às terapêuticas no linfoma de Hodgkin, segundo o *International Working Group*. Adaptado de (11).

1. Objetivo

Esta monografia teve como objetivo apresentar uma visão global do linfoma de Hodgkin (LH). Ao longo do trabalho foram abordadas as diferentes classificações, a etiologia, a fisiopatologia, as características epidemiológicas, os fatores de risco, a caracterização, os métodos de diagnóstico e os aspetos relacionados com a terapêutica atual e inovadora. A compreensão de todos os elementos relacionados com a doença permite um diagnóstico mais precoce, bem como a instituição de uma terapêutica mais adequada para melhorar a qualidade e o tempo de vida dos doentes.

2. Material e métodos

Os materiais de pesquisa utilizados para a realização desta monografia consistiram na consulta de diferentes bases de dados de artigos e ensaios científicos. A pesquisa e consulta dos diferentes materiais decorreu durante o período compreendido entre 5 de Abril a 22 de Outubro de 2020, podendo ter sido consultados outros meios de apoio fora destas datas. Dos diferentes artigos recolhidos e analisados foram selecionados 57, que se encontram mencionados nas referências bibliográficas e que foram a base da informação para a realização deste trabalho.

Palavras-chave: Linfoma de Hodgkin, células de Hodgkin e Reed-sternberg, radioterapia, quimioterapia.

3. Introdução: Linfoma de Hodgkin

3.1 Etiologia e fisiopatologia

3.1.1 Células tumorais

O LH é uma neoplasia única, uma vez que as células neoplásicas constituem uma minoria, mais precisamente 1% de todas as células constituintes do tecido tumoral. Divide-se em dois grupos, o linfoma de Hodgkin clássico (LHC) e o linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico nodular (LHPLN). Ambos apresentam células tumorais derivadas de células-B do centro germinativo ou pós-centro germinativo,

incluídas num ambiente de células não malignas. As células tumorais são de dois tipos, as células multinucleadas, descritas pela primeira vez em 1898 por Carl Sternberg e, mais tarde, em 1902, por Dorothy Reed, denominadas células de Reed-Sternberg (CRS) e ainda as células de Hodgkin (CH), equivalentes às CRS, mas mononucleadas, sendo estas denominadas, no seu conjunto, como células de Hodgkin e Reed-Sternberg (CHRS) (figura 1) (1).

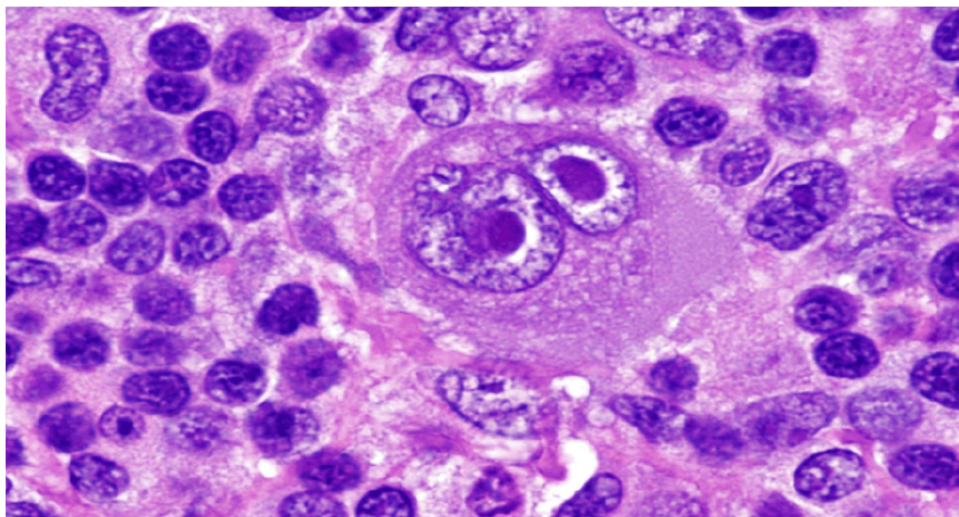


Figura 1 – Imagem histológica de um gânglio linfático de um doente com linfoma de Hodgkin. A clássica célula de Reed-Sternberg é binucleada e de grande tamanho. Retirada de (1).

O LHPLN é uma entidade com uma aparência histológica diferente da do LHC. Há desaparecimento da arquitetura normal dos gânglios e, na maior parte dos casos, não há centros germinativos residuais. O padrão de crescimento é maioritariamente nodular acompanhado, ou não, por zonas de crescimento difuso. As células neoplásicas presentes são os linfócitos predominantes (LP), também designados por células “em pipoca”, face à sua morfologia. No geral, estas células apresentam características morfológicas semelhantes às CHRS, exceto na presença do nucléolo proeminente. Existem diferenças no imunofenótipo dos dois tipos de células tumorais (figura 2) (1).

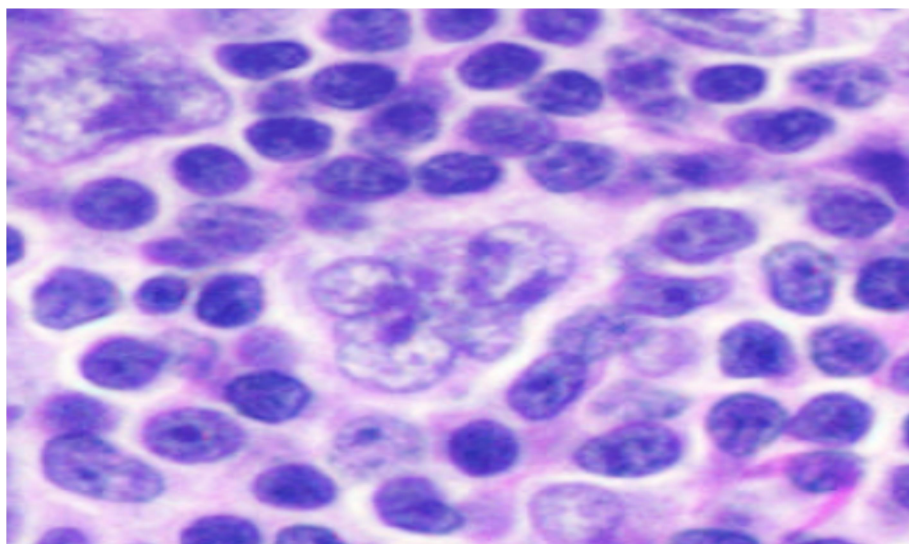


Figura 2 – Corte histológico de um gânglio linfático de um doente com linfoma de Hodgkin com predomínio linfocítico nodular. Presença central da célula “em pipoca” ou linfócito predominante. Retirado de (1).

3.1.1.1 Histogénese e caracterização das células neoplásicas

Como foi verificado pelos estudos imunofenotípicos, tanto as CHRS como os LP derivam de células B do centro germinativo ou pós-centro germinativo em diferenciação. Estas conclusões, foram verificadas através de estudos de rearranjos e mutações nos genes das imunoglobulinas, que permitiram verificar as alterações específicas das células B do centro germinativo que levam ao desenvolvimento das CHRS. Para se comprovar que as células tumorais derivavam de células B do centro germinativo foram realizados estudos com base no estado de diferenciação das células B utilizando diversos marcadores fenotípicos (bc16/ *cluster of differentiation* (CD) 10/MUM1/CD138) que concluíram que a grande maioria dos casos de LH derivavam de células B do centro germinativo ou de células B pós-centro germinativo (1).

Apesar da sua origem, as CHRS, no seu global, sofrem uma perda da expressão dos genes característicos das células B e, como tal, são incapazes de produzir imunoglobulinas e também não apresentam os recetores e antígenos funcionais típicos destas células. A incapacidade de produção das imunoglobulinas e a não funcionalidade dos receptores das células B advém da presença de mutações somáticas que alteram a leitura (“*crippling mutations*”), o que se traduz numa falta de

genes chaves para a produção das imunoglobulinas, bem como de alguns fatores de transcrição, para além da ausência ou baixa expressão de genes supressores das células B (12).

Após o surgimento de mutações nas células B do centro germinativo elas são destruídas por apoptose. O facto de as CHRS continuarem a proliferar apesar de apresentarem diversas mutações sugere que estas têm a capacidade de escapar à apoptose, sobreviver e proliferar. A capacidade de escapar à apoptose representa a maior característica oncogénica no desenvolvimento e proliferação do LH. A apoptose parece ser inibida por diferentes vias, o que permite a sobrevivência das CHRS (1).

A primeira via de fuga à apoptose consiste na ativação dos fatores de transcrição da família do *nuclear factor-kappa B* (NFkB), quer seja pela estimulação dos recetores do fator de necrose tumoral (FNT) pelas células T do microambiente envolvente, quer pela presença do vírus Epstein-Barr (VEB), ou ainda pela inativação de ligandos inibitórios do NFkB, como *inhibitory proteins of kappa B* (IkB). A família dos fatores de transcrição NFkB é responsável pelo aumento da transcrição de genes codificadores de citocinas pró-inflamatórias, bem como de fatores anti-apoptóticos, permitindo a fuga das CHRS à apoptose (12).

Na ausência de estimulação, o NFkB encontra-se inativo no citoplasma e ligado a diferentes ligandos inibitórios, entre os quais o IkB. Os recetores do FNT, depois de estimulados, quebram por fosforilação os IkB. Deste processo resulta a ativação do NFkB que migra para o núcleo e aí vai promover a transcrição de genes que codificam citocinas pró-inflamatórias e fatores anti apoptóticos. Outra via de fuga consiste na ativação ou desregulação da via de sinalização da *janus kinase-signal transducers and activators of transcription* (JAK-STAT). Esta via é, principalmente, sinalizada por citocinas inflamatórias, que se encontram em abundância no LH, o que faz com que haja uma constante ativação, levando a que no núcleo das CHRS, haja uma expressão exacerbada de *signal transducers and activators of transcription* (STAT) 3, STAT5 e STAT6. Sabe-se agora que muitos *micro ribonucleic acid* (miRNA's) não codificantes estão associados ao desenvolvimento de neoplasias. No caso do LH o miRNA-155 está largamente expresso, quer nas CHRS, quer nos tecidos envolventes e tem alta afinidade para o fator de transcrição PU-1 das células B, levando à

diminuição da sua atividade. Para além deste miRNA muitos outros mostraram estar aumentados ou diminuídos nas CHRS mas a sua função na sobrevivência e fuga à apoptose ainda não está completamente esclarecida (12).

Existem múltiplas alterações ao nível das vias de transcrição e sinalização das CHRS que levam, no seu conjunto, à proliferação, redução de apoptose e promoção de um microambiente celular favorável, rico em citocinas inflamatórias. As principais vias de sinalização alteradas que originam estes processos são a via das JAK-STAT e a via do NFkB, que se revelaram fundamentais na patologia do LH (12).

3.1.2 Microambiente celular e papel das citocinas

Como descrito anteriormente, as células tumorais constituem apenas 1% de todas as células do infiltrado inflamatório no qual se incluem eosinófilos, fibroblastos, macrófagos, mastócitos, células B, células T e plasmócitos. As interações que ocorrem entre as CHRS e o microambiente inflamatório são de extrema importância para a progressão e patogénese do LH. Fazem também parte da composição deste microambiente uma grande variedade de citocinas, fatores de crescimento e os seus recetores, incluindo interleucinas (IL-1 a IL-10), interferão, FNT e o *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) (1).

A maioria das células T presentes no infiltrado são linfócitos T CD4⁺ e linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Ta2), sendo rara ou quase nula a presença de células Ta do tipo 1, de linfócitos T citotóxicos CD8⁺ e, ainda, de células *natural killer* (NK). As CHRS libertam citocinas, como a *thymus and activation-related chemokine* (TARC) que atraem as células Ta2 e ainda citocinas, como a IL-10 e o *transforming growth factor* beta (TGF-beta), que levam à apoptose dos linfócitos T citotóxicos CD8⁺, bem como das células Ta1. A produção de citocinas pelas células Ta2 vai recrutar eosinófilos, mais células Ta2 e fibroblastos para o infiltrado. O aumento de eosinófilos é acentuado pela presença das citocinas IL-5 e IL-9. Os mastócitos são atraídos pela IL-9 e os plasmócitos pela IL-6. Algumas citocinas funcionam também como fatores de crescimento autócrinos (IL-3/ Recetor da IL-3 e IL-13/ recetor da IL-13) perpetuando a proliferação das células neoplásicas. Como já foi referido anteriormente a estimulação e libertação das citocinas advém do aumento das vias de sinalização e transcrição de famílias como a JAK-STAT (1).

As CHRS expressam um grande número de moléculas importantes na interação com as células T e B, como o CD40, o complexo major de histocompatibilidade (CMH) de classe II, o CD80 e o CD86. Os ligandos CD30 e CD40 das CHRS desempenham funções essenciais e são elementos críticos na regulação das citocinas, na interação com células do meio ambiente, tais como os eosinófilos e os mastócitos, e permitem a ativação de diversas vias de sobrevivência e proliferação celular. No caso do LHPLN notam-se algumas diferenças no microambiente, quando comparado com o LHC. A que mais se destaca é a presença de células dendríticas foliculares muito próximas dos LP e ainda a presença de células T que, para além de serem CD4+, são também CD57+ (1).

3.2 Epidemiologia

Anualmente são diagnosticados em Portugal cerca de 17000 novos casos de linfoma, dos quais 83% são de linfoma não-Hodgkin (LNH) e 17% de LH. Estes dados fazem com que a incidência dos linfomas seja de menos de 1% de todos os novos casos de cancro (2).

O LH é uma doença rara, com uma incidência mundial anual que varia consoante a região geográfica, podendo ser de 0,5 casos por 100 000 habitantes por ano, em algumas regiões da Ásia, e de 3 casos por 100 000 habitantes e por ano no norte da Europa. A incidência na União Europeia tem-se mantido relativamente estável, sendo de 2,2 novos casos por 100 000 habitantes e por ano (13).

Em 2018 houve 79 990 novos casos de LH e as projeções apontam para que em 2040 este número evolua para aproximadamente 106 000, representando um aumento de cerca de 30% (2).

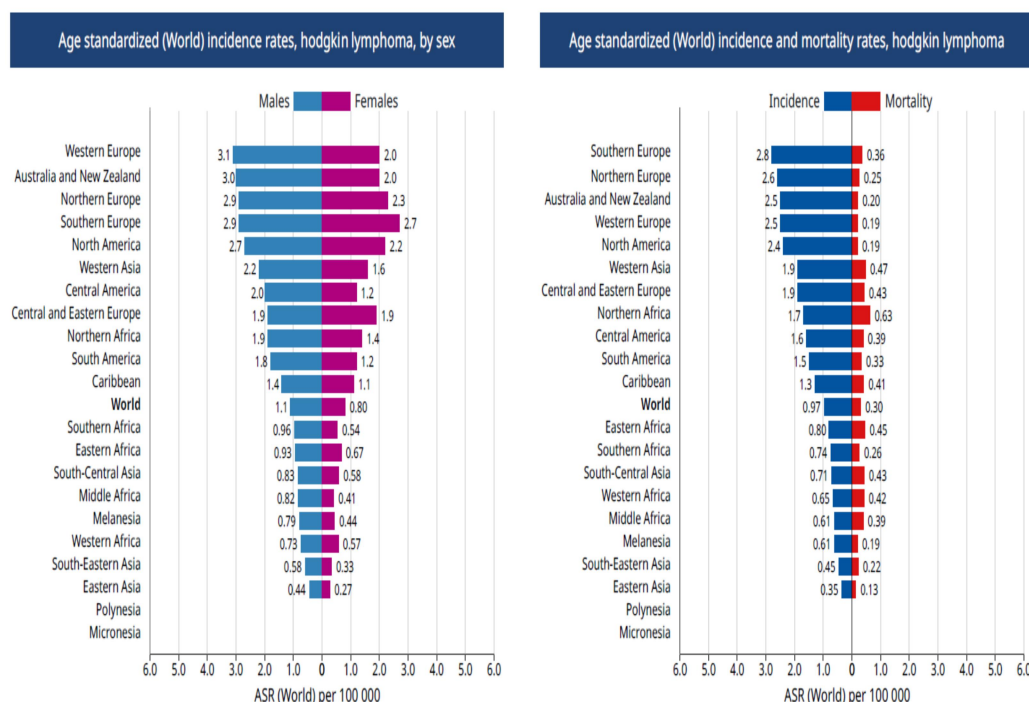


Figura 3 - Incidência do linfoma de Hodgkin por 100 000 habitantes, por sexo, por regiões geográficas e taxas de incidência e mortalidade por região. Retirado de (2).

O LH tem uma distribuição etária bimodal, com dois picos de incidência bem definidos: adolescentes/jovens adultos (15 – 35 anos) e outro depois dos 50 anos. É mais comum afetar indivíduos caucasianos do sexo masculino do que do sexo feminino, sendo o número de novos casos por 100 000 habitantes, por ano, no mundo de 1,1 indivíduos do sexo masculino para apenas 0,8 do sexo feminino. Em menores de 10 anos a incidência de casos entre caucasianos e negros é semelhante, contudo, nos adultos a incidência é maior em indivíduos de raça branca, sendo que a frequência diminui em indivíduos negros, latinos e asiáticos (14).

Nos países desenvolvidos (principalmente da Europa e da América do norte) há, no geral, uma maior incidência de LH do que nos países em desenvolvimento (nomeadamente da Ásia e da África), sendo esta mais notória, principalmente, na idade adulta. Nos países em desenvolvimento é mais comum surgir na infância/adolescência (até 15 anos) e em indivíduos do sexo masculino. De todos os casos de LH, nos países desenvolvidos, cerca de 95% são de LHC e apenas os restantes 5% de LHPLN (14).

3.3 Fatores de risco

Os principais fatores de risco de desenvolvimento do LH são, uma infecção prévia pelo VEB, doenças autoimunes, outras viroses, como a causada pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) e ainda alguns fatores genéticos (1).

3.3.1 Virais

De entre os vírus associados ao desenvolvimento do LH destaca-se o VEB, que pertence à família dos herpesvírus com tropismo para os linfócitos. Este vírus afeta mais de 95% da população mundial, sendo que a infecção primária ocorre principalmente na infância e é, geralmente, assintomática. Contudo, a infecção mais tardia pode levar ao desenvolvimento de mononucleose infecciosa. Após a infecção primária o VEB fica latente nas células B de memória e é mantido assim pelos linfócitos T citotóxicos. Apesar de, na maioria das vezes ser assintomática a infecção pelo VEB parece estar associada a um número variado de neoplasias, entre as quais o LH (15).

Muitos dos casos de LH estão associados ao VEB, sendo que este tem um efeito causal no desenvolvimento da neoplasia. Nos tumores associados ao VEB detetou-se a presença do vírus nas CHRS e como a infecção viral é clonal, isto prova que ela é anterior ao desenvolvimento do LH, pelo que suporta o efeito causal do vírus na patologia (figura 4) (15).

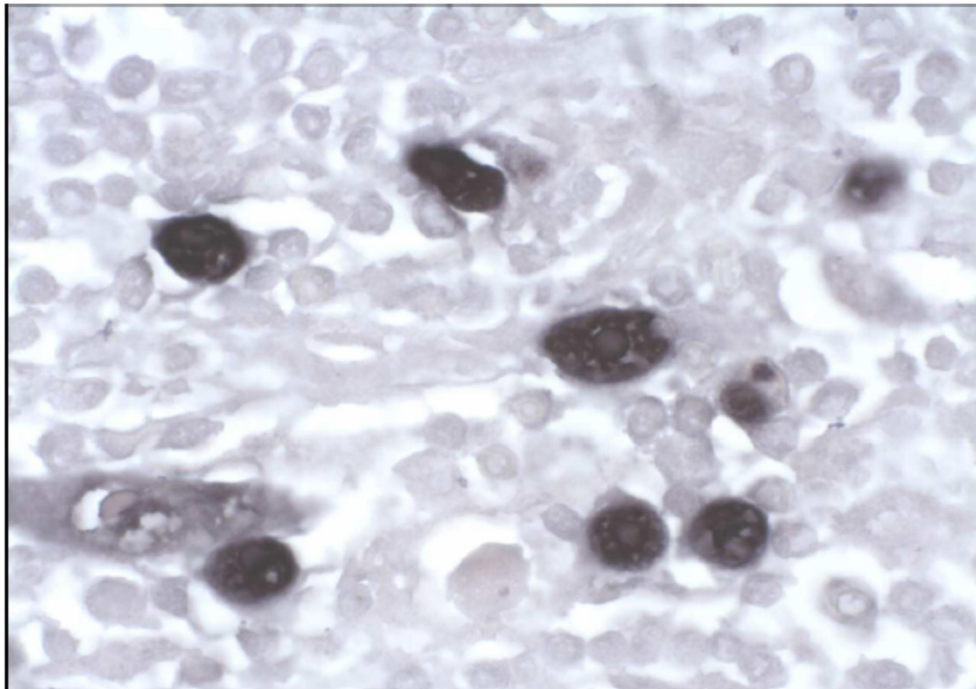


Figura 4 – Identificação da proteína viral *Epstein-Barr encoded ribonucleic acids* (EBER) do vírus Epstein-Barr no núcleo de células tumorais do linfoma de Hodgkin, através da técnica *fluorescence in-situ hybridization*. Houve emissão de fluorescência pelo núcleo das células tumorais devido à presença da proteína viral EBER comprovando a presença do vírus Epstein-Barr nas células tumorais. Adaptado de (12).

As CHRS apresentam várias proteínas características do VEB, das quais se destacam a *Epstein-Barr nuclear antigen-1* (EBNA-1), o antígeno *latent membrane protein-1* (LMP-1), o *latent membrane protein-2* (LMP-2) e ainda a proteína viral *Epstein-Barr encoded ribonucleic acids* (EBER). Há estudos que comprovaram que as proteínas EBNA-1 e LMP-1 são essenciais para as transformações das células B e que a LMP-2 está relacionada com a sobrevivência destes linfócitos B alterados (15).

Os dados epidemiológicos mostram que a associação entre o VEB e o LH é maior nas populações pediátricas e mais idosas e também é mais comum afetar o sexo masculino (15).

Após a presença de mononucleose infecciosa há um maior risco dos doentes desenvolverem LH, sendo que este risco pode aumentar até 4 vezes e vai decrescendo ao longo do tempo, após o desaparecimento dos sintomas da

patologia. Notou-se ainda que, anteriormente ao diagnóstico do LH foram detetados, em alguns doentes, anticorpos anti-VEB em elevadas concentrações (1).

O VIH também aumenta consideravelmente o risco de desenvolvimento do LH, principalmente quando associado com uma infeção pelo VEB (1).

3.3.2 Doenças autoimunes

As doenças autoimunes são caracterizadas por uma reação linfocitária contra antígenos do próprio organismo, os antígenos *self*, com produção de autoanticorpos, que leva ao surgimento de danos nos tecidos do doente. Vários estudos demonstraram existir uma ligação entre os doentes com doenças autoimunes, como a artrite reumatóide e um risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias, como os LNH. Mais tarde, verificou-se que existe um risco aumentado de desenvolvimento de LH em doentes com doenças autoimunes ou familiares, como a artrite reumatóide, o lupus eritematoso e a colite ulcerosa. Uma das teorias que explica estes riscos é a hiperestimulação das células B, muitas vezes associada com a terapêutica imunossupressora típica de muitas destas doenças (15).

3.3.3 Outros

Outros fatores que podem despoletar o desenvolvimento do LH são o transplante de órgãos hematopoiéticos e fatores genéticos. O desenvolvimento do LH, após a transplantação, é um fenómeno muito raro, mas com um risco aumentado, principalmente quando associado à presença do VEB. Para além dos transplantes também os fatores genéticos têm influência no surgimento do LH. Sabe-se que, no mesmo meio familiar, múltiplos membros podem ser afetados, o que vem demonstrar a predisposição genética e hereditária desta patologia. Há estudos que comprovaram que o risco é maior nos homens do que nas mulheres e em casos de irmãos, quando comparado com pais e filhos. A procura de regiões genómicas associadas ao desenvolvimento do LH continua a ser um desafio para a comunidade científica. Apesar de já terem sido descobertos alguns polimorfismos e regiões genómicas de maior risco para o aparecimento do LH nenhuma mostrou

ter uma ligação suficientemente forte para justificar a sua etiologia. Dos polimorfismos detetados destacou-se um no gene da IL-6 que mostrou ter influência na etiologia do LH (1).

3.4 Classificação

Segundo a classificação da OMS o LH divide-se em dois grandes grupos, o LHC e o LHPLN. O LHC, por sua vez, divide-se em quatro subtipos: com esclerose nodular, rico em linfócitos, de celularidade mista e com depleção linfocitária. Todos os subtipos apresentam características clínicas, citológicas moleculares e imunofenotípicas semelhantes mas com variações a nível morfológico. De qualquer forma, apesar das diferenças e características de cada um dos subtipos, todos apresentam CHRS (16).

Nos países desenvolvidos o subtipo mais comum de LHC é o de esclerose nodular, que representa 70% dos casos de LHC nos adultos, 70-80% nos adolescentes e 40-50% em crianças com idade inferior a 10 anos. O subtipo de celularidade mista representa 10-15% dos casos em adolescentes e 30-35% dos casos em crianças com idade inferior a 10 anos. O subtipo com celularidade mista é mais comum nos países em desenvolvimento (14).

O LHC rico em linfócitos e o de depleção linfocitária são extremamente raros sendo a sua incidência de 5% e 1%, respectivamente (14).

Tabela 1 - Tipos e subtipos de linfoma de Hodgkin segundo a Organização Mundial da Saúde. Adaptado de (7).

Linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico nodular

Linfoma de Hodgkin clássico

Linfoma de Hodgkin de esclerose nodular

Linfoma de Hodgkin rico em linfócitos

Linfoma de Hodgkin de celularidade mista

Linfoma de Hodgkin de depleção linfocitária

3.5 Diagnóstico

O diagnóstico precoce é essencial para um bom prognóstico e este só é possível com uma classificação completa do tipo de LH em causa (8).

A biópsia dos nódulos ou tecidos afetados é o principal meio de diagnóstico recomendado, quer na população adulta, quer na pediátrica, de modo a identificar as CHRS. Estudos complementares podem necessitar de tomografias computadorizadas (TC) com contraste e da tomografia de emissão de positrões (TEP) com o radionuclídeo ^{18}F -fluordesoxiglucose que permite a definição da região da adenopatia e a identificação do grau de estadiamento e o controlo da resposta ao tratamento ((5), (17)).

O LHC e o LHPLN têm apresentações distintas ao nível dos sinais e sintomas, bem como no modo de evolução da doença, o que permite que sejam mais facilmente diferenciados. A perceção de como evoluem estas neoplasias e o modo de como estas se espalham pelo organismo é fulcral para a determinação do estadio da doença e posterior definição da terapêutica (8).

De um modo geral sabemos que as faixas etárias mais afetadas com LH são os jovens adultos (15-35 anos) e os adultos após os 50 anos. A maioria dos doentes sente-se bem, notando apenas algumas alterações corporais localizadas, como linfadenopatias. Outros podem desenvolver sintomas tais como: febre, suores noturnos, perda de peso

inexplicável, fadiga, prurido, tosse constante ou ainda anemia ou hipoalbuminemia. Apesar destes sinais clínicos, também assumem um papel diferenciador no diagnóstico e identificação do subtipo de LH as características histológicas e imunofenotípicas. O diagnóstico pode ser muito simples e concreto, através de uma biópsia dos nódulos linfáticos, ou pode ser mais desafiante e complexo com sintomas inespecíficos e resultados laboratoriais incomuns (8).

3.5.1 Clínico

Os sintomas mais típicos associados ao LH são, quase sempre, linfadenopatias, tipicamente localizadas na região acima do diafragma, mais concretamente na zona cervical. Ocasionalmente o LH pode também atingir outros órgãos, como o baço, a medula óssea, o fígado, o osso ou os pulmões. Uma vez que muitas dessas massas não se desenvolvem superficialmente a deteção do linfoma ocorre, por vezes, face a outros sinais, tais como tosse persistente, dores nos ossos ou por outros testes laboratoriais indiretos sendo que, nestes casos, a deteção é anterior aos testes imagiológicos ou ao exame físico (10).

As linfadenopatias são o sintoma mais comum no LH, principalmente nos doentes jovens. Estas massas são caracterizadas por serem superficiais, indolores, duras, firmes e situadas maioritariamente na região acima do diafragma, no pescoço e menos frequentemente nas axilas. Ainda assim, a localização pode ser mais profunda, na zona mediastínica, aí pode passar despercebida até ao surgimento de sintomas localizados como tosse e dor no peito. Em doentes mais idosos as linfadenopatias podem estar presentes como massas abdominais causando dores nessa área (10).

A evolução do LH é, normalmente, previsível ocorrendo a expansão da neoplasia do nódulo ou gânglio linfático afetado para as regiões adjacentes. Como se pode confirmar pela Tabela 1, 90% das linfadenopatias começam na região supradiafragmática, sendo que os outros 10% correspondem ao surgimento de linfadenopatias nas regiões infradiafragmáticas. São conhecidos dois processos principais de disseminação extraganglionar: a localizada, em que ocorre uma invasão direta do tecido afetado para as áreas circundantes, ou a mais alargada, normalmente, pelos vasos linfáticos que pode afetar órgãos ou outras estruturas anatómicas

próximas. Este tipo de disseminação de contágio é comum, especialmente quando as linfadenopatias se situam em nódulos linfáticos no pescoço e próximos da tiróide. O estado de disseminação é de elevada importância, principalmente na decisão do uso de radioterapia (RT) localizada. A disseminação do LH a nível extranodal tem quase sempre um envolvimento do baço e ocorre, maioritariamente, em quatro órgãos, o fígado, a medula óssea, os pulmões e o osso. Apenas 1% da disseminação ocorre em outros órgãos que não sejam os referidos (8).

A biópsia é o principal meio de confirmação do diagnóstico do LH e, como tal, deve fornecer o material necessário para a correta identificação das CHRS, bem como do processo inflamatório típico. É importante que a biópsia consista na remoção do gânglio linfático ou que pelo menos, que seja uma incisão que retire material suficiente para as análises histológicas e imunofenóticas (Tabela 2) (8).

Os sintomas B compreendem um conjunto de manifestações que surgem em cerca de 35% dos doentes e que incluem febres moderadas a altas sem justificação aparente, suores noturnos e emagrecimento inexplicável, superior a 10% do peso nos últimos 6 meses. Um sintoma pouco comum e que continua a desafiar a comunidade médica é o prurido, esta manifestação de natureza desconhecida muitas vezes não é tida em conta como um sintoma associado ao LH (8).

Tabela 2 - Manifestações comuns e pouco comuns (%) do linfoma de Hodgkin. Retirado de (8).

Linfadenopatias supradiaphragmáticas	90%
Linfadenopatias infradiaphragmáticas	10%
Sem apresentação de extensão extranodal	75%
Doença extranodal localizada, com envolvimento de nódulos linfáticos	10%
Doença extranodal disseminada (fígado, medula óssea, pulmões e o osso)	15%
Sintomas B	35%
Prurido	5%
Dor após a ingestão de álcool	1%

3.5.2 Laboratorial

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o diagnóstico do LH deve ser realizado através de uma biópsia excisional do gânglio linfático ou através de uma biópsia que retire material tecidular suficiente para a fixação das amostras com formol e identificação das células neoplásicas (CHRS ou LP). São decisores definitivos do diagnóstico no LHC a presença de CHRS e no LHPLN a presença de LP (18).

3.5.2.1 Hematológico

A nível hematológico é importante fazer análises laboratoriais de vários parâmetros analíticos e bioquímicos tais como, a contagem dos elementos figurados do sangue, principalmente leucócitos e eritrócitos. A quantificação dos níveis de eletrólitos do soro, de proteína C reativa, de lactato desidrogenase (LDH), de enzimas hepáticas, da albumina, da velocidade de sedimentação globular (VSG) e do estado anémico devem ser realizados antes e depois de cada ciclo de tratamento, para controlar efeitos adversos e monitorizar a terapêutica. Estes testes, permitem despistar outras doenças e identificar fatores de risco agravantes do prognóstico do LH, essenciais para a definição do tratamento. No LH o envolvimento da medula óssea está presente em 5 a 8% dos casos, pelo que a biópsia osteomedular não é um meio de

diagnóstico essencial contudo, caso esta seja realizada aquando do diagnóstico e estiver envolvida, uma nova biópsia medular deve ser repetida no fim do tratamento de modo a confirmar a resposta ao mesmo. No entanto, a biópsia medular é aconselhada em doentes que apresentem uma consistente e persistente alteração da contagem dos elementos figurados do sangue (10).

3.5.2.2 Histológico

Como descrito anteriormente o LHC é dividido em 4 subtipos, o de celularidade mista, o de depleção linfocitária, o de esclerose nodular e o rico em linfócitos. Em todos os casos o fator decisor de diagnóstico é a presença das CHRS, contudo eles apresentam ligeiras diferenças entre si, principalmente na morfologia das CHRS, na composição do infiltrado celular, nos fatores de risco associado a cada subtipo e ainda na faixa de população que é geralmente afetada (19).

3.5.2.2.1 Celularidade mista

O LHC de celularidade mista é caracterizado por possuir um maior número de CHRS bem identificadas, num meio com infiltrado celular difuso, onde são raras as presenças de infiltrados nodulares. O infiltrado apresenta uma grande mistura de células, de onde se destacam pequenos linfócitos T, em maior abundância, e vários outros tipos celulares como eosinófilos, plasmócitos, neutrófilos e ainda fibroblastos (figura 5) (3).

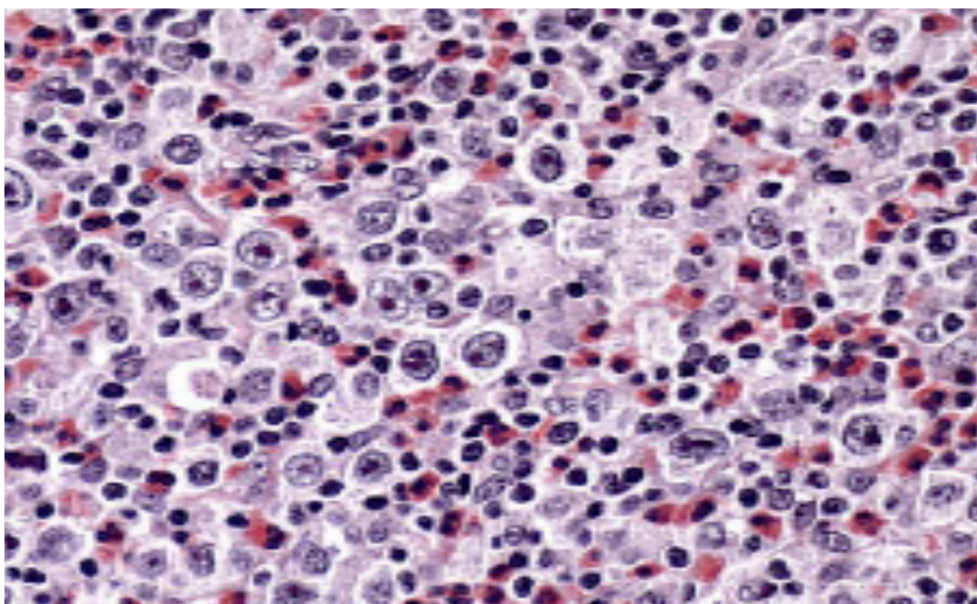


Figura 5 – Corte histológico de um gânglio de um doente com linfoma de Hodgkin clássico de celularidade mista. Nota-se a presença das células binucleares de Reed-Sternberg e das células mononucleadas de Hodgkin, apresentando as mesmas características citológicas. Retirado de (3).

3.5.2.2.2 Depleção linfocitária

O LHC com depleção linfocitária é um subtipo muito raro, caracterizado por um decréscimo acentuado do número de linfócitos e com um aumento das CHRS. A aparência histológica pode surgir através de um padrão difuso, caracterizado por fibroses densas ou então, com um padrão mais reticular. É comum existirem áreas com necrose celular (Figura 6) (4).

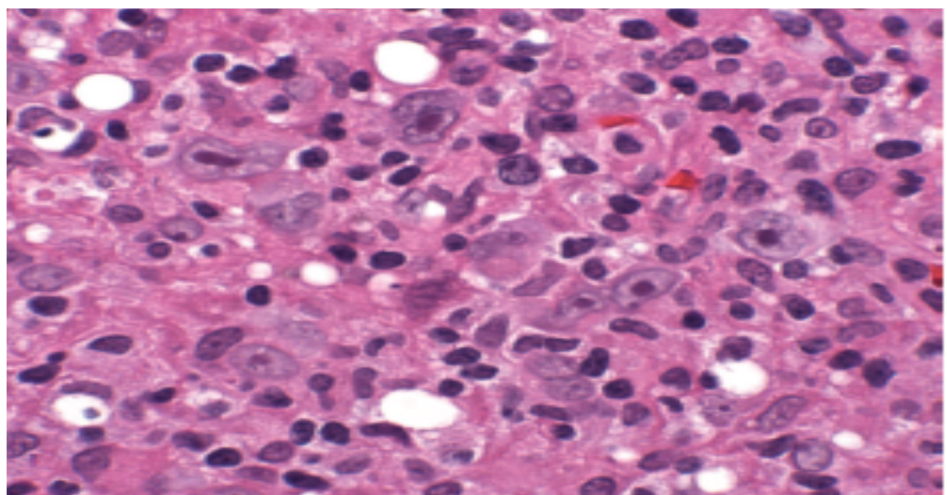


Figura 6 – Corte histológico de um doente de 90 anos com linfoma de Hodgkin clássico com depleção linfocitária. Verifica-se um elevado número de células de Hodgkin e Reed-Sternberg num fundo com células pouco abundantes. Retirado de (4).

3.5.2.2.3 Esclerose nodular

O LHC com esclerose nodular é caracterizado pela presença de bandas de colagénio formando nódulos com um grande infiltrado inflamatório. Neste subtipo de LHC é comum surgirem algumas variantes das CHRS, nomeadamente as CHRS lacunares. Estas células são, geralmente, de menor tamanho e estão em maior quantidade que as CHRS (Figura 7) (3).

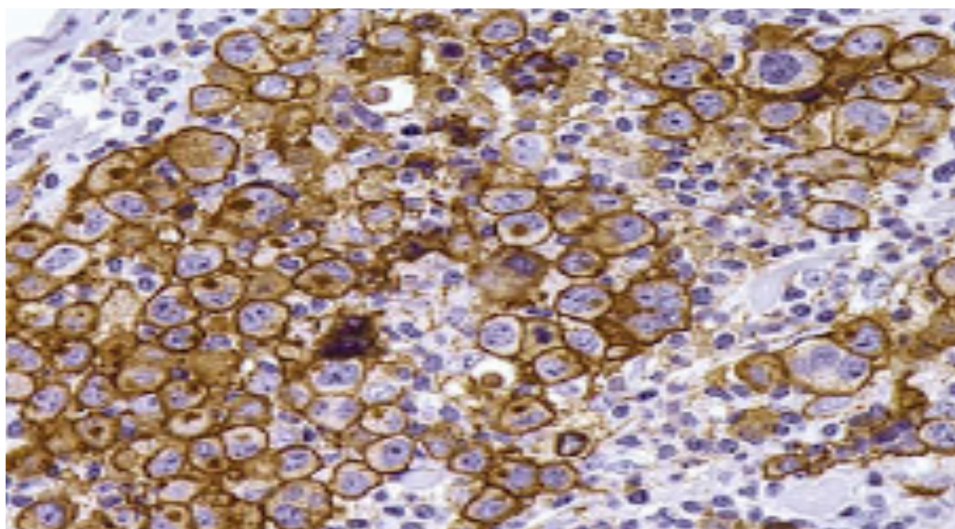


Figura 7 – Corte histológico de um gânglio linfático de um doente com linfoma de Hodgkin clássico com esclerose nodular mostrando as células lacunares. A presença das manchas castanhas refere-se à marcação positiva do CD30, que, está presente na membrana celular e no complexo de Golgi. Retirado de (3).

3.5.2.2.4 Rico em linfócitos

O LHC rico em linfócitos é caracterizado por ter um padrão de crescimento nodular, sendo muitas vezes difícil de distinguir do LHPLN. As CHRS são muito raras e encontram-se, globalmente, envolvidas por rosetas de células T. Surgem linfócitos B em grande abundância, mas a presença de neutrófilos e eosinófilos é bastante reduzida (Figura 8) (4).

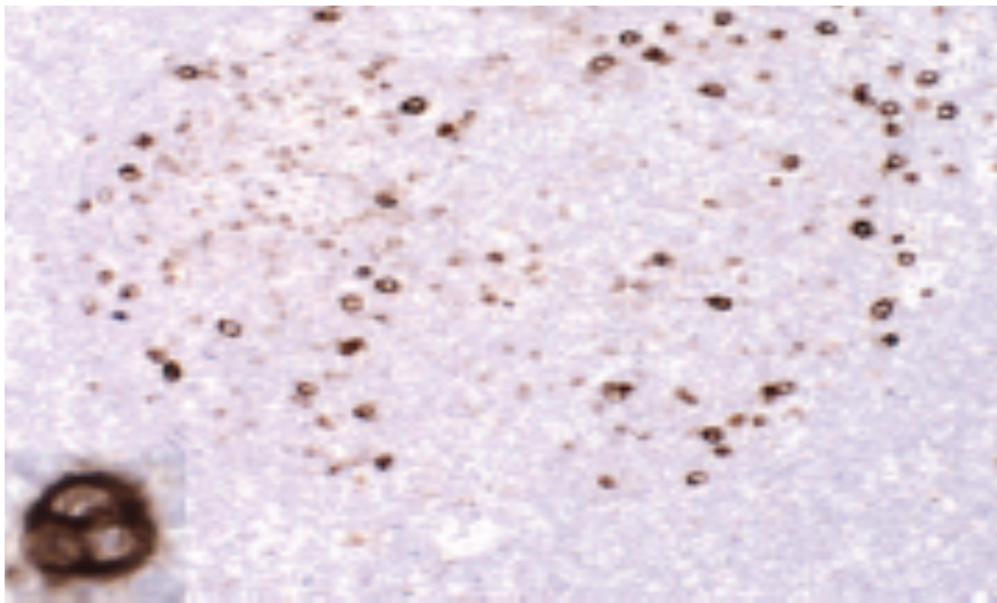


Figura 8 – Corte histológico de um folículo de um gânglio linfático de um doente com linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos. Foi realizada a marcação com CD30 para identificação das células de Hodgkin e de Reed-Sternberg. A ampliação no canto inferior esquerdo mostra uma célula de Reed-Sternberg positiva para o CD30 Retirado de (4).

Na tabela 3 estão representadas as principais diferenças histológicas entre os quatro subtipos de LHC.

Tabela 3 – Principais características histopatológicas dos diferentes tipos de linfoma de Hodgkin clássico. Adaptado de (1).

Linfoma de Hodgkin	
Subtipo	Principais características histopatológicas
Celularidade mista	Presença de numerosas CHRS; microambiente rico em diversos tipos de células, como linfócitos, eosinófilos e plasmócitos.
Depleção linfocitária	Apresenta duas formas variantes. Pode surgir com fibrose difusa, caracterizada por ser desordenada, com poucos linfócitos e abundância em histiócitos. Também pode surgir como uma variante reticular caracterizada por ter um elevado número de CHRS.
Esclerose nodular	Presença de nódulos de diferentes tamanhos com bandas de colagénio muito comuns. Presença de CHRS com algumas variantes, como as CHRS lacunares.
Rico em linfócitos	Poucas CHRS; Na maioria das vezes tem um desenvolvimento nodular e pode mostrar agregados de histiócitos epitelióides, mas eosinófilos e neutrófilos são raros.

Legenda: CHRS – células de Hodgkin e Reed-Sternberg.

3.5.2.2.5 Predomínio linfocítico nodular

O LHPLN foi o primeiro subtipo a ser reconhecido como tendo uma entidade biológica distinta do LHC. Ao nível histológico as maiores diferenças entre ambos são a ausência das CHRS e a presença dos LP, também designados de “células em pipoca” face ao seu aspeto. Neste tipo de LH o crescimento é principalmente nodular e há uma grande abundância de células B, havendo ao longo do tempo o recrutamento das células T sendo que, com o tempo, estas podem tornar-se predominantes. Outra diferença histológica é a presença de algumas células dendríticas foliculares, que não são comuns de surgir no LHC (20).

Os LP são as células malignas do LHPLN e caracterizam-se por serem células grandes, com um núcleo multilobular, irregular e com vesículas, podendo ainda

apresentar pequenos nucléolos. Geralmente encontram-se presentes em pequeno número, tal como as CHRS, e de forma isolada (figura 9) (3).

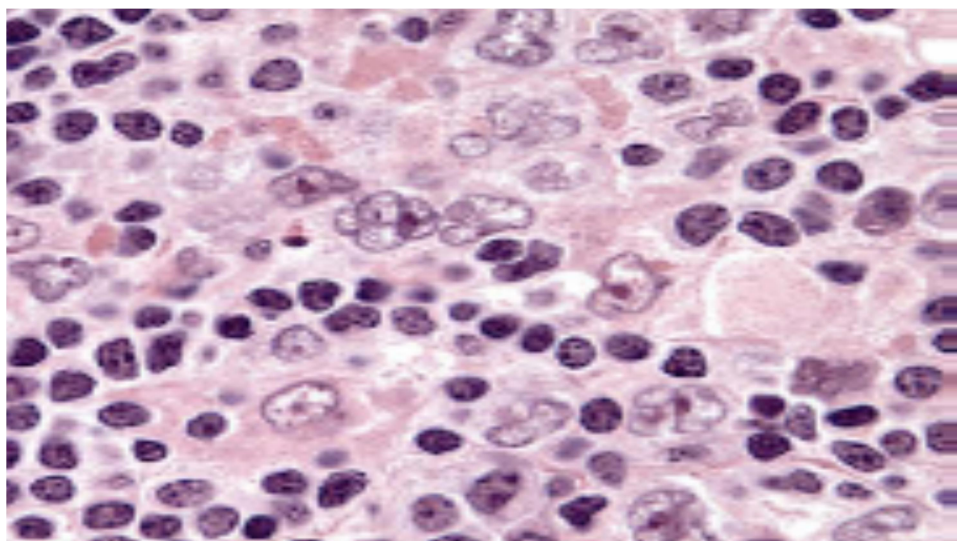


Figura 9 – Corte histológico de um gânglio linfático. Presença linfócitos predominantes num doente com linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico nodular. As células apresentam um núcleo polilobulado e com nucléolos mais pequenos que os das células do linfoma de Hodgkin clássico. Retirado de (3).

3.5.2.3 Imunológico

As características imunofenotípicas das células malignas do LHC e do LHPLN diferem significativamente o que permite a realização do diagnóstico diferencial. As CHRS são positivas para o CD30 e o CD15, ocasionalmente positivas para o CD20 e negativas para o CD45. Por outro lado, os LP são caracterizados pela expressão de CD20 e de CD45, mas negativas para o CD15 e o CD30 (18).

A imunofenotipagem em secções de parafina é útil e muitas vezes essencial, não só para estabelecer um diagnóstico, mas também para definir e diferenciar o subtipo de LH em causa. Não existe um único marcador com sensibilidade e especificidade necessária para identificar automaticamente as CHRS, pelo que é utilizado um painel variado de marcadores para caracterização das CHRS. O marcador CD15 é positivo nas CHRS em 70 a 85% dos casos, mas o facto de o CD15 ser negativo, não nos permite excluir que se trata de um LHC. Daí ser necessário o uso de um conjunto de marcadores (Tabela 4). Podem ainda ser usados outros parâmetros diferenciadores, como proteínas do VEB e marcadores específicos dos recetores das células B ((21), (22)).

Tabela 4 – Comparação das características histológicas e imunofenotípicas das células de Hodgkin e Reed-Sternberg e dos linfócitos predominantes. Adaptado de (3).

	Células de Hodgkin e Reed-Sternberg	Linfócitos predominantes
Núcleo	Simples ou multilobular	Polilobulado
Nucléolo	Grande	Pequeno
Citoplasma	Abundante	Relativamente disperso
CD15	Positivo	Negativo
CD30	Positivo	Negativo
CD20	Variável (30-40% dos casos)	Positivo
CD79a	Negativo ou raro	Variável/Positivo
CD45	Negativo	Positivo
Cadeia J	Negativo	Positivo
OCT-2	Maioritariamente negativo	Positivo
BOB1	Maioritariamente negativo	Positivo
PU1	Negativo	Positivo
PAX5	Variável	Positivo
VEB	Variável/Positivo	Negativo

VEB – vírus Epstein-Barr; Cadeia J – Segmento J das cadeias leves das imunoglobulinas; Fatores de transcrição: OCT-2- *octamer-binding transcription factor- 2*; BOB1- *B-cell specific octamer-binding protein-1*; PU1; PAX5- *Paired-box transcription factor 5*;

3.5.2.4 Imagiológico

As técnicas de imagem são usadas como meio complementar de diagnóstico para identificação precisa da região afetada e do local da adenopatia. Para além disso, são importantes como meio de acompanhamento e monitorização do pós-tratamento, bem como de avaliação da resposta à terapêutica. Das técnicas utilizadas destacam-se a TC e a TEP. A TC com contraste é utilizada principalmente nas zonas do pescoço, peito,

abdómen e pélvis, sendo o seu objetivo o de verificar a extensão da doença e a sua propagação. Para além da TC a TEP tem sido cada vez mais usada, apresentando até uma capacidade de identificação e diagnóstico superior à TC ((5), (17)).

A TEP permite a identificação do estadiamento, do local da lesão e a monitorização durante e após a terapêutica, avaliando a resposta à mesma. Em termos de diagnóstico a TEP mostrou ter uma capacidade de identificação, no LH, 13-24% superior à da TC, pelo que o seu uso tem sido cada vez maior. Ao nível do tratamento, a TEP tem um papel decisor, uma vez que permite confirmar e avaliar a resposta à terapêutica e, a partir daí, definir a continuação do regime do protocolo terapêutico (Figura 10) (10).

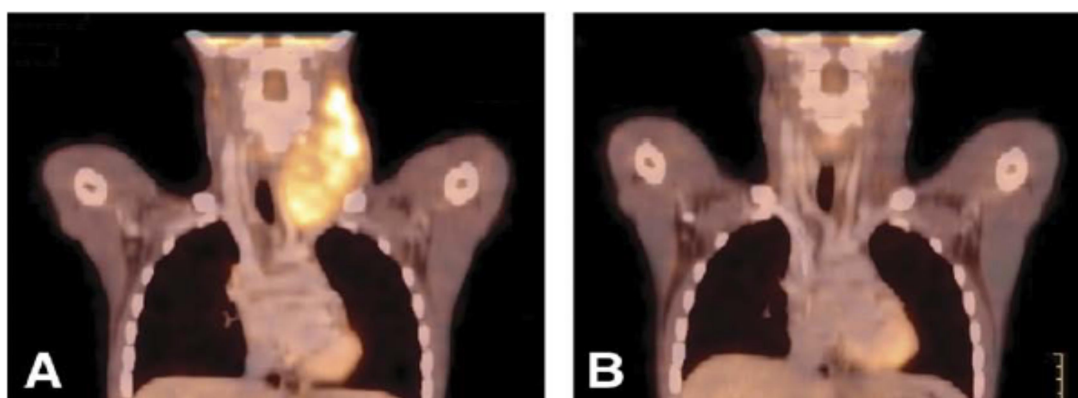


Figura 10 – Imagem de uma tomografia de emissão de positrões com o radionuclídeo ^{18}F -fluordesoxiglucose; A) – Visualização de uma significativa adenopatia unilateral na zona do pescoço; B) – O mesmo doente, após o tratamento, mostra uma significativa diminuição da lesão unilateral do pescoço. Retirado de (5).

3.6 Estadiamento

A classificação de Lugano foi publicada em 2014 e serve de base para as recomendações no que concerne ao estado de extensão e de desenvolvimento da doença antes e após o tratamento. Este sistema de classificação derivou do método de classificação de Ann Arbor, que era universalmente aceite desde 1971. Inicialmente, o principal meio de diagnóstico imagiológico usado era a TC, que tem vindo a ser substituída pela TEP, pelo facto de esta ser mais precisa (Tabela 5 e Figura 11) ((9), (23)).

Tabela 5 – Classificação de Lugano (derivada da classificação de Ann Arbor) para o estadiamento de Linfomas. Adaptado de (9).

Estadio	Descrição
Estadio I	Envolvimento de uma única região ganglionar (cervical, axilar, mediastinal) ou estrutura linfoide, como o baço, timo, ou anel de waldeyer.
Estadio II	Envolvimento de duas ou mais regiões ganglionares ou estruturas linfoides localizadas no mesmo lado do diafragma. O número de regiões anatómicas afetadas deve ser descrito depois da definição do estado (exemplo: II ₂ ou II-2).
Estadio III	Envolvimento de estruturas linfoides ou de regiões ganglionares de ambos os lados do diafragma. Este estágio pode ser subdividido em: III-1, caso o doente apresente envolvimento do baço, ou região ganglionar esplênica, hilar, celíaca, ou portal; III-2, caso o doente apresente envolvimento ganglionar para-aórtico, mesentérico e/ou ilíaco.
Estadio IV	Envolvimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extraganglionares.
Todos os estádios são classificados com as letras “A”, quando não se verifica a presença de sintomas, ou com a letra “B”, quando estão presentes sintomas sistêmicos como, febre inexplicável, suores noturnos, ou perda inexplicável de peso superior a 10% nos 6 meses anteriores ao diagnóstico.	
A designação “E” refere-se ao envolvimento localizado de um único local extraganglionar contíguo ou proximal à região ganglionar.	
A designação “X” refere-se a uma doença volumosa, que corresponde a uma massa com diâmetro igual ou superior a 10 cm ou uma massa com um tamanho igual ou superior a 1/3 do diâmetro intratorácico máximo.	

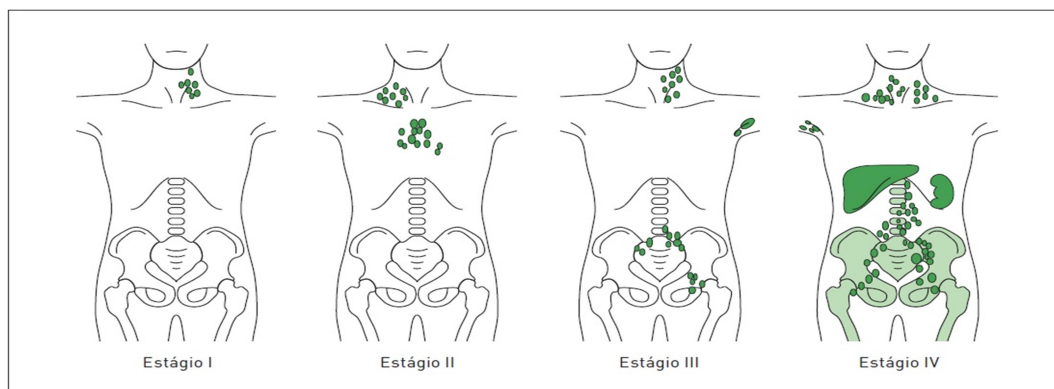


Figura 11 - Classificação de Lugano para o estadiamento de linfomas. Evidência das diferentes regiões afetadas em cada um dos estádios. Adaptado de (6).

3.7 Prognóstico

Para a seleção do tratamento a ser realizado, na população pediátrica, os doentes são divididos em grupos de risco consoante o estadio clínico da doença, a sua distribuição, os sintomas e o tipo. As categorias de risco são segundo a *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC): baixo (prognóstico favorável), risco intermédio (prognóstico desfavorável), e elevado (estadio avançado). Na população adulta, para além do já descrito para a população pediátrica, também são tidos em conta fatores como a idade, o estado anémico e a VSG (tabela 6) ((9), (24)).

Segundo a EORTC são considerados fatores de risco as seguintes condições: 4 ou mais regiões ganglionares afetadas, a presença de massas mediastínicas volumosas, uma VSG superior ou igual a 50 mm/h, sem sintomas B, ou superior ou igual a 30 mm/h com sintomas B e uma idade igual ou superior a 50 anos (10).

Tabela 6 – Níveis de prognóstico segundo a *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Adaptado de (10).

Linfoma de Hodgkin	
Estadio e prognóstico	Características
Risco baixo com prognóstico favorável	Estadio I/II supradiafragmático sem fatores de risco.
Risco intermédio com prognóstico desfavorável	Estadio I/II supradiafragmático com fatores de risco
Risco elevado (avançado)	Estadio III/IV

3.8 Tratamento

O tratamento do LH sofreu grandes avanços e melhoramentos, principalmente a partir da década de 1980. No início desse período a RT era o principal meio terapêutico, com doses de radiação superiores a 35 Gy. Com esta dosagem, notaram-se muitos efeitos secundários tardios nos músculos esqueléticos e tecidos moles, principalmente

nas crianças, afetando o seu crescimento. Face a isto, as doses de RT foram diminuindo, principalmente nesta população, sendo depois feitos programas de administração conjunta com outras modalidades terapêuticas (9).

A quimioterapia (QT) no LH, com agentes terapêuticos combinados, sofreu várias modificações e alterações ao longo do tempo, nomeadamente nas populações pediátricas, face às perturbações de desenvolvimento associadas e aos efeitos secundários específicos na fertilidade e na função cardíaca. Nas populações pediátricas e adultas tem-se tentado minimizar os efeitos secundários de curto e longo prazo e maximizar as taxas de cura. Apesar do sucesso geral da terapêutica nas várias faixas etárias há uma taxa de cura mais baixa na população mais idosa (9).

No último século o LH passou de uma patologia fatal para uma doença com uma taxa de cura de aproximadamente 75%. Atualmente, a maioria dos doentes com LH atingem a cura, contudo, surgem cada vez mais questões relacionadas com a toxicidade e os efeitos adversos dos tratamentos realizados ((10)).

O sucesso inicial da terapêutica do LH foi alcançado com doses de RT de 35 a 45 Gy, em fases iniciais da doença, seguidas da introdução de regimes de QT, constituídos por mostarda nitrogenada (M), vincristina (Vi), procarbazina (P) e prednisolona (Pn) em doentes adultos e em estadios mais avançados. O regime MViPPn foi de seguida substituído pelo regime de QT, composto por adriamicina (A), bleomicina (B), vinblastina (V) e dacarbazina (D) (ABVD) revelando-se este mais efetivo e com um menor risco de indução de leucemias secundárias e de infertilidade (25).

Muitas das diferenças nos protocolos de tratamento, da idade pediátrica para a idade adulta devem-se, principalmente, aos efeitos adversos dos agentes alquilantes, antraciclinas e da radiação, pelo que o tratamento deve ser adaptado à idade do doente em questão, de modo a não potenciar os efeitos secundários (10).

3.8.1 Linfoma de Hodgkin clássico

3.8.1.1 Adulto

3.8.1.1.1 Risco baixo

O risco baixo aplica-se a doentes com estadiamento I ou II da classificação de Lugano e que não apresentam fatores de risco, como foi definido pela EORTC. Foram feitos vários ensaios clínicos para se estabelecer o tratamento mais adequado para este tipo de doentes. Chegou-se à conclusão que o tratamento mais eficaz e com menores efeitos adversos é composto por dois a quatro ciclos de ABVD seguidos de RT de campo envolvido, com uma intensidade de 30 Gy. Este sistema terapêutico combinado resultou de vários estudos que demonstraram que QT combinada com RT tem um resultado terapêutico superior ao da RT isolada ((5), (26)).

Um estudo feito pelo *South West Oncology Group* (SWOG), em que foram comparados o tratamento combinado que consistia em 3 ciclos de A e V com RT de 36-40 Gy, e o tratamento só com RT de 36-40 Gy, comprovou que tanto a taxa de sobrevivência global (SG) (98% vs 96%), como a taxa de sobrevivência livre de progressão (SLP) (94% vs 81%) são superiores quando a terapia é combinada e inferiores quando se utiliza RT de modo isolado ((5), (26), (27)).

O *German Hodgkin Study Group* (GHSg) realizou o ensaio HD10 que comparou a utilização de 4 ciclos de ABVD com diferentes doses de RT 20 Gy e 30 Gy, com a utilização de 2 ciclos de ABVD também com diferentes intensidades de RT 20 Gy e 30 Gy. Este estudo veio provar que em alguns doentes de prognóstico favorável pode-se obter uma SG e uma SLP iguais quando se usa 2 ciclos de QT e 20 Gy de dose de RT e 4 ciclos de QT com 30 Gy de dose de RT, tendo o primeiro regime menor toxicidade quando comparado com o segundo ((28)).

O regime de 6 ciclos de ABVD isolado também pode ser uma possibilidade terapêutica, mas só em situações em que não seja recomendado o uso de RT. A terapia combinada é mais eficaz do que a QT isolada, mas tendo em conta que, em algumas situações, o risco de efeitos adversos associado ao uso da RT é elevado, deve ser

ponderada a sua utilização, principalmente em mulheres com elevado risco de desenvolvimento de cancro da mama ((29)).

3.8.1.1.2 Risco intermédio

Este risco aplica-se a doentes com estadiamento I ou II da classificação de Lugano e que apresentam um ou mais fatores de risco, definidos pela EORTC. Após vários estudos realizados, a terapêutica globalmente aceite consiste na utilização conjunta de 4 ciclos de ABVD com RT de campo envolvido com uma dose de 30 Gy ((18)).

Neste tipo de doentes foram realizados vários estudos para examinar os diferentes tipos de agentes de QT, o número de ciclos e, ainda, a dose e o tipo de radiação a utilizar. Ensaíram-se vários regimes, com diferentes tipos de agentes de QT, uns mais intensos, como o regime terapêutico composto por B, etoposido (E), A, ciclofosfamida (C), Vi, P e Pn (BEACViPPn) mas os resultados não apresentaram grandes diferenças estatísticas quando comparados com o tratamento *standard* e, face à maior toxicidade apresentada por esta terapêutica, não se justifica para este tipo de doentes. Para além disso foram aplicadas terapêuticas com agentes QT menos tóxicos que o ABVD, mas os dados estatísticos também não se mostraram superiores, quer em termos da SG, quer da SLP ((30), (31)).

3.8.1.1.3 Risco elevado

Fazem parte deste grupo de risco doentes com um estadio clínico III ou IV. Nestes estadios mais avançados e de maior risco, a QT combinada é a principal forma de terapêutica, podendo ser utilizadas diversas combinações. A RT, nestes casos, pode ser usada, mas sempre como uma forma de consolidação do tratamento. A terapêutica mais consensual é a utilização de 6 a 8 ciclos de ABVD, sendo esta a primeira linha terapêutica para o LHC em estadios avançados. A SG desta terapêutica é de cerca de 82-90%, mas a SLP é mais baixa (70-85%). Outras terapêuticas intensivas foram testadas, como 6 a 8 ciclos de MViPPn alternado com ABV, que apresentou taxas semelhantes, mas os efeitos adversos revelaram-se mais intensos, destacando-se a toxicidade testicular ou ovárica e leucemias secundárias (18).

Dos regimes de QT alternativos testados surge o BEACViPPn intensificado, como a principal terapêutica alternativa à ABVD. Este esquema constitui uma terapêutica mais intensiva com resultados promissores, sendo a SG de 86-90% e a SLP de 82-85%. Apesar dos resultados muito significativos, os efeitos adversos também foram mais intensos, como uma elevada toxicidade hematológica e infertilidade. Também ocorreu um aumento da incidência de leucemias secundárias, quando comparado com o esquema terapêutico ABVD. Apesar de muito raros, também foram detetados alguns casos de septicemia fatal, aquando da terapêutica com este esquema, que não é recomendado para populações idosas, com mais de 60 anos, devido à sua elevada toxicidade, que torna a sua administração desaconselhada e inapropriada para esta faixa etária. O BEACViPPn intensificado tem sido mais utilizado na Europa, como alternativa ao esquema da AVBD, do que nos Estados Unidos, sendo que aí o esquema de 6-8 ciclos de AVBD é muito consensual ((31),(32)).

Outro esquema terapêutico utilizado é o *Stanford V*, que é composto por uma terapêutica intensiva semanal de A, mecloroetamina, Vi, V, B, E e Pn, acompanhadas de RT de extensão ampla. Apesar dos ensaios clínicos não terem demonstrado vantagens na SG (82%) e na SLP (73%), quando comparado com a terapêutica *standard*, o Stanford V, apresenta algumas vantagens para alguns doentes, tais como uma menor toxicidade pulmonar e o facto de o calendário da terapêutica ser de apenas 12 semanas, por comparação com as 24 e 36 semanas do esquema AVBD. Em casos específicos, esta pode ser a terapêutica seleccionada ((33) (34)).

O uso da RT em estadios avançados é uma questão muito controversa e não consensual. A sua utilização é uma componente essencial em programas como o *Stanford V*, mas a sua utilização noutros protocolos é dúbia. Nos estadios mais avançados da doença mostrou ter uma eficácia maior no caso de, no diagnóstico inicial, ocorrer doença volumosa. Nos restantes casos de LHC em estágio avançado o papel da RT parece limitado e o seu uso não traz benefícios concretos (30).

3.8.1.2. População pediátrica

3.8.1.2.1 Risco baixo

Múltiplos estudos concluíram que a terapia *standard* neste estadio e na população pediátrica é composta por 2 a 4 ciclos de QT com RT na dose de 15 a 25 Gy . A RT deve ser utilizada após a análise da resposta à QT, verificando-se que em 27% dos doentes não há necessidade de RT, face à resposta positiva da QT isolada. Ao contrário dos adultos, nas populações pediátricas, o esquema de QT escolhido varia em função do sexo, de modo a diminuir ao máximo a toxicidade testicular devido ao uso dos agentes alquilantes. Face a isto, surgiram modalidades de QT sem agentes alquilantes, ou com menor quantidade dos mesmos (35).

O esquema terapêutico *standard* para a população feminina é de 2 a 4 ciclos de Vi, Pn, P e A e na população masculina de 2 a 4 ciclos de Vi, E, Pn e A (substituição da procarbazina pelo etoposido) seguidos de RT caso seja necessário. Este esquema mostrou ter uma SG de 97-99% e uma SLP de 94%. Outro esquema alternativo é o de 4 ciclos de QT constituída por V, A, Metotrexato (Mt) e Pn (VAMtPn), seguido de RT de 15 a 25 Gy. A intensidade da RT depende do grau de resposta à QT, se for completa deve-se usar a dose mais baixa, 15 Gy, se for uma resposta parcial, deve-se usar uma dose mais intensa, até 25 Gy. Este esquema mostrou ter uma SLP de 93% e uma SG de 99% ((35), (36), (37)).

3.8.1.2.2 Risco intermédio e elevado

Tal como na população adulta, também na população pediátrica o aumento da intensidade da QT traz melhores resultados terapêuticos. A principal intensificação da terapia consiste na adição de 2 a 4 ciclos do regime terapêutico constituído por C, Vi, Pn e P (CViPnP) ao sistema terapêutico “*standard*” descrito no estadio de risco baixo, mas com uma RT de dosagem mais elevada, de 20 a 35 Gy (35).

3.8.2 Linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico nodular

O LHPLN é raro e muito poucos estudos e dados clínicos estão disponíveis em relação à melhor terapêutica. Quando a doença foi detetada precocemente a RT isolada obteve resultados significativos, SLP a 10 anos foi de 89% e a SG foi de 96%. Em estados mais avançados da doença será necessário adicionar agentes de QT à RT, mas muito poucos estudos foram feitos sobre qual o regime de QT a ser realizado. O regime ABVD é o mais utilizado sendo que, para reduzir os efeitos tóxicos e adversos, regimes constituídos por C, Vi, e Pn (CViPn), têm sido usados e são recomendados em alguns grupos etários ((38),(39)).

O Rituximab é um anticorpo monoclonal anti-CD20, que tem sido estudado em ensaios clínicos de fase 2, de forma isolada, tendo obtido taxas de resposta até 100%, contudo, tem apresentado taxas elevadas de reaparecimento da doença. Apesar de ainda estar em fase de estudo o seu uso isolado, ou em conjunto com QT, é uma forte possibilidade terapêutica (40).

3.8.3 Monitorização pós-tratamento

Os doentes com LH são avaliados no momento inicial do diagnóstico da doença, em que é importante determinar o estadió em que esta se encontra e que permite estabelecer a base do tratamento. Depois, os doentes devem ser reavaliados em intervalos regulares, durante e após a terapêutica, para acompanhar a resposta e detetar o mais precocemente possível o ressurgimento da doença (18).

Durante o tratamento deve ser feito o acompanhamento do historial clínico do doente, exames físicos e análises laboratoriais e imagiológicas. Em relação ao historial clínico, devemos ter atenção à presença ou ausência de sintomas B e à toxicidade relacionada com o tratamento. No exame físico deve-se acompanhar a redução do tamanho das linfadenopatias e a continuação da ausência de envolvimento dos tecidos circundantes anteriormente não afetados. As análises laboratoriais devem ser

realizadas no seguimento de qualquer ciclo de QT, incluindo testes da função hepática e contagens leucocitárias e eritrocitárias (18).

As técnicas de imagiologia são pontos fundamentais no acompanhamento da doença, bem como no seu diagnóstico prévio. A TEP e a TC são as principais técnicas imagiológicas de acompanhamento da doença. Ambas fornecem as informações necessárias para o prognóstico e definição dos protocolos de tratamento. Vários estudos continuam a ser desenvolvidos no sentido de analisar a capacidade preditiva da TEP/TC na determinação do uso da RT e na alteração ou manutenção dos ciclos de QT (41).

Alguns autores defendem a utilização da TEP após dois ciclos de QT, de modo a determinar o prognóstico da doença. Caso a TEP se apresente negativa, após estes dois ciclos, o prognóstico considera-se muito favorável. O contrário evidencia um diagnóstico menos favorável, mas permite definir a continuação da terapêutica, quer seja através da manutenção ou aumento dos ciclos de QT, ou recurso a RT. Estes estudos necessitam de mais confirmações, mas tem sido cada vez mais equacionada esta probabilidade do uso da TEP como meio decisor de terapêutica, diagnóstico e uso ou não da RT (41).

Em termos de respostas ao tratamento, estas foram estabelecidas pelo *International Working Group* (IWG), que definiu as categorias base de resposta ao tratamento dos linfomas. Estas categorias estão apresentadas na tabela 7 e têm por base os exames de TEP, os exames físicos e as biópsias medulares, se necessário (11).

Após a realização do protocolo de tratamento predefinido deve-se fazer uma monitorização apertada do doente. Deve ser documentado todo o historial clínico, os exames físicos e, ainda, os testes laboratoriais, dos quais se destacam a contagem dos elementos figurados do sangue (principalmente leucócitos e eritrócitos), a VSG e, ainda, o perfil bioquímico, bem como exames imagiológicos. Um mês após o término da QT devem ser realizados os exames imagiológicos (TEP/TC) e estes devem ser repetidos de 6 em 6 meses ou de ano a ano, durante os primeiros 5 anos após o final do tratamento. Caso o doente tenha realizado RT os exames imagiológicos devem ser

realizados 3 a 6 meses após a mesma. As avaliações laboratoriais, clínicas e físicas devem ser efetuadas a cada 2 a 4 meses após o final da terapêutica, durante os primeiros 2 anos, passando depois a ser de 6 em 6 meses durante um período de 3 anos e, por fim, é feita uma monitorização anual (42).

Tabela 7 - Categorias de resposta às terapêuticas no linfoma de Hodgkin, segundo o *International Working Group* (IWG). Adaptado de (11).

Remissão completa	Sem evidência da doença ou sintomas relacionados com a mesma. Os exames imagiológicos feitos por tomografia de emissão de positrões têm de ser negativos. O fígado e o baço não podem ser palpáveis nem apresentarem nódulos. A biópsia medular ou tecidular deve ser feita, caso tenha sido positiva aquando do diagnóstico, sendo que não deve conter alterações no infiltrado.
Remissão parcial	Redução de pelo menos 50% do tamanho da soma dos diâmetros, até seis, das maiores massas presentes. Não deve haver qualquer aumento de tamanho de outros nódulos, fígado, ou baço, nem nenhuma área nova deve estar envolvida. Nódulos esplénicos ou hepáticos devem diminuir o seu diâmetro em, pelo menos, 50%.
Doença estável	Quando a resposta ao tratamento não cumpriu os critérios descritos para a remissão parcial ou a remissão completa e sem haver progressão da doença. Novas áreas não devem estar envolvidas.
Doença progressiva ou refratária após remissão completa	Quando uma das três situações está presente: I) surge uma nova lesão, com pelo menos 1,5 cm ou mais de diâmetro; II) Há um aumento de 50% ou mais de diâmetro de um nódulo previamente identificado com diâmetro superior a 1 cm; III) Há um aumento de, pelo menos 50%, na soma dos diâmetros de um gânglio.

Para além do despiste de novas manifestações do LH, deve-se ter em atenção os efeitos adversos e secundários a curto e longo prazo, bem como a possibilidade de surgimento de neoplasias secundárias (43).

3.8.4 Tratamento da doença refratária e recidivante

A doença refratária refere-se aos doentes que não alcançam a remissão completa após a terapia inicialmente realizada. Aproximadamente, 10% dos doentes com prognóstico favorável e 20-30% dos doentes com prognóstico de doença em estadio avançado apresentam doença refratária após a terapia inicial. A doença recidivante, consiste no ressurgimento da doença após a sua remissão e é mais comum ocorrer nos primeiros 3 anos após o tratamento (10).

A principal estratégia terapêutica para o tratamento da doença refratária e recidivante consiste em QT intensiva, que pode incluir fármacos diferentes dos utilizados primeiramente, ou os mesmos, mas em doses maiores, aos quais se junta um transplante autólogo de células estaminais ((44), (45)).

Poucos estudos foram ainda realizados quanto ao número de ciclos que se deve usar na terapêutica da doença refratária. Idealmente, devem-se usar agentes de QT diferentes dos que foram utilizados inicialmente e estes devem apresentar um menor grau de toxicidade, principalmente ao nível hematopoiético. As principais alternativas terapêuticas consistirem no uso de compostos como a dexametasona (Dexa), citarabina (Cit) e cisplatina (Cis) que apresentaram respostas em 60 a 80% dos doentes (46).

No tratamento da doença refratária e recidivante continuam a ser testados e utilizados novos agentes terapêuticos. Destaca-se o uso de anticorpos monoclonais como o brentuximab vedotin ou o rituximab, que têm apresentado boas taxas de resposta, sendo a sua utilização cada vez mais uma hipótese a ser considerada (47).

3.8.5 Novas terapêuticas

Com o intuito de desenvolver terapias com uma maior eficácia e menores efeitos secundários, encontram-se em desenvolvimento vários agentes terapêuticos novos sendo que alguns deles estão a ser utilizados. Dos novos agentes em estudo destacam-se os imunomoduladores, vários anticorpos monoclonais, como o brentuximab vedotin e o rituximab e, ainda, o nivolumab e o pembrolizumab que

são inibidores dos recetores da *protein death-1* (PD-1), que se encontra largamente expressa nas CHRS e que têm influência na patologia do LH ((10), (48)).

3.8.5.1 Rituximab

O rituximab é um anticorpo monoclonal anti-CD20 que tem sido estudado e usado como terapêutica alternativa para o LHPLN, principalmente na doença recidivante ou refratária. Apesar das indicações terapêuticas do uso do rituximab serem em LNH difuso de grandes células B, ou linfomas foliculares e leucemias linfocíticas crónicas o seu uso como terapia alternativa do LHPLN tem obtido boas taxas de resposta. Nos ensaios clínicos de fase II realizados com o rituximab em doentes com LHPLN, após a terapia inicial, obtiveram-se taxas de resposta superiores a 57% e com uma remissão completa de 41 a 54%. O rituximab, em monoterapia, tem-se mostrado eficaz apenas no LHPLN porque os LP apresentam o antigénio epitelial CD20, ao contrário das CHRS do LHC, permitindo assim a ligação ao anticorpo e a eliminação da célula tumoral (40).

3.8.5.2 Brentuximab vedotin

O Brentuximab vedotin é um anticorpo monoclonal anti-CD30 conjugado com o agente citotóxico auristatin E, através de uma enzima de ligação. O anticorpo monoclonal é usado como um veículo, permitindo a cedência do agente citotóxico às células tumorais. O auristatin é um agente antimitótico, que inibe a multiplicação tumoral clonal, impedindo a polimerização da tubulina, inibindo assim a formação dos microtúbulos. Após a ligação do anticorpo ao CD30 este é internalizado por endocitose, depois transportado para os lisossomas onde é clivada a ligação enzimática libertando o agente anti-micrótubulos, que vai impedir a multiplicação das células tumorais (49).

Nos ensaios clínicos de fase I usando o brentuximab vedotin em doentes com LH CD30 positivos e com doença refratária ou recidivante obtiveram-se resultados com uma resposta ao linfoma muito positiva. Este fármaco foi autorizado pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento do LH, face aos bons resultados obtidos também nos ensaios clínicos de fase II. O tratamento com brentuximab vedotin

originou taxas de resposta positiva na ordem dos 85% e uma remissão completa em 35% dos doentes que apresentavam LH com doença refratária ou recidivante. A análise a longo termo destes doentes demonstrou que os que atingiam a remissão completa mantinham-na de uma forma geral, contudo, os que obtiveram apenas respostas parciais, mostraram progressão da patologia 3 a 4 meses após o término do tratamento com brentuximab vedotin. Os estudos demonstraram que as resistências são raras, mas podem ser adquiridas através da supressão da expressão do CD30 nas células tumorais ou outros mecanismos de resistência ao auristatin. O mecanismo do surgimento destas resistências ainda não foi bem esclarecido. ((49), (50), (51)).

De um modo geral, a administração do brentuximab vedotin no LH é bem tolerada e segura, sendo os efeitos secundários mais comuns a neutropenia (em 30-40% dos doentes) e neuropatias periféricas em cerca de 40% dos casos. A administração deve ser feita em ciclos de três em três semanas, na dosagem de 1,8 mg/kg através de infusão intravenosa. Deve-se fazer a monitorização dos efeitos secundários e reduzir a dose para 1,2 mg/kg em casos de neuropatias mais acentuadas. Após o tratamento, 51% dos doentes mostrou uma remissão completa, 31% apresentou melhorias parciais e em 20% dos doentes não foram demonstradas quaisquer evidências de melhoria. O uso do brentuximab vedotin como opção de primeira linha, em conjunto com QT, tem sido alvo de vários ensaios clínicos e apesar de alguns resultados promissores, com elevadas taxas de resposta e até de remissão completa, estes apresentaram sempre efeitos adversos exacerbados, ou doença recidivante nos primeiros meses a anos após o cessar da terapia. Como tal, o uso do BV está ainda em avaliação, fruto dos efeitos adversos registados, principalmente nas populações geriátricas ((49), (50), (51)).

3.8.6 Efeitos adversos e toxicidade terapêutica

A SG a mais de 5 anos do LH é de 85%, sendo que esta é maior em populações mais jovens. Após um período de 10 a 15 anos depois do tratamento, a principal causa de morte passa a ser os efeitos adversos a longo prazo, afetando não só a sobrevivência dos doentes, mas também a sua qualidade de vida. Por isso, torna-se essencial fazer uma monitorização apertada, após o tratamento, de modo a fazer a deteção de efeitos

adversos de longo termo o mais precocemente possível. Nas populações pediátricas os tratamentos têm diversos efeitos no crescimento e desenvolvimento dos órgãos, questão que não se coloca nas populações adultas. Por exemplo, o uso de doses muito intensas de radiação na população pediátrica, origina hipoplasia nos tecidos moles e nos ossos, levando a um encurtamento espinal e clavicular e ao subdesenvolvimento de tecidos em torno do pescoço. Estes efeitos não se manifestaram aquando do uso de doses mais baixas de radiação, na ordem dos 20 Gy (52).

A adriamicina apresenta efeitos adversos cardiotóxicos tanto nos adultos como nos jovens. Nos adultos, doses altas podem levar à insuficiência cardíaca durante, ou pouco tempo após o tratamento. Nas crianças, doses muito mais baixas estão associadas ao subdesenvolvimento do miocárdio, podendo ter manifestações sintomáticas apenas muitos anos mais tarde. Para um menor risco de lesões cardíacas na população pediátrica podem usar-se doses mais baixas, seguidas de RT (53).

Após o tratamento do LH existe um risco aumentado do aparecimento de neoplasias secundárias, principalmente de tumores sólidos. Este risco é mais acentuado nas populações jovens, em especial nas adolescentes do sexo feminino que recebem doses altas de RT, sendo a neoplasia secundária mais comum o cancro da mama (54).

Outro efeito secundário a ter especial atenção é a preservação da fertilidade, principalmente na população pediátrica. O uso de regimes terapêuticos que incluem agentes alquilantes (como a ciclofosfamida e a procarbazina) não devem ser usados no tratamento das populações pediátricas, de modo a evitar a infertilidade, uma vez que após o tratamento muitos homens apresentam azoospermia. Apesar de alguns agentes como o ABVD causarem azoospermia, esta é reversível, ao contrário de outras terapêuticas, como o BEACViPPn, que podem levar à infertilidade permanente. Nas mulheres existe um risco de infertilidade por falência ovárica ou o surgimento da menopausa mais precocemente (5).

Outros efeitos a que se deve dar especial atenção são a toxicidade pulmonar, associada ao uso da bleomicina e, ainda, as disfunções tiroideias. Doentes pediátricos sobreviventes do LH têm um risco aumentado de desenvolver hipotireoidismo ou

neoplasias da tiróide, principalmente quando o tratamento envolveu algum tipo de RT na zona do pescoço (55).

4 Discussão

Para o diagnóstico do LH é necessária a realização de uma biópsia do nódulo ou gânglio linfático, de modo a identificar as células tumorais. No caso do LHC o diagnóstico fica confirmado pela presença das CHRS, enquanto no LHPLN será necessário a presenças dos LP. Através das diferenças histológicas e imunofenotípicas é depois possível distinguir os diferentes tipos e subtipos de LH. Para uma deteção mais precoce é importante estar atento à sintomatologia característica do LH, tal como a presença de linfadenopatias e de sintomas B. Meios complementares de diagnóstico de imagiologia são muitas vezes a base para a deteção do local da linfadenopatia, sendo que este processo é muito importante para a definição do grau de estadiamento, que é feito através da classificação de Lugano, baseada na classificação de Ann Arbor (8).

Após o diagnóstico e a definição do grau de estadiamento, passa a ser fulcral definir o prognóstico, através da avaliação do risco, para se dar início à terapêutica. Antes de iniciar a terapêutica vários parâmetros analíticos e bioquímicos têm de ser medidos, entre os quais a contagem dos elementos figurados do sangue (principalmente leucócitos e eritrócitos), a VSG, a proteína C-reativa, a lactato desidrogenase, as enzimas hepáticas e a albumina. Em seguida o doente tem que ser alocado a uma categoria de risco (baixo, intermédio ou elevado) e, em virtude deste, a terapêutica é definida. Caso se trate de um doente com mais de 60 anos, também se devem fazer medições das funções cardíaca e pulmonar. Em doentes em idade fértil é importante explicar que a QT e a RT abdominal podem levar à infertilidade, pelo que é fulcral um aconselhamento médico familiar e considerar a colheita de sémen, ou a criopreservação de tecido ovárico, antes do início da terapêutica ((8), (24)).

A terapêutica clássica para o tratamento do LHC em doentes de baixo risco consiste em 2 a 3 ciclos de ABVD, seguido de RT (20 Gy). Com o desenvolvimento de novas técnicas imagiológicas, em especial a TEP, esta técnica passou a ser incluída no protocolo de tratamento, como tal, após a realização dos 2 primeiros ciclos de ABVD realiza-se um scan com a TEP. Em virtude do resultado define-se a continuação da terapêutica, isto é, se for TEP-positivo, realizam-se 2 ciclos de BEACViPPn intensificado seguido de RT (30 Gy), caso a TEP dê negativa procede-se à continuação *standard* do tratamento fazendo mais um ciclo de ABVD e RT (20 Gy) (18).

O tratamento da doença de risco intermédio consiste em 4 ciclos de ABVD, seguidos de RT de campo envolvido, com uma dosagem de 30 Gy. Em vez dos 4 ciclos de ABVD é comum realizar 2 ciclos de ABVD seguidos de 2 ciclos de BEACViPPn intensificado. Tal como no estado de baixo risco, também no risco intermédio é utilizada a TEP após os dois primeiros ciclos de ABVD. Com um resultado TEP-positivo realizam-se 2 ciclos de BEACViPPn intensificado seguidos de RT de campo envolvido com 30 Gy de intensidade. No caso de ser TEP-negativo os 2 ciclos de BEACViPPn intensificado são substituídos por 2 ciclos de ABVD ((18), (56))

O tratamento da doença de risco elevado é mais complexo, sendo este principalmente constituído por QT intensiva. O tratamento *standard* é composto por 4 a 6 ciclos de BEACViPPn intensificado ou 6 ciclos de ABVD. Nestes estados mais avançados a RT é, principalmente, de consolidação sendo só utilizada quando, após a QT, ainda existe doença residual. Após 2 ciclos iniciais de BEACViPPn intensificado ou de 2 ciclos de ABVD é realizada a TEP. Se o resultado da TEP, após os 2 ciclos de ABVD, for negativo realizam-se 4 ciclos de ABVD e depois realiza-se novo exame por TEP sendo que, se este se mantiver negativo o doente deve ser monitorizado, caso seja positivo pode-se então fazer RT de consolidação. Se o resultado inicial for positivo então fazem-se 4 ciclos de BEACViPPn intensificado ou 4 ciclos de ABVD e depois realiza-se uma nova TEP, se for positiva deve ser equacionada a hipótese de realizar RT. Se o tratamento inicial é de 2 ciclos de BEACViPPn intensificado, após a TEP, se esta for positiva devem ser realizados mais 4 ciclos, se for negativa podem fazer-se apenas mais 2. Após a realização da segunda TEP em caso de positiva deve ser

utilizada a RT, caso seja negativa o doente entra em monitorização pós-tratamento (18, (57)).

Na população mais idosa, principalmente com mais de 60 anos, o uso da bleomicina deve ser descontinuado após os dois primeiros ciclos iniciais, face à toxicidade pulmonar induzida. Uma terapia alternativa muito promissora, consiste na terapêutica ABVD mas com a substituição da bleomicina pelo brentuximab vedotin. Este novo sistema terapêutico obteve boas taxas de resposta, contudo os efeitos adversos aumentaram, principalmente com o surgimento de neuropatias periféricas e de um aumento da toxicidade hematológica (56).

No tratamento da doença refratária ou recidivante novos agentes terapêuticos têm sido desenvolvidos e utilizados com elevado grau de eficácia. Um dos fármacos mais utilizados como consolidação neste tipo de doença é o brentuximab vedotin. Este anticorpo monoclonal conjugado anti-CD30 obteve boas taxas de resposta. Neste momento o brentuximab vedotin é utilizado como terapêutica alternativa nestas situações, ou após o tratamento primário com QT intensiva seguida do transplante autólogo de células estaminais (40, 49).

Os anticorpos que têm como alvo a PD-1 representam uma nova opção terapêutica para o tratamento da doença refratária ou recidivante. Os testes com o nivolumab ou o pembroluzimab (anticorpos anti PD-1) obtiveram altas taxas de resposta e de remissão completa ((40), (49)).

O tratamento do LHPLN é semelhante ao do LHC tendo, geralmente, melhor prognóstico. As diferenças principais estão no facto dos LP serem maioritariamente CD20 positivos e CD30 negativos. Isto implica que fármacos como o brentuximab vedotin não possam ser considerados como opção terapêutica para estes casos de LH. No entanto fármacos anti-CD20, como é o caso do rituximab, mostraram um aumento da eficácia terapêutica e são geralmente bem tolerados (18).

Após o tratamento do LH, a monitorização é fundamental para o controlo da doença. O objetivo da monitorização passa por detetar precocemente indícios de ressurgimento do LH e, ainda, de acompanhar o aparecimento de efeitos adversos da

terapêutica a longo prazo. Fazem parte do processo de monitorização o acompanhamento do historial clínico do doente, o exame físico periódico e, ainda, a realização de testes laboratoriais e imagiológicos. Este processo de monitorização deve ser mais intenso numa fase inicial e após o tratamento e ir diminuindo a sua periodicidade ao longo do tempo (57).

5 Conclusões

O LH é uma doença neoplásica rara sendo que a sua incidência em Portugal é de cerca de 1% do total dos novos casos de cancro. O LH subdivide-se em duas entidades principais, o LHC que corresponde a 95% de todos os casos de LH e ainda o LHPLN que corresponde aos restantes 5% dos casos. A sua distribuição etária tem dois picos principais um na faixa etária dos jovens/adultos, entre os 15-35 anos, e outro após os 50 anos. A incidência é ligeiramente superior nos indivíduos do sexo masculino.

O LHC subdivide-se em 4 subtipos sendo eles o de esclerose nodular com uma incidência de 70% dos casos de LHC nos países desenvolvidos, o de celularidade mista, que corresponde a 25% dos casos, o rico em linfócitos (5%) e o de depleção linfocitária, extremamente raro e com uma incidência inferior a 1%. Todos estes subtipos apresentam CHRS, que são as principais células tumorais do LHC e o meio definitivo de diagnóstico. No caso do LHPLN os LP são as células neoplásicas e é a sua presença que define o diagnóstico. Em todos os casos, o número de células tumorais é muito diminuído, estando elas distribuídas num fundo de células inflamatórias e acessórias.

Os principais fatores de risco de desenvolvimento do LH parecem estar associados à infeção pelo VEB, a outras infeções virais, a doenças autoimunes e ainda a fatores genéticos e hereditários.

A etiologia e patogénese do LH são bastante complexas envolvendo diferentes mecanismos de fuga à apoptose e outros envolvidos na proliferação celular, que levam à transformação de células B do centro germinativo ou pós-centro germinativo nas células neoplásicas do LH. Dos mecanismos de reprogramação e alteração da

expressão gênica e celular que levam à fuga à apoptose e à proliferação e sobrevivência celular destaca-se o aumento da expressão de fatores de transcrição da família NFkB e da família das JAK-STAT. Para a sobrevivência das células malignas também é muito importante a relação com as células inflamatórias e acessórias do microambiente em redor, que é mediada sobretudo através do aumento da expressão de citocinas.

Para o diagnóstico do LH o ponto-chave é a identificação histológica das CHRS no caso do LHC e dos LP no caso do LHPLN. Para além disso, o recurso a meios complementares de diagnóstico imagiológico e imunofenotípico e, ainda, a sintomatologia típica, permitem-nos confirmar o diagnóstico e também identificar o tipo e subtipo de LH, bem como avaliar o seu grau de estadiamento. Dos sintomas do LH destacam-se a presença de linfadenopatias e dos sintomas B.

Depois do diagnóstico e estadiamento é importante definir o prognóstico e os fatores de risco da doença. Esta definição do prognóstico é a base da definição do protocolo terapêutico a seguir. A terapêutica standard é constituída por uma terapia combinada de QT e RT. O regime de QT de primeira linha é o ABVD sendo que, para tratamentos mais intensos e com prognóstico menos favorável, pode ser usado o regime BEACViPPn intensivo. Para o tratamento da doença refratária ou recidivante muitos novos fármacos, tais como os anticorpos monoclonais conjugados, têm vindo a ser desenvolvidos, mostrando boas taxas de resposta. Após o tratamento, a monitorização tem um papel vital para assegurar a remissão completa da doença e controlar o surgimento de efeitos adversos.

6 Perspetivas futuras

O LH passou de uma doença praticamente mortal para uma doença com prognóstico favorável em 80% dos novos casos. Apesar desta mudança drástica de paradigma, durante muitos anos a terapêutica do LH manteve-se inalterada sendo que na doença refratária as alternativas terapêuticas eram muito limitadas. Nas últimas duas décadas têm vindo a surgir diferentes fármacos e alternativas principalmente através do

surgimento dos anticorpos monoclonais. Destes anticorpos monoclonais conjugados, destacam-se principalmente os anti-CD30 (brentuximab vedotin), o anti-CD20 (como o rituximab) e ainda os inibidores dos recetores da PD-1 (nivolumab e pembrolizumab), que vieram melhorar muito a eficácia do tratamento. Os passos futuros passam por continuar a desenvolver agentes farmacológicos do género e ainda começar a utilizá-los em conjunto com a QT e a RT clássica, face aos dados obtidos a partir dos ensaios clínicos desenvolvidos.

Em relação ao desenvolvimento e etiologia do LH, existem ainda algumas questões inexplicadas. Desde logo relacionadas com a identificação concreta da componente genética e hereditária associada ao desenvolvimento da neoplasia. Estudos exaustivos do genoma de populações de risco identificaram algumas regiões genómicas e polimorfismos que parecem estar relacionados com o desenvolvimento do LH, mas mais ensaios e informações serão necessários para a melhor compreensão e influência destes fatores na etiologia da doença.

Com o surgimento desta nova geração de fármacos e a contínua identificação de novos marcadores e alvos celulares, estamos numa época promissora para a terapêutica do LH. Com este desenvolvimento constante é possível que, nos próximos anos, surjam ainda mais novos agentes terapêuticos com melhor eficácia, segurança e menor toxicidade que venham a revolucionar o tratamento do LH.

7 Referências Bibliográficas

1. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin Lymphoma : an Update on Its Biology With. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9(3):206–16.
2. Globocan Observatory W. Globocan 2018 - Portugal. Int Agency Res Cancer. 2019;270:2018–9.
3. Schnitzer B. Hodgkin Lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. 2009;23(4):747–68.
4. Eberle FC, Mani H, Jaffe ES. Histopathology of Hodgkin’s lymphoma. Cancer J. 2009;15(2):129–37.
5. Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin Lymphoma Across the Age Spectrum: Epidemiology, Therapy, and Late Effects. Semin Radiat Oncol. 2010;20(1):30–44.
6. Munakata W, Terauchi T, Maruyama D, Nagai H. Revised staging system for malignant lymphoma based on the Lugano classification. Jpn J Clin Oncol. 2019;49(10):895–900.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. the updated WHO classification of hematological malignancies: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. blood J. 2016;127(20):453–62.
8. Connors JM. Clinical manifestations and natural history of Hodgkin’s lymphoma. Cancer J. 2009;15(2):124–8.
9. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059–67.
10. Townsend W, Linch D. Hodgkin’s lymphoma in adults. Lancet [Internet]. 2012;380(9844):836–47.
11. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol.

- 2007;25(5):579–86.
12. Perlberg V, Puybasset L, Tollard E, Lehericy S, Benali H, Galanaud D. Hodgkin lymphoma. *J Furth High Educ.* 2010;58(1).
 13. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood.* 2006;107(1):265–76.
 14. Soldateli G. Gustavo Soldateli linfoma de Hodgkin na criança e no adolescente : análise em um centro de referência estadual linfoma de Hodgkin na criança e no adolescente : análise em um centro de referência estadual Coordenador do Curso : Prof . Mestre Carlos Eduardo. 2012;
 15. Caporaso NE, Goldin LR, Anderson WF, Landgren O. Current insight on trends, causes, and mechanisms of Hodgkin’s lymphoma. *Cancer J.* 2009;15(2):117–23.
 16. Rooney N, Foster L, Byers R. Nodal B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma: current WHO classification and differential diagnostic dilemmas. *Diagnostic Histopathol.* 2010;16(2):54–68.
 17. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müeller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the international conference on malignant lymphomas imaging working group. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3048–58.
 18. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(May):iv19–29.
 19. Hossfeld DK. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Ann Oncol.* 2002;13(3):490.
 20. Fan Z, Natkunam Y, Bair E, Tibshirani R, Warnke RA. Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(10):1346–56.
 21. Stein H, Marafioti T, Foss HD, Laumen H, Hummel M, Anagnostopoulos I, et

- al. Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood*. 2001;97(2):496–501.
22. Stein H, Hansmann ML, Lennert K, Brandtzaeg P, Gatter KC, Mason DY. Reed-Sternberg and Hodgkin cells in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease of nodular subtype contain J chain. *Am J Clin Pathol*. 1986;8(3):292–7.
 23. Abdel Razek AAK, Shamaa S, Lattif MA, Yousef HH. Inter-observer agreement of whole-body computed tomography in staging and response assessment in lymphoma: The Lugano classification. *Polish J Radiol*. 2017;82:441–7.
 24. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. International prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Altered utility in the modern era. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):3383–8.
 25. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an Intergroup trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(4):607–14.
 26. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: Final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3495–502.
 27. Thomas J, Fermé C, Noordijk EM, Morschhauser F, Girinsky T, Gaillard I, et al. Comparison of 36 Gy, 20 Gy, or No Radiation Therapy After 6 Cycles of EBVP Chemotherapy and Complete Remission in Early-Stage Hodgkin Lymphoma Without Risk Factors: Results of the EORT-GELA H9-F Intergroup Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(5):1133–45.
 28. Diehl V, Fuchs M. Early, intermediate and advanced Hodgkin's lymphoma: Modern treatment strategies. *Ann Oncol*. 2007;18(SUPPL. 9):71–9.
 29. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al.

- Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363(7):640–52.
30. Connors JM. ABVD, the Stanford V regimen, and BEACOPP for Hodgkin's lymphoma: What should an oncologist do? *Clin Lymphoma* [Internet]. 2005;6(1):50–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.3816/CLM.2005.n.028>
 31. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, Brice P, Khaled H, Casasnovas O, et al. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , high-risk Hodgkin lymphoma: First results of the phase III EORTC 20012 intergroup trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(17):2028–36.
 32. Mounier N, Brice P, Bologna S, Briere J, Gaillard I, Heczko M, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles ≥ 4 baseline): Final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1622–8.
 33. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Randomized phase III trial of abvd versus stanford v with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage hodgkin lymphoma: An intergroup study coordinated by the eastern cooperative oncology group (E2496). *J Clin Oncol*. 2013;31(6):684–91.
 34. Abuzetun JY, Loberiza F, Vose J, Bierman P, Greg Bociek R, Enke C, et al. The Stanford V regimen is effective in patients with good risk Hodgkin lymphoma but radiotherapy is a necessary component. *Br J Haematol*. 2009;144(4):531–7.
 35. Hodgson DC, Hudson MM, Constone LS. Pediatric Hodgkin Lymphoma: Maximizing Efficacy and Minimizing Toxicity. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17(3):230–42.
 36. Dörffel W, Lüders H, Rühl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: Analysis and outlook. *Klin Padiatr*. 2003;215(3):139–45.
 37. Tebbi CK, Mendenhall N, London WB, Williams JL, De Alarcon PA,

- Chauvenet AR. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(2):198–202.
38. Chen RC, Chin MS, Ng AK, Feng Y, Neuberg D, Silver B, et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: Patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):136–41.
 39. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, Von Tresckow B, Böll B, Behringer K, et al. Long-term course of patients with stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2857–62.
 40. Galán L, Sánchez AC, Cantos B, Provencio M. Rituximab monotherapy in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *Clin Transl Oncol*. 2010;12(5):384–6.
 41. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2015;170(3):356–66.
 42. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2017;15(5):608–38.
 43. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. Hodgkin lymphoma, version 2.2012: Featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2012;10(5):589–97.
 44. Greaves P, Wilson A, Matthews J, Brown DLP, Auer R, Montoto S, et al. Early relapse and refractory disease remain risk factors in the anthracycline and autologous transplant era for patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: A single centre intention-to-treat analysis. *Br J Haematol*. 2012;157(2):201–4.
 45. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-

- ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea . *Haematologica*. 2012;97(2):310–7.
46. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: An effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002;13(10):1628–35.
 47. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065–71.
 48. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1283–94.
 49. Viviani S, Guidetti A. Ac ce pt us cr t. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;0(0):1.
 50. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331–44.
 51. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853–62.
 52. Favier O, Heutte N, Stamatoullas-Bastard A, Carde P, Van'T Veer MB, Aleman BMP, et al. Survival after hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2009;115(8):1680–91.
 53. Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: Focus on late effects. *Hematology*. 2014;2014(1):488–94.
 54. Schaapveld M, Aleman BMP, Van Eggermond AM, Janus CPM, Krol ADG, Van Der Maazen RWM, et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment

- for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2499–511.
55. Raemaekers J, Kluin-Nelemans H, Teodorovic I, Meerwaldt C, Noordijk E, Thomas J, et al. The achievements of the EORTC Lymphoma Group. *Eur J Cancer*. 2002;38(SUPPL. 4):107–13.
 56. Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22(SUPPL. 6):55–8.
 57. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(May):iii70–5.