

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Avanços terapêuticos na abordagem do Linfoma de Hodgkin

Tiago André Bastos Ferreira

Monografia orientada pelo
Professor Doutor Bruno Miguel Nogueira Sepodes, Professor Catedrático

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Avanços terapêuticos na abordagem do Linfoma de Hodgkin

Tiago André Bastos Ferreira

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo
Professor Doutor Bruno Miguel Nogueira Sepodes, Professor Catedrático

2023

Declaração de Integridade

Eu, Tiago André Bastos Ferreira, que abaixo assino, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, e que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assim assumo na íntegra as responsabilidades da autoria.

Assinatura

Resumo

O Linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia hematolinfoide rara que constitui cerca de 0,2% dos novos casos de cancros a nível mundial, sendo mais comum nos jovens adultos entre os 20-34 anos, representando a doença oncológica mais recorrente nesta faixa etária.

A patologia divide-se em dois grupos, o Linfoma de Hodgkin Clássico (LHC), que se encontra subdividido em quatro histologias e o Linfoma de Hodgkin Nodular de Predomínio Linfocitário (LHNPL), correspondendo a cerca de 90% e 10% dos casos reportados, respetivamente. Estas duas apresentações da doença distinguem-se pela presença de células características de cada uma, como as células de Reed-Sternberg no LHC, e as células predominantemente linfocíticas no LHNPL.

O diagnóstico patológico do LH é realizado, preferencialmente, através da biópsia excisional e avaliação imunohistoquímica. O correto diagnóstico, estadiamento baseado na classificação de Ann Arbor e avaliação de fatores de risco são fundamentais para a escolha de um tratamento correto.

Atualmente, a tomografia por emissão de positrões com tomografia computadorizada é a técnica imagiológica (PET/CT) mais importante na avaliação da doença. Este exame complementar permite avaliar a resposta à terapêutica através de um re-estadiamento. Mediante esta abordagem permite-se realizar uma terapêutica personalizada e dirigida à resposta dos doentes.

A terapêutica do LH recorre maioritariamente ao regime combinado de radioterapia e quimioterapia, destacando-se os protocolos ABVD e BEACOPPesc. Com uma abordagem mediada pela resposta ao tratamento com a utilização da PET/CT, o LH é atualmente uma das doenças oncológicas com maiores taxas de sucesso, apresentando como o seu objetivo terapêutico final a cura da doença.

No entanto, apesar da terapêutica clássica combinada apresentar ótimos resultados, 10% a 30% dos doentes apresentam recidiva ou são refratários ao tratamento. Existe assim uma necessidade de estender o arsenal terapêutico de modo a dar resposta a estes doentes.

Surgem assim as novas abordagens terapêuticas, não só no âmbito de novos fármacos, mas também na otimização das terapêuticas já existentes e em combinação com estas novas alternativas terapêuticas. Destacam-se assim as abordagens maioritariamente pertencentes à terapêutica dirigida como conjugados anticorpo-fármaco, inibidores dos checkpoints imunitários, inibidores das vias de sinalização oncogénicas e imunomoduladores, já implementadas na prática clínica.

Palavras-chave: Linfoma de Hodgkin, quimioterapia, terapêutica dirigida, PET/CT

Abstract

Hodgkin's Lymphoma (HL) is a rare hematolymphoid neoplasm that accounts for approximately 0.2% of new cancer cases worldwide, being more common in young adults between the ages of 20-34 years. It represents the most recurring oncological disease in this age group.

The pathology is divided into two groups: Classic Hodgkin Lymphoma (CHL), which is further subdivided into four histologies, and Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL), accounting for approximately 90% and 10% of the reported cases, respectively. These two disease presentations are distinguished by the presence of characteristic cells, such as Reed-Sternberg cells in CHL and predominantly lymphocytic cells in NLPHL.

The pathological diagnosis of HL is preferably performed through excisional biopsy and immunohistochemical evaluation. The accurate diagnosis, staging based on the Ann Arbor classification, and evaluation of risk factors are essential for choosing the correct treatment.

Currently, positron emission tomography with computed tomography (PET/CT) is the most important imaging technique for assessing the disease. This complementary examination allows for evaluating the response to therapy through restaging. This approach enables personalized and response-directed treatment for patients.

The therapy for HL mainly involves a combined regimen of radiation therapy and chemotherapy, with ABVD and BEACOPPesc being the most used protocols. With an approach guided by treatment response using PET/CT, HL is currently one of the oncological diseases with the highest success rates, aiming for disease cure as the ultimate therapeutic goal.

However, despite the excellent results of the combined classical therapy, 10% to 30% of patients experience relapse or are refractory to treatment. Therefore, there is a need to expand the therapeutic arsenal in order to provide a response for these patients.

New therapeutic approaches emerge, not only in terms of new drugs but also in the optimization of existing therapies and in combination with these new therapeutic alternatives. Notable approaches include those mainly belonging to targeted therapy,

such as antibody-drug conjugates, immune checkpoint inhibitors, inhibitors of oncogenic signaling pathways, and immunomodulators, which have already been implemented in clinical practice.

Key words: Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, targeted therapy; PET/CT

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Bruno Sepodes pela sua orientação, total disponibilidade, apoio e críticas construtivas. Por todas as unidades curriculares lecionadas ao longo do MICE, sempre como referência do que significa ser um bom professor e profissional.

A todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, que ao longo do meu percurso académico contribuíram para o crescimento do meu conhecimento e gosto pelo mundo das ciências farmacêuticas, em especial na área da farmácia clínica.

A toda a equipa da Farmácia Seixal pela paciência, ensinamentos e integração. Foram quatro meses de aprendizagem, amizade e trabalho que guardarei sempre comigo.

Aos serviços farmacêuticos do Hospital Egas Moniz por toda a disponibilidade em ensinar e cultivar o meu gosto pela farmácia clínica.

A todos os meus amigos que me acompanharam ao longo destes cinco anos, por todos os bons momentos, confidencialidade e presença. Sem vocês este percurso certamente seria muito diferente.

E por fim, à minha família por terem sido o meu pilar e a minha força desde que tenho memória de mim. Sabem o quão importante são para mim, e o impacto que têm no meu percurso, pelo exemplo de pessoas que são, os ensinamentos, amor, apoio incondicional e confiança que continuamente transmitem.

O meu sincero e profundo obrigado!

Abreviaturas

ABVD- Doxorubicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina

ABVE-PC- Doxorubicina, bleomicina, vincristina, etoposido, prednisolona, ciclofosfamida

AKT- *Protein kinase B*

ALAD- *Aminolevulinic acid dehydratase*

ALK- *Anaplastic lymphoma kinase*

AP-1- *Activator protein 1*

ASR- *Age Standardized Ratio*

ATF- *Activating transcription factor*

AVD- Doxorubicina, vimblastina, dacarbazina

AVPC- Doxorubicina, vincristina, prednisolona, ciclofosfamida

BATF- *Basic leucine zipper transcription factor ATF-like*

BCL6- *B-cell lymphoma 6*

BCR- Recetor das células B

BEACOPPesc- Bleomicina, etoposido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisolona escalado

BOB1- *POU domain class 2-associating factor 1*

BV- Brentuximab vedotin

BV-AVE-PC- Brentuximab vedotin, doxorubicina, vincristina, etoposido, prednisolona, ciclofosfamida

B2M- *Beta-2 microglobulin*

CAPDAC- Ciclofosfamida, brentuximab vedotin, prednisolona, dacarbazina

CAR-T- Células T com recetores de antígeno quimérico

CCL- *CC chemokine ligand*

CD- *Cluster of differentiation*

CERCAM- *Cerebral endothelial cell adhesion molecule*

CHOP- Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona

C-MOPP- Ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisolona

COPDAC- Ciclofosfamida, vincristina, prednisolona, dacarbazina

CVbP- Ciclofosfamida, vimblastina, prednisolona

CYLD- *CYLD lysine 63 deubiquitinase*

CXCR- *CXC chemokine receptors*

DHAP- Dexametasona, cisplatina, dose elevada de citarabina

DTIC- Dose elevada de dacarbazina

DUSP2- *Dual specificity protein phosphatase 2*

EBNA- *Epstein–Barr virus nuclear antigen*

EBV- Vírus Epstein-Barr

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

EPIC- Etoposido, prednisolona, ifosfamida, cisplatina

ERS- Taxa de sedimentação de eritrócitos

ESMO- *European Society for Medical Oncology*

FDG- Fluorodesoxiglicose

FDG-PET- Tomografia por emissão de positrões com fluorodesoxiglicose

GATA3- *GATA Binding Protein 3*

GCD- Gencitabina, cisplatina, dexametasona

GDP- Gencitabina, dexametasona, cisplatina

GEMOX- Gencitabina, oxoplatina

GHSG- *German Hodgkin Study Group*

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

GRB2- *Growth factor receptor-bound protein 2*

GV- Gencitabina, vinorelbina

GVD- Gencitabina, vinorelbina, doxorrubicina lipossomal

HLA-DRB1- *HLA class II histocompatibility antigen, DRB1 beta chain*

HRS- Hodgkin e Reed-Sternberg

ICE- Ifosfamida, carboplatina, etoposido

IDO- *Indoleamine 2,3-dioxygenase*

IFN- γ - *Interferon gamma*

IGEV- Ifosfamida, gencitabina, vinorelbina

IL- *Interleucina*

ISRT- *Involved-site radiation therapy*

IV- Ifosfamida, vinorelbina

JAK- *Janus kinase*

KDR- *Kinase insert domain receptor*

KLHDC8B- *Kelch Domain Containing 8B*

LC3- *Microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3A*

LGCBRTH- Linfoma de Grandes Células B Rico em Células T/Histiócitos

LH- Linfoma de Hodgkin

LHC- Linfoma de Hodgkin Clássico

LHCCM- Linfoma de Hodgkin Clássico de Celularidade Mista

LHC DL- Linfoma de Hodgkin Clássico de Depleção Linfocitária

LHCEN- Linfoma de Hodgkin Clássico Esclero-Nodular

LHCPL- Linfoma de Hodgkin Clássico de Predomínio Linfocitário

LHNPL- Linfoma de Hodgkin Nodular de Predomínio Linfocitário

LMP- *Latent membrane protein*

LPP- *Lipoma-preferred partner*

LYSA- *Lymphoma Study Association*

MINE- Etoposido, ifosfamida, mesna, mitoxantrona

Mini-BEAM- Carmustina, citarabina, etoposido, melfalano

MMAE- Monometil auristatina E

mTOR- *Mammalian target of rapamycin*

mTORC- *Mammalian target of rapamycin complex*

MUM1- *Multiple myeloma oncogene-1*

NCCN- *National Comprehensive Cancer Network*

NF- κ B- *Nuclear factor kappa B*

NKG2D- *Natural killer group 2D*

NFKBIA- *NFKB inhibitor alpha*

NFKBIE- *NFKB inhibitor epsilon*

OCT2- *Organic cation transporter-2*

OEPA- Vincristina, etoposido, prednisolona, doxorrubicina

OMS- Organização Mundial de Saúde

OS- Sobrevivência Global

PAX5- *Paired box 5*

PD-1- *Programmed cell death protein 1*
PD-L1- *Programmed death-ligand 1*
PET- Tomografia por emissão de positrões
PET/CT- Tomografia por emissão de positrões com tomografia computadorizada
PET/MRI-Tomografia por emissão de positrões com ressonância magnética
PFS- Sobrevivência livre de progressão
PI3K- *Phosphoinositide 3-Kinase*
PL- Predominantemente linfocítica
POLR1E- *RNA polymerase I subunit E*
PTPRK- *Receptor-type tyrosine-protein phosphatase kappa*
R- Rituximab
R/R- Recidiva/Refratário
RS- Reed-*Sternberg*
RT- Radioterapia
SDF-1 α - *Stromal cell-derived factor 1*
SGK1- *Serum/glucocorticoid regulated kinase 1*
Shp2- *SH2 containing protein tyrosine phosphatase-2*
SPTAN1- *Spectrin alpha, non-erythrocytic 1*
STAT- *Signal transducer and activator of transcription*
S6k1- *Ribosomal protein S6 kinase*
TAC- Tomografia computadorizada
TACE- Transplante autólogo de células estaminais
TGF- β - *Transforming growth factor beta*
TNF- α - *Tumor necrosis factor alfa*
TNFAIP3- *TNF alpha induced protein 3*
TRAF3- *TNF Receptor Associated Factor 3*
ULK1- *Unc-51-like kinase*
VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana
VEGF- *Vascular endothelial growth factor*
VEGFR2- *Vascular endothelial growth factor receptor 2*
4EBP1- *Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1*

Índice:

1	Introdução	12
2	Classificação	13
3	Epidemiologia	15
4	Origem e desenvolvimento do Linfoma de Hodgkin.....	17
4.1	Origem celular	17
4.1.1	Células de Hodgkin e Reed-Sternberg (HRS)	17
4.1.2	Células Predominantemente Linfocíticas (PL)	18
4.2	Linfomagénese e patogenicidade	19
5	Diagnóstico	24
6	Estadiamento.....	26
6.1	Classificação clínica do Linfoma de Hodgkin	26
6.2	Tomografia por emissão de positrões: uma ferramenta poderosa na abordagem do Linfoma de Hodgkin	28
7	Estratificação do risco e prognóstico	30
8	Fundamentos na abordagem terapêutica do Linfoma de Hodgkin	33
8.1	Terapêutica convencional	33
8.1.1	Radioterapia	33
8.1.2	Quimioterapia	34
8.2	Transplante autólogo de células estaminais	35
8.3	Novas abordagens farmacoterapêuticas	35
8.3.1	Conjugados anticorpo-fármaco	36
8.3.2	Imunomoduladores	37
9	Abordagem terapêutica no adulto	40
9.1	Linfoma de Hodgkin Clássico	40
9.1.1	Estadio limitado	40
9.1.2	Estadio intermédio	41
9.1.3	Estadio avançado	42
9.1.4	Doença recidiva/refratária.....	44
9.2	Linfoma de Hodgkin Nodular Predominantemente Linfocítico	45
9.2.1	Doença não refratária	45
9.2.2	Doença recidiva/refratária.....	45
10	Abordagem terapêutica em populações especiais.....	47
10.1	Pediatria	47
10.1.1	Linfoma de Hodgkin Clássico	47
10.1.2	Linfoma de Hodgkin Nodular Predominantemente Linfocítico	50
10.2	Idoso.....	51
11	Futuras perspetivas no tratamento do Linfoma de Hodgkin	53
12	Conclusões	55
	Referências Bibliográficas	57
	Anexos	74
	A 1. Protocolos dos regimes de quimioterapia mais utilizados no tratamento do LH no adulto.....	74
	A 2. Árvores de decisão terapêutica para o tratamento do LH no adulto, adaptado das recomendações da NCCN e ESMO.	79
	A 3. Árvores de decisão terapêutica para o tratamento do LH na população pediátrica, adaptado das recomendações da NCCN.	85
	A 4. Ensaios clínicos ativos de novas opções terapêuticas para o LH.....	89

Índice de Figuras:

Figura 1 – Observação microscópica de LHC (coloração hematoxilina-eosina, ampliação x1000).....	13
Figura 2 – Observação ao microscópio de LHNPL (coloração hematoxilina-eosina, ampliação x400).....	15
Figura 3 – Novas abordagens farmacoterapêuticas utilizadas no LH, recorrendo a terapêutica dirigida com anticorpos.....	32

Índice de Tabelas:

Tabela 1 – Classificação do LH segundo a OMS	9
Tabela 2 – Padrões de crescimento imuno-morfológicos do LHNPL	10
Tabela 3 – Imunomarcadores frequentemente expressos no LH	20
Tabela 4 – Revisão do sistema de estadiamento para linfomas, relativamente aos nódulos primários.....	22
Tabela 5 – Definição dos grupos de risco de acordo com a EORTC/LYSA, o GHSG, e a NCCN.....	26

1 Introdução

O Linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia hematolinfoide observada pela primeira vez em 1832 pelo patologista Thomas Hodgkin. Na sua publicação “*On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen*”, durante a autópsia de uma série de casos, Thomas descreveu alterações no tamanho dos órgãos linfáticos, nomeadamente linfadenopatia e esplenomegalia (1). Desconhecendo-se a etiologia desta apresentação clínica, ficou conhecida como “Doença de Hodgkin” até ao final dos anos 90. Ao definir-se a origem celular da malignidade, como uma neoplasia proveniente das células B, alterou-se a sua terminologia para LH (2).

As primeiras abordagens terapêuticas do LH desenvolvidas no século passado, recorriam à utilização de radioterapia ou poliquimioterapia, observando-se um aumento da sobrevivência global (OS) dos doentes (3). Atualmente, com a otimização e criação de novos protocolos terapêuticos, a combinação de metodologias de tratamento e uma abordagem baseada no estadiamento da doença, o LH é uma patologia com um bom prognóstico (2).

Apesar do LH apresentar uma boa taxa de cura com a terapêutica de primeira linha, 10% a 30% dos doentes apresentam recidiva, ou são refratários (R/R) ao tratamento (4). No caso dos doentes quimiosensíveis, procede-se à utilização de quimioterapia em doses elevadas, seguido de um transplante autólogo de células estaminais (TACE), contudo apenas metade destes doentes mantêm a doença controlada (5).

Com o aumento do conhecimento dos mecanismos patológicos do LH, nomeadamente a linfomagénese e a interação que as células malignas têm com o microambiente tumoral, foram desenvolvidas novas abordagens farmacoterapêuticas, que beneficiem os doentes que apresentem LH R/R ou um estadiamento de alto risco (4). Dentro destas novas abordagens, destacam-se as terapêuticas baseadas em anticorpos conjugados e imunoterapia, mas também o desenvolvimento da terapia epigenética, modulação das vias de sinalização oncogénica e imunoterapia adaptativa (6).

2 Classificação

A Organização Mundial de Saúde (OMS) é responsável pela classificação de todos os tumores a nível mundial, proporcionando uma categorização baseada na evidência. Esta sistematização é fundamental para o delineamento de ensaios clínicos, para um diagnóstico eficaz, assim como para o tratamento das neoplasias (7). Para este efeito, a OMS elaborou a 5ª edição da classificação dos tumores hematolinfóides, na qual estão organizadas as neoplasias linfáticas, nas quais o LH se insere. Estas são agrupadas pela linhagem celular que lhes dá origem, especificando o precursor da célula neoplásica e o grau de maturação da malignidade (8). Podem, igualmente, ser caracterizadas pela sua morfologia, imunofenótipo, alterações genéticas, perfil molecular e manifestações clínicas (9).

A classificação referente ao LH (Tabela 1) mantém-se inalterada relativamente à última edição realizada pela OMS, dividindo-se em duas categorias pelas suas características imunohistoquímicas: o Linfoma de Hodgkin Nodular de Predomínio Linfocitário (LHNPL) e o Linfoma de Hodgkin Clássico (LHC) (8). O último apresenta quatro subtipos de acordo com a sua histologia: Linfoma de Hodgkin Clássico Esclero-Nodular (LHCEN); Linfoma de Hodgkin Clássico de Predomínio Linfocitário (LHCPL); Linfoma de Hodgkin Clássico de Celularidade Mista (LHCCM); e Linfoma de Hodgkin Clássico de Depleção Linfocitária (LHCDL) (10).

Tabela 1 – Classificação do LH segundo a OMS, adaptado de (10).

Linfoma de Hodgkin Nodular de Predomínio Linfocitário
Linfoma de Hodgkin Clássico
Linfoma de Hodgkin Clássico Esclero-Nodular (LHCEN)
Linfoma de Hodgkin Clássico de Predomínio Linfocitário (LHCPL)
Linfoma de Hodgkin Clássico de Celularidade Mista (LHCCM)
Linfoma de Hodgkin Clássico de Depleção Linfocitária (LHCDL).

Apesar da classificação atual do LH não ter sofrido alterações, a OMS sugere a introdução de uma nova terminologia para o LHNPL, reconhecendo como uma nomenclatura mais correta “Linfoma das Células B Nodular de Predomínio Linfocitário” (8). Também são reconhecidos seis padrões imunoarquiteturais distintos para o LHNPL descritos na Tabela 2 (8,11).

**Tabela 2 – Padrões de crescimento imuno-morfológicos do LHNPL,
adaptado de (8).**

Designação	Descrição
Padrão A	Nodular clássico de células B
Padrão B	Serpiginoso/interconectado
Padrão C	Células extra-nodulares proeminentes predominantemente linfocíticas
Padrão D	Nodular rico em células T
Padrão E	Difuso LGCBRTH-like
Padrão F	Difuso rico em células B

A classificação dos LH pode apresentar alguma dificuldade devido à existência de entidades neoplásicas intermédias, que mimetizem morfológicamente o LH, podendo em alguns casos apresentar perfis genéticos e mutacionais coincidentes. No caso do LHC, esta particularidade encontra-se espelhada quando comparado com algumas neoplasias do grupo dos Linfomas das Grandes Células B, devido à relação biológica que partilham (12). Similarmente, verifica-se esta situação entre o LHNPL padrão E e o Linfoma de Grandes Células B Rico em Células T/Histiócitos (LGCBRTH), sendo por isso este padrão imuno-morfológico denominado, alternativamente, de LGCBRTH-like (11).

3 Epidemiologia

O LH é uma doença maligna rara, correspondendo a 13,2% dos linfomas, contribuindo com 0,4% (83087) dos novos casos de cancro e 0,2% (23376) das mortes oncológicas, a nível mundial em 2020 (13).

A taxa de incidência padronizada pela idade registada a nível global em 2020 foi 0,98 por 100000 habitantes, sendo superior nas regiões desenvolvidas, como a Europa do Sul (ASR=2.8), Europa do Norte (ASR=2.6), Austrália e Nova Zelândia (ASR=2.6) e a Europa Ocidental (ASR=2.5) (14). Em Portugal, observaram-se 233 novos casos, correspondendo a 0,39% das novas ocorrências oncológicas no país (15).

Relativamente à taxa de mortalidade padronizada pela idade a nível global foi 0,26 por 100000 habitantes, com taxas de mortalidade superior nas regiões em desenvolvimento, como a Ásia Ocidental (ASR=0.59), África do Norte (ASR=0.53), África Ocidental (ASR=0.45) e América Central (ASR=0,42) (14). A nível nacional, foram registadas 51 mortes pelo LH, representando 0,17% da mortalidade por causas oncológicas. (15)

A distribuição da incidência do LH é variável de acordo com a idade, exibindo uma distribuição bimodal (16). Apresenta um pico inicial em jovens adultos entre os 20-34 anos e, mais tarde, um segundo pico na população acima dos 60 anos (17), e corresponde à neoplasia mais diagnosticada nos jovens adultos (18). Representa cerca de 40% dos linfomas que se manifestam durante a infância, apresentando uma elevada taxa de sobrevivência, sendo que 90% dos doentes pediátricos após tratamento encontram-se potencialmente curados (19).

Para além da idade, o LH apresenta uma maior incidência e mortalidade de acordo com o sexo, observando-se nos homens uma taxa global de incidência e uma taxa global de mortalidade maior do que as mulheres de 50% e 70%, respetivamente (14).

Outros fatores de risco que demonstram uma associação positiva para o desenvolvimento do LH são os hábitos tabágicos, exposição à poluição, obesidade, presença de doenças autoimunes, infeção prévia com o vírus Epstein-Barr (EBV), vírus da imunodeficiência humana (VIH) e o histórico familiar (14).

No LH, a nível mundial, cerca de 90% dos casos correspondem ao LHC e 10% ao LHNPL. Nos países ocidentais o LHC encontra-se distribuído nas seguintes proporções para as diferentes histologias: 70% LHCEN, 20-25% LHCCM, 5% LHCPL, <2% LHCDL (20). A histologia preponderante na população adolescente e adulta é o LHCEN, representando 80% e 62% dos casos, respetivamente. Na população pediátrica são observadas principalmente dois subtipos: o LHCEN (45%) e o LHCCM (35%) (21). Nos Estados Unidos da América em 2022 a taxa de sobrevivência aos 5 anos do LH foi 88%, correspondendo 87% ao LHC e 96% ao LHPLN (22).

4 Origem e desenvolvimento do Linfoma de Hodgkin

4.1 Origem celular

O LH é uma patologia caracterizada pela presença de células tumorais de origem do sistema imunitário, existindo diferenças de acordo com o subtipo de linfoma presente. No LHC são observadas células características da neoplasia, denominadas de células de Hodgkin e Reed-Sternberg (HRS), enquanto no LHNPL observam-se outro tipo de células tumorais, designadas de células predominantemente linfocítica (PL) (23).

4.1.1 Células de Hodgkin e Reed-Sternberg (HRS)

As células de HRS são compostas por duas entidades celulares: as células de Hodgkin e as células de Reed-Sternberg (RS), que se distinguem pela sua morfologia (24). As células de Hodgkin são células mononucleares, com um diâmetro entre os 20–30 μm , enquanto as células de RS caracterizam-se por serem multinucleares, podendo atingir até os 100 μm de diâmetro (25). As células RS apresentam um núcleo eosinófilo, mais comumente binuclear, com a presença de halos perinucleares bem corados, originando uma célula com forma de “olho de coruja” (Figura 1) (26).

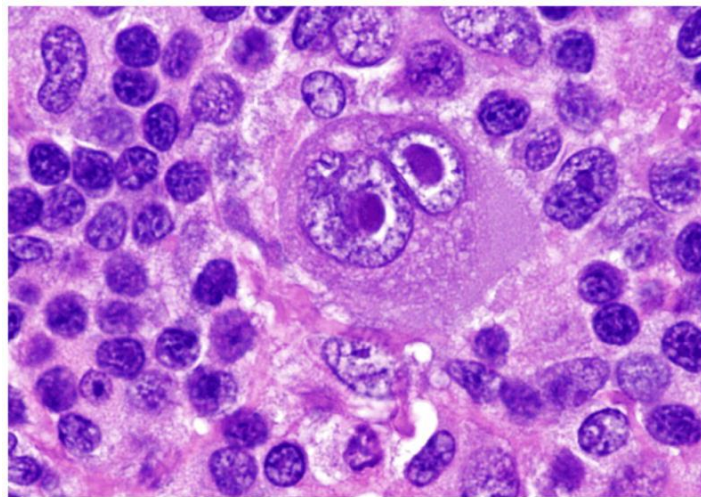


Figura 1 – Observação microscópica de LHC (coloração hematoxilina-eosina, ampliação x1000) [Adaptado de (27)].

Este conjunto de células partilham a mesma linhagem celular, sendo que as células de Hodgkin desempenham um papel importante na formação das células de RS. Foram observados dois mecanismos distintos responsáveis pelo desenvolvimento das células RS, concluindo-se que a sua génese ocorre durante a divisão celular através de uma citocinese incompleta ou pela fusão entre duas células de Hodgkin filhas, que partilhem ascendência (28).

Durante vários anos, a origem das células HRS não se encontrava bem definida, existindo dúvidas sobre a linhagem que lhes dava origem. Esta incerteza devia-se à dificuldade em relacionar uma linhagem celular, que partilhasse o imunofenótipo das células HRS(29), em virtude da existência simultânea de marcadores sugestivos das células B, como o PAX-5 e, controversamente, a ausência ou diminuição da expressão do recetor das células B (BCR), CD20 e CD79a (30).

Com o passar dos anos e o desenvolvimento de técnicas de análise e caracterização genética foi possível comprovar a origem das células HRS. Confirmou-se assim, a sua descendência proveniente das células B, pela presença de uma propriedade exclusiva desta linhagem, a existência de recombinações no gene variável das cadeias leves e pesadas das imunoglobulinas (23). Posteriormente, identificou-se mutações hipersomáticas dentro do gene variável recombinado, um indicador que as células HRS têm origem nos centros germinativos (31).

Como supracitado anteriormente na classificação da patologia, é importante referir que apesar da presença das células HRS serem características do LH, existem entidades celulares que mimetizam estas células com morfologia e imunofenótipo semelhante, denominadas de HRS-like (32). Estas células são mais comuns em Linfomas não Hodgkin com alto grau de malignidade, nomeadamente no grupo dos Linfoma das células B e o Linfoma T periférico, podendo também ser observado em alguns linfomas das células B de baixo grau de malignidade (33).

4.1.2 Células Predominantemente Linfocíticas (PL)

As células PL, contrariamente às células RS, apresentam um núcleo mais pequeno, multilobulado em forma de “pipoca” com nucléolos basófilos (Figura 2).

Adicionalmente, expressam características fenotípicas semelhantes às células B dos centros germinativos.(34,35)

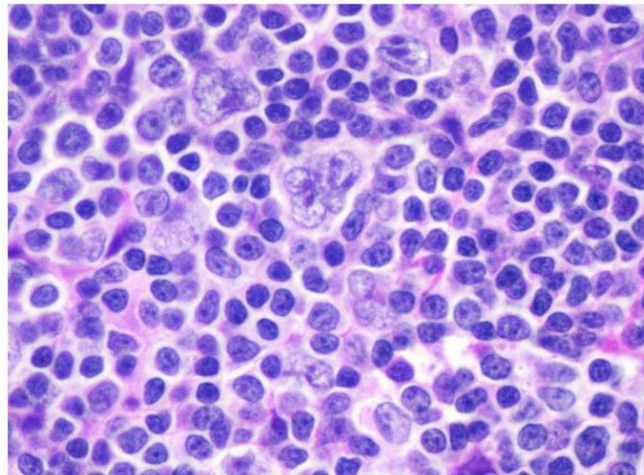


Figura 2 – Observação ao microscópio de LHNPL (coloração hematoxilina-eosina, ampliação x400) [Adaptado de (27)]

A dificuldade em estabelecer uma relação entre as células PL e os linfócitos B provenientes dos centros germinativos não foi tão marcante como para as células HRS. Isto deve-se à presença de marcadores típicos desta linhagem, como CD20 e o PAX-5, adicionalmente apresenta o marcador BCL6, característico de origem dos centros germinativos (36). Esta origem, à semelhança das células HRS, foi confirmada pela presença de rearranjos no gene variável das cadeias leves e pesadas das imunoglobulinas, e mutações somáticas no gene variável das imunoglobulinas (37).

4.2 Linfomagénese e patogenicidade

Presentemente, a etiologia do LH ainda não é totalmente compreendida, existindo diferentes fatores que podem potencialmente contribuir para o desenvolvimento da neoplasia (38). No entanto, é fundamental compreender os mecanismos já descritos na literatura e procurar validar os mesmos, para uma melhor compreensão da patologia e, eventualmente, o desenvolvimento de novas opções terapêuticas.

O fator melhor identificado para a patogenicidade do LHC é a infecção por EBV, estando presente em 40% dos casos de LHC, sendo mais específico da histologia LHCCM (39). O desenvolvimento da neoplasia em LHC EBV+ está temporalmente

relacionada com a primoinfeção, ocorrendo em mediana 2.9 anos após a mononucleose infecciosa. A patogenicidade do EBV está relacionada com a capacidade das células HRS expressarem as proteínas virais EBNA1, LMP1, LMP2A e os miRNAs virais BART (40). O EBNA1 é um fator de transcrição que promove a proliferação e a sobrevivência das células HRS, pela capacidade de diminuir a expressão do supressor tumoral PTPRK (41). Por outro lado, o LMP1 promove a sobrevivência celular pela ativação de vias de sinalização anti-apoptóticas NF- κ B, JAK/STAT e (PI3K)/AKT, enquanto que o LMP2A mimetiza o BCR, permitindo que a célula sobreviva sem a presença de um BCR funcional, como ocorre nas células HRS (42). Por fim, os micro RNAs BART são responsáveis pela regulação da expressão de diversos genes celulares, resultando em alterações na capacidade de apresentação de antígenos, apoptose e da proliferação celular (40).

Outro dos fatores identificados com o desenvolvimento da doença está relacionado com o histórico da doença na família, denominando-se nestes casos de LH familiar. O risco de uma pessoa desenvolver LH com um relativo de primeiro grau com LH, demonstrou ser 3,3 vezes superior ao risco da população em geral (43). Recorrendo à sequenciação completa do genoma em doentes com LH familiar, foram detetados alguns dos genes que potencialmente predispõem para o desenvolvimento de LH, como o DICER1, ALAD, CERCAM, SPTAN1, RAD51, LPP (44), POLR1E, KDR, KLHDC8B, PAX5, GATA3 (45). Após a identificação destes genes é necessário validar a sua contribuição para o desenvolvimento da doença. Esta validação foi realizada individualmente para o gene DICER1, responsável pela *down-regulation* de miRNAs supressores de tumor (46), e o gene KDR, também conhecida como VEGFR2, codifica uma tirosina cinase importante na angiogénese tumoral, sobrevivência e proliferação celular (47), demonstrando em ambos a sua importância no desenvolvimento da patologia.

No LHC são observadas alterações em três vias moleculares principais com um papel chave no desenvolvimento e sobrevivência das células HRS, sendo estas a via NF- κ B, JAK/STAT e AP-1 (48).

A via de sinalização NF- κ B é composta pelo grupo de proteínas citoplasmáticas REL-A, REL-B, cREL, p50 e p52 (49), sendo que ambas sinalização canónica e

alternativa desta via encontra-se constitutivamente ativadas, devido a alterações genéticas dos seus constituintes ou reguladores (50). É notável a amplificação da transcrição de reguladores positivos, nomeadamente o NIK, REL e BCL3 e a inativação por mutações pontuais ou deleções de reguladores negativos, tais como o TNFAIP3, NFKBIE, NFKBIA, TRAF3 e CYLD (48). Como consequência existe uma diminuição da apoptose celular, a perda de expressão de marcadores das células B, ativação da via de sinalização JAK/STAT, e aumento de libertação de quimiocinas e citocinas inflamatórias (50).

Relativamente à via de sinalização JAK/STAT esta é constituída pelas tirosinas cinases JAK, responsáveis pela fosforilação dos fatores de transcrição STAT, que ativam genes importantes na proliferação, sobrevivência e angiogénese (49). Em cerca de 90% dos casos, existe uma ativação constitutiva desta cascata. Isto deve-se à elevada frequência mutacional em diferentes membros desta via de sinalização, ativando-os como o STAT3, STAT5B, STAT6, JAK1, e JAK2, verificando-se também a perda de atividade dos inibidores desta via de sinalização, PTPN1 e SOCS1 (51).

De forma semelhante às vias moleculares anteriores, ocorre uma ativação constitutiva dos genes codificantes das proteínas pertencentes à via molecular AP-1. Estas proteínas são fatores de transcrição constituído por proteínas das subfamílias Jun, Fos, ATF e Maf. Foi observado o seu contributo para a proliferação e crescimento das células tumorais do LHC, bem como para a evasão do sistema imunológico, pela expressão elevada dos fatores c-Jun e Jun B, ATF3, BATF e BATF3.(52)

Como descrito anteriormente, as células de HRS expressam habitualmente proteínas virais e uma elevada carga mutacional, definindo-se como um bom alvo para os linfócitos T citotóxicos e células NK. Todavia, estas são dotadas de mecanismos importantes que permitem escapar da ação do sistema imunitário, dificultando a sua eliminação (48). As células do LHC apresentam frequentemente mutações responsáveis por inativar o gene codificante da proteína B2M, necessária à expressão do MHC classe I, impedindo assim o reconhecimento destas células pelos linfócitos T citotóxicos (23). Adicionalmente, beneficiam da via de sinalização co-inibitória PD-1/PD-L1, responsável exaustão temporária dos linfócitos T, inibindo a sua ativação e proliferação (53). Isto deve-se ao aumento do número de cópias ou amplificação da região 9p24.1,

maioritariamente pela sinalização JAK2/STAT, traduzindo-se num aumento da expressão das proteínas PD-L1 e PD-L2 (48). Existe de forma complementar, uma indução da expressão de PD-L1 pela LMP1, através das vias de sinalização AP-1 e JAK/STAT, justificando o aumento da expressão deste marcador nos LHC EBV+. (53)

O microambiente tumoral do LHC também é uma particularidade importante na patogénese da doença. Apesar das células HRS representarem cerca de 1% das células do tecido afetado, estas apresentam-se rodeadas de um ambiente imunológico rico e variado. (23) Isto deve-se ao facto destas células produzirem uma variedade elevada de citocinas como a IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, TNF- α , GM-CSF (54,55), bem como quimiocinas CCL-5, CCL-17, CCL-20 e CCL-22, capazes de recrutar granulócitos, linfócitos, mastócitos e macrófagos (54). Os linfócitos T recrutados no tecido linfático, podem posteriormente ser alvos de reprogramação para linfócitos Th2 ou Tregs, pela ação da galenctina-1, o fator inibitório da migração dos macrófagos e a IL-7. Complementarmente, as células do estroma são capazes de libertar o enzima IDO, resultando no recrutamento de células imunossupressoras, como as células supressoras derivadas da linhagem mielóide e os linfócitos Treg (56). Este microambiente tumoral permite não só escapar ao sistema imunitário, mas também receber estímulos proliferativos e antiapoptóticos (54). De igual forma, a capacidade de libertar IL-13 tanto pelas células HRS, como por linfócitos Th2, apresenta um papel essencial na proliferação de mastócitos responsáveis pela produção TGF- β , um fator importante na fibrose do tecido linfático (57).

A nível metabólico também se sabe a importância que a autofagia tem no desenvolvimento de neoplasias hematológicas, como o LHC (58). Foi identificado um elevado número de autofagossomas e um aumento constitutivo de proteínas importantes para a autofagia como a Beclin-1, ULK1 e LC3 nas células HRS e o valor que este processo catabólico tem na sobrevivência e proliferação destas células (59).

Relativamente ao LHNPL foi caracterizada uma relação patogénica entre este tipo particular de linfoma e a infeção com *Moraxella catarrhalis*, uma bactéria comum no trato respiratório superior (60). O desenvolvimento de células PL foi observado através da estimulação crónica, nos centros germinativos, por um superantígeno específico desta bactéria (RpoC e MID/hag), nos linfócitos B com BCRs IgD+, em

doentes predominantemente HLA-DRB1*04/07 e codificadores de cadeias CDR3s longas. Esta sobre-estimulação crónica nos centros germinativos resulta eventualmente em eventos mutacionais nos proto-oncogenes, genes supressores de tumores ou em translocações cromossómicas, originando células PL (61).

A nível de alterações genéticas no LHNPL o conhecimento é mais reduzido comparativamente com o LHC. Foram observadas translocações no gene BCL6, bem como mutações no regulador DUSP2, não reconhecendo na totalidade o seu papel no LHNPL (62), e no gene SGK1, que codifica uma cinase importante na resposta ao stress celular. São igualmente observadas tal como no LHC, mutações na nos genes REL, JUNB e SOCS1 (23), abordados anteriormente.

5 Diagnóstico

O diagnóstico do LH é realizado através da apresentação clínica do doente e da análise anatomopatológica dos nódulos linfáticos afetados. Frequentemente os doentes no exame físico apresentam linfadenopatia supradiaphragmática, e menos frequentemente linfadenopatia inguinal e retroperitoneal (63). A nível sintomático aproximadamente um terço apresenta febre, suores noturnos, perda de peso e prurido crónico. (64)

O diagnóstico patológico do LH é realizado, preferencialmente, através da biópsia excisional do nódulo linfático (65). Aquando da impossibilidade desta, poderá ser realizada uma biópsia com agulha grossa guiada por ultrassom (66), no entanto, esta metodologia e a aspiração por agulha fina não são recomendadas, devido à incapacidade de representar a arquitetura do nódulo linfático, dificultando um diagnóstico correto (63).

Após a recolha da biópsia é necessário realizar uma avaliação morfológica do tecido recolhido. A observação de células HRS e um microambiente tumoral composto por células inflamatórias e reativas sugerem um diagnóstico de LHC, enquanto a presença de células PL é indicativa de LHNPL (67).

Para um correto diagnóstico diferencial do LH relativamente a outras neoplasias é necessário proceder a uma avaliação imunohistoquímica. Na tabela 3 estão identificados os marcadores imunofenotípicos que auxiliam no diagnóstico do LH.

Importante referir que recentemente surge um novo conceito de “biópsia líquida” que permite uma análise não invasiva do tumor. Esta nova metodologia baseia-se na capacidade de detetar ADN não celular em diversos compartimentos ou fluidos corporais, denominado de *cell free DNA* (68). A biópsia realiza-se através da recolha de plasma sanguíneo e o isolamento de *circulating tumor-derived DNA* com o objetivo de observar mutações adquiridas específicas do LH (69).

Tabela 3 – Imunomarcadores frequentemente expressos no LH,
adaptado de (67,70)

	LHC	LHNPL
ALK	Negativo	Negativo
CD3	Negativo	Negativo
CD15	Positivo	Negativo
CD20	Negativo ou positivo (fraco)	Positivo
CD30	Positivo	Negativo
CD45	Negativo	Positivo
CD79a	Negativo ou positivo (fraco)	Positivo
BCL6	Negativo	Positivo
BOB1	Negativo	Positivo
MUM1	Positivo	Geralmente negativo
PAX5	Positivo (fraco)	Positivo
PD-L1	Geralmente positivo	Negativo
OCT2	Geralmente negativo	Positivo (forte)
EBV	Positivo (LHCCM, LHCDL)	Raramente positivo

6 Estadiamento

6.1 Classificação clínica do Linfoma de Hodgkin

A instituição de critérios de estadiamento, que garantam uma classificação consensual da extensão e gravidade do linfoma, são fulcrais para a aplicação correta das abordagens terapêuticas (71). Para esse efeito, ao longo dos anos foram desenvolvidas diferentes classificações para o estadiamento do LH.

A classificação atualmente utilizada, segundo as diretrizes da prática clínica da ESMO e NCCN, é o sistema de estadiamento de Ann Arbor (65,72). Esta classificação sofreu algumas alterações, sendo a primeira a modificação de Cotwolds, que surge na sequência da aplicação da tomografia computadorizada (TAC) na prática clínica (73).

Posteriormente, com a evolução de novos métodos complementares de diagnóstico imagiológicos, recorrendo à tomografia por emissão de positrões (PET) com fluorodesoxiglicose (FDG-PET) associada à tomografia computadorizada (PET/CT), criou-se a necessidade de atualizar a classificação anterior, desenvolvendo-se para esse efeito a classificação de Lugano (Tabela 4) (74)). Mantém, tal como na modificação de Cotwolds, a definição de doença volumosa que consiste na presença de uma massa nodular com um tamanho mínimo de 10cm, ou superior a 1/3 do diâmetro transtorácico, ao nível de qualquer vertebra torácica. De igual modo, para doentes com LH, preserva a adição do sufixo A no caso de o doente não apresentar sintomatologia ou, contrariamente, o sufixo B se apresentar sintomatologia (75).

Tabela 4 – Revisão do sistema de estadiamento para linfomas, relativamente aos nódulos primários, adaptado de (75)

Estadio	Envolvimento	Estado Extranodular (E)
Limitado		
I	Um nódulo ou um grupo nodular adjacente.	Uma lesão extranodular sem envolvimento nodular.
II	Dois ou mais grupos nodulares no mesmo lado do diafragma.	Estadio I ou II, com envolvimento extranodular adjacente limitado.
II volumoso*	Estadio II, mas com doença volumosa	Não aplicável
Avançado		
III	Nódulos em ambos os lados do diafragma; nódulos acima do diafragma com envolvimento esplénico.	Não aplicável
IV	Envolvimento extralinfático adicional não adjacente.	Não aplicável

Nota: A extensão da doença é determinada por PET/CT para o LH. Considera-se o baço, as amígdalas e o anel de Waldeyer tecido nodular.

*A decisão de tratar o estadio II com doença volumosa como doença avançada ou limitada, pode depender da histologia e de fatores de prognóstico.

Na impossibilidade de realizar uma PET/CT é indispensável no mínimo realizar uma TAC com contraste do pescoço, peito, abdómen e pélvis (72). Caso disponível, deverá ser realizado uma PET ao corpo inteiro para auxiliar o estadiamento da doença, complementarmente, de modo a avaliar o envolvimento medular será necessário realizar uma biopsia da medula óssea (65).

6.2 Tomografia por emissão de positrões: uma ferramenta poderosa na abordagem do Linfoma de Hodgkin

A FDG-PET/CT é a técnica imagiológica mais importante na avaliação do LH. Esta possibilita a análise de tecidos metabolicamente ativos que consigam captar e acumular a nível intracelular a FDG, um radioisótopo, permitindo a sua observação durante o exame devido ao aumento da emissão de radiação gama (76).

Tornou-se assim num método fundamental na avaliação do LH devido à elevada avidéz (97-100%) que a FDG tem com a neoplasia (77), sendo que a sua utilização em conjunto com a TAC permite uma análise sinérgica, diminuindo as limitações que estas metodologias apresentam separadas (78).

Atualmente, a PET/CT é um método complementar imagiológico precioso na abordagem terapêutica do LH, não só para garantir um estadiamento correto, mas também para avaliar a resposta do tratamento implementado, permitindo um escalonamento ou diminuição da intensidade de acordo com o resultado (79).

Na prática clínica presentemente recomenda-se um re-estadiamento nos doentes que iniciem terapêutica recorrendo a uma PET/CT (65,72), após dois ciclos de tratamento, independentemente do ciclo escolhido (80,81). Este re-estadiamento é baseado na escala de Deauville, também conhecida como *5-point scale*. O sistema assenta na avaliação de um local afetado que esteve presente no início da doença com a captação de FDG mais intensa. Caracteriza-se a absorção do radioisótopo da seguinte forma: 1- sem captação; 2- captação \leq mediastino; 3- captação $>$ mediastino mas \leq fígado; 4- captação $>$ mediastino mas \leq fígado; 5- Captação marcadamente superior que o fígado e/ou novas lesões (82).

Relativamente à utilização da escala de Deauville para a interpretação da resposta ao tratamento, e avaliação após o término da mesma, foi desenvolvida a revisão de Lugano. Esta classificação permite definir, de acordo com a pontuação obtida na escala de Deauville, se a doença se encontra num estado de progressão ou, contrariamente, de não progressão, especificando a resposta metabólica como total, parcial ou negativa (75).

Com a implementação da imunoterapia no arsenal terapêutico contra o LH, foi necessário ajustar a classificação de Lugano para uma avaliação da resposta ao tratamento, desenvolvendo-se para esse efeito a classificação de LYRIC, introduzindo um conceito de resposta intermédia (83). Esta necessidade deve-se ao facto de 5-10% dos doentes com tumor sólidos sofrerem um fenómeno de pseudoprogessão com imagens inicialmente sugestiva de progressão, mas em avaliações imagiológicas ou anatomopatológicas posteriores, verifica-se resposta ao tratamento (84). Este fenómeno também conhecido como *tumor flare* corresponde ao aumento aparente da carga tumoral, resultante da infiltração de linfócitos T no local tumoral até que se desenvolva uma resposta imunitária satisfatória (85).

Apesar da PET/CT demonstrar ser uma ferramenta poderosa na abordagem terapêutica do LH é relevante referir que esta metodologia não é isenta de toxicidade, devido à utilização de contraste iodado e radiação ionizante (86). De modo a reduzir a toxicidade durante o estadiamento do LH, foram realizados estudos prospetivos recorrendo a tomografia por emissão de positrões com ressonância magnética (PET/MRI), em comparação com a PET/CT. Nestes estudos observou-se um melhor perfil de segurança na PET/MRI sem discrepâncias nas classificações, segundo o estadiamento de Ann Arbor comparativamente à PET/CT, tanto na população pediátrica (87), como adulta (86), sugerindo que a PET/MRI se apresenta como uma alternativa consistente e segura no estadiamento do LH.

7 Estratificação do risco e prognóstico

Para definir corretamente a estratificação do risco e o prognóstico da doença é necessário realizar exames laboratoriais como: hemograma completo, taxa de sedimentação de eritrócitos (ERS), doseamento das enzimas hepáticas, albumina, fosfatase alcalina, lactato desidrogenase, proteína C-reativa e despiste da infecção por VIH, vírus da hepatite B e C. Devido à toxicidade da terapêutica a instituir, também é necessário avaliar a função cardíaca e pulmonar antes de iniciar o mesmo (65,72,88).

De acordo com o estadiamento clínico do LH e fatores de risco definidos foram criadas diferentes definições de grupos de risco para o LH, discriminados na tabela 5, nas quais o tratamento da patologia se baseia. Estas foram desenvolvidas pela *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Lymphoma Study Association (LYSA)*, *German Hodgkin Study Group (GHSg)* e a NCCN, dividindo em três grupos de tratamento distintos (89).

Tabela 5 – Definição dos grupos de risco de acordo com a EORTC/LYSA, o GHSg, e a NCCN, adaptado de (65,72,90)

EORTC/LYSA	GHSg	NCCN
Estadio limitado - Estadio clínico I–II sem fatores de risco (supradiafragmático)	Estadio limitado - Estadio clínico I–II sem fatores de risco	Estadio inicial favorável - Estadio clínico I-II sem fatores de risco
Estadio intermédio Estadio clínico I–II com \geq 1 fator de risco (supradiafragmático)	Estadio intermédio - Estadio clínico I ou Estadio clínico IIA com \geq 1 fatores de risco Estadio clínico IIB com fator de risco C e/ou D, mas não A/B	Estadio inicial desfavorável - Estadio clínico I-II com \geq 1 fatores de risco

Estadio avançado- Estadio clínico III-IV	Estadio avançado- Estadio clínico IIB com fator de risco A e/ou B Estadio clínico III-IV	Estadio avançado- Estadio clínico III-IV
Fatores de Risco		
A: Massa mediastinal grande (<i>mediastinum-to-thorax ratio</i> ≥ 0.35) B: Idade ≥ 50 anos C: ERS > 30 mm/h com sintomas B* ou ERS > 50 mm/h sem sintomas B D: Envolvimento \geq a 4 áreas nodulares supradiagmáticas em 5	A: Massa mediastinal grande ($1/3 >$ do que o comprimento da caixa torácica) B: Doença Extranodular C: ERS > 30 mm/h com sintomas B* ou ERS > 50 mm/h sem sintomas B D: Envolvimento \geq a 3 áreas nodulares**	A: Massa mediastinal grande (<i>mediastinum-to-thorax ratio</i> > 0.35 ; <i>mediastinal mass ratio</i> > 0.33) B: Doença volumosa (nódulo > 10 cm) C: Sintomas B* D: ERS > 50 mm/h E: Envolvimento > 3 áreas nodulares

*(febre, suores noturnos, perda de peso sem explicação $>10\%$ nos últimos 6 meses)

** As áreas dos nódulos linfáticos não correspondem às regiões definidas pela classificação de Ann Arbor (uma área nodular pode incluir várias regiões nodulares)

Para avaliar a OS e a sobrevivência livre de progressão a cinco anos no LH de estadio avançado, foi instituído o *International Prognostic Score 7 (IPS-7)*, um sistema, que através de uma pontuação, permite estimar a OS destes doentes de acordo com os pontos obtidos (91). Este sistema é baseado em sete parâmetros clínicos, associados a um pior prognóstico: sexo masculino; idade > 45 anos; estadio clínico IV de acordo com a classificação de Ann Arbor; hemoglobina < 10.5 g/dL; albumina < 4 g/dL; contagem total de glóbulos brancos $> 15 \times 10^9/L$; contagem linfócitos $< 0.6 \times 10^9/L$ ou $< 8\%$ da contagem total de glóbulos brancos (92). Foi sugerida uma simplificação do

sistema, devido à perda de significado estatístico de alguns parâmetros, resultante da otimização das terapêuticas utilizadas. Nasce assim a IPS-3 que contempla três das variáveis anteriores: a idade, a concentração de hemoglobina e o estadio IV (93).

Atualmente, discute-se a utilidade da aplicação do IPS, devido à implementação de abordagens terapêuticas delineadas pela avaliação PET, no início e durante dos tratamentos. Na avaliação de um ensaio clínico incluindo doentes com LH de estadio elevado, submetidos a uma PET após 2 ciclos de tratamento, foi implementado o IPS-7 e analisados estatisticamente a importância dos seus parâmetros clínicos. Nestes doentes conclui-se que existe uma perda do valor preditivo destas variáveis e consequentemente da aplicação deste sistema (94).

8 Fundamentos na abordagem terapêutica do Linfoma de Hodgkin

8.1 Terapêutica convencional

8.1.1 Radioterapia

A radioterapia (RT) adjuvante, como suporte à quimioterapia, tem desempenhado um papel importante no tratamento do LH desde o século passado (95). A sua utilização no tratamento de neoplasias baseia-se no facto da radiação conseguir danificar diretamente a estrutura do ADN celular, resultando em *single-strand breaks*, *double-strand breaks* e *crosslink* entre cadeias, bem como indiretamente, pela criação de espécies reativas de oxigénio e azoto. Estas alterações são responsáveis pela ativação de mecanismos de apoptose, necrose e envelhecimento celular das células afetadas. Adicionalmente, a radiação também afeta organelos celulares comprometendo o seu funcionamento, como a membrana citoplasmática, retículo endoplasmático, ribossomas, mitocôndrias e lisossomas (96).

A RT também se fundamenta no princípio de que as células normais têm uma capacidade de reparação das estruturas danificadas do ADN superior à das células cancerígenas, sendo por isso mais suscetíveis à radiação (97). No entanto, a utilização em altas dosagens e campos de radiação grandes podem comprometer o funcionamento dos órgãos e tecidos adjacentes, bem como o aparecimento de neoplasias secundárias. Foram por isso desenvolvidas novas metodologias que permitam controlar esta toxicidade dos órgãos em risco, através da redução da dose, sem comprometer a eficácia no tratamento do LH, recorrendo a técnicas localizadas como a *involved-site radiation therapy* (ISRT) e *involved-node radiation therapy*. Complementarmente, a NCCN publicou as novas recomendações das doses de RT utilizadas, mediante os órgãos em risco irradiados (72).

Atualmente, observa-se a utilização de doses cada vez menores de RT, pelo que se pondera a necessidade da continuação desta abordagem no tratamento do LH (95). Para avaliar esta necessidade, são continuamente desenvolvidos ensaios clínicos que

observam o impacto da omissão da RT de consolidação, numa abordagem adaptada à resposta com recurso à PET/CT (98,99).

8.1.2 Quimioterapia

O início da utilização da quimioterapia no tratamento do LH a meados do século passado, deixando de recorrer apenas à RT, foi um dos marcos mais importantes para a melhoria da sobrevivência e curabilidade dos doentes com esta patologia (3). O tratamento tem como objetivo impedir a proliferação e induzir a morte das células tumorais, através da utilização de agentes antineoplásicos que interfiram na síntese de macromoléculas e na função das células neoplásicas (100). A quimioterapia assenta no pressuposto que as células cancerígenas são mais quimiosensíveis do que as células pertencentes aos tecidos saudáveis. Esta propriedade deve-se ao facto de as células tumorais apresentarem um crescimento celular rápido e descontrolado, sendo por isso mais suscetíveis aos fármacos que atuam a nível da divisão celular (101).

Atualmente, muitos dos tipos de cancro são curados ou controlados recorrendo à utilização de regimes em terapia combinada, em detrimento a regimes em monoterapia. O desenvolvimento destes regimes assenta na utilização de fármacos com as seguintes características: cada agente deve ter atividade antitumoral; os mecanismos de ação devem ser diferentes e por sua vez os mecanismos de resistência ao fármaco; e, a combinação do regime e das dosagens escolhidas deve originar um perfil de segurança tolerável (102).

Tendo estes aspetos em consideração foram desenvolvidos diferentes protocolos que são utilizados para o tratamento do LH, como o ABVD, ABVE-PC, AVD, AVPC, BEACOPP_{esc}, BV-AVE-PC, CAPDAC, COPDAC, C-MOPP, CHOP, CVbP, DHAP, EPIC, GCD, GDP, GEMOX, GV, GVD, ICE, IGEV, IV, MINE, mini-BEAM, OEPA (72,103). Destes protocolos destacam-se os mais frequentemente utilizados como o ABVD e BEACOPP_{esc} nos adultos (65,72), estando os protocolos discriminados detalhadamente no anexo 1.

8.2 Transplante autólogo de células estaminais

Como mencionado anteriormente, o TACE é um procedimento reservado para os doentes com LH R/R, sendo que este transplante possui a particularidade de que o doador e o recetor são ambas a mesma pessoa. Consiste na colheita de células estaminais a partir do sangue periférico ou da medula óssea do próprio doente que, posteriormente, serão reinfundidas após uma ablação medular induzida por quimioterapia em doses elevadas (104).

Previamente à colheita das células estaminais por aférese é necessário estimular o crescimento das mesmas, através de um procedimento denominado de mobilização. A mobilização pode ser alcançada através da utilização de fatores estimulantes das colónias dos granulócitos, como o filgrastim, podendo no caso de em maus mobilizadores beneficiar da utilização em conjunto com plerixafor. Este fármaco é um antagonista seletivo reversível do recetor de quimocinas CXCR4 que permite a libertação de células estaminais da medula óssea, através do bloqueio da ligação do recetor CXCR4 ao fator SDF-1 α (105). Adicionalmente, recorre-se a regimes de salvamento previamente ao TACE, como o DHAP, ICE, IGEV, com o objetivo de diminuir a carga tumoral e aumentar a mobilização celular antes do transplante (65,72).

Após a realização do TACE com quimioterapia de doses elevadas, é expectável que 90% dos doentes desenvolvam uma infeção. Sendo comum um período de neutropenia de oito ou mais dias, considera-se por isso os doentes oncológicos submetidos a este procedimento em alto risco de desenvolver infeções. Por este motivo, é importante selecionar e aplicar a profilaxia antibacteriana, antifúngica e antiviral adequada, atendendo ao risco e ao perfil do doente (106).

8.3 Novas abordagens farmacoterapêuticas

Os avanços da terapêutica clássica nas modalidades da quimioterapia e radioterapia foram bastantes eficazes na redução da mortalidade causada pelo cancro, no entanto há casos em que esta não é suficiente para dar resposta aos doentes recidivos e refratários a estes tratamentos. Com o objetivo de responder a estes doentes, desenvolveu-se a terapia direcionada, capaz de atingir as células tumorais pelo

conhecimento do seu perfil mutacional com a procura de alvos que se encontram alterados ou sobre-expressos, relativamente às células normais (107).

As novas abordagens terapêuticas utilizadas atualmente na clínica são maioritariamente pertencentes à terapêutica dirigida, com conjugados anticorpo-fármaco, inibidores dos checkpoints imunitários, inibidores das vias de sinalização oncogénicas e imunomoduladores (6), recorrendo a terapêuticas baseadas em anticorpos (figura 3) ou moléculas pequenas, destacando-se a primeira no tratamento do LH.

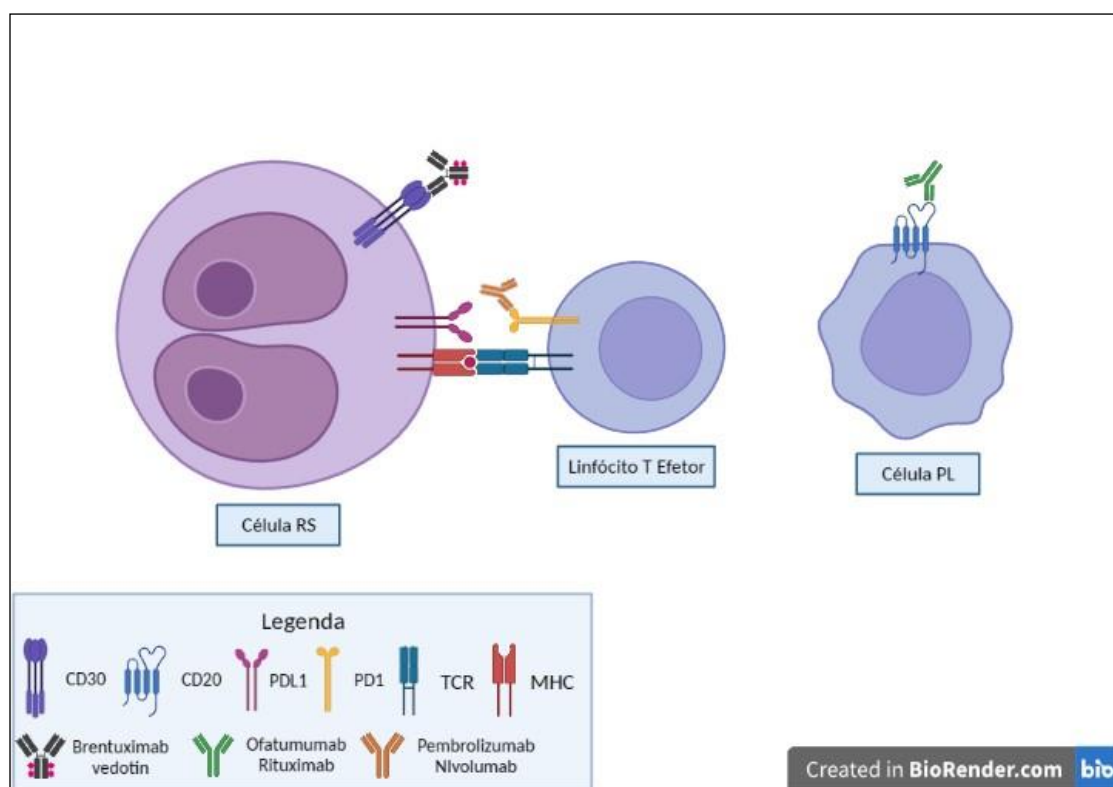


Figura 3 – Novas abordagens farmacoterapêuticas utilizadas no LH, recorrendo a terapêutica dirigida com anticorpos. [Criado com BioRender.com]

8.3.1 Conjugados anticorpo-fármaco

Sendo o marcador CD30 expresso nas células HRS característico do LHC foi desenvolvido o conjugado anticorpo-fármaco brentuximab vedotin (BV), um anticorpo monoclonal direcionado para a proteína CD30 ligado covalentemente ao agente monometil auristatina E (MMAE) (108).

O mecanismo de ação do conjugado inicia com a ligação do anticorpo ao recetor, induzindo a internalização do complexo por endocitose mediada por clatrina, originando um endossoma. Posteriormente, este funde com os lisossomas, favorecendo a clivagem proteolítica da porção ligante do conjugado, resultando na libertação da MMAE. Esta molécula possui atividade antimicrotubular sendo responsável por inibir a polimerização dos microtúbulos, induzindo a paragem do ciclo celular e consequentemente a morte da célula (109).

8.3.2 Imunomoduladores

Como descrito anteriormente, a via de sinalização co-inibitória PD-1/PD-L1, responsável pela exaustão temporária dos linfócitos T, tem um papel importante no microambiente tumoral, promovendo a evasão das células HRS ao sistema imunitário. Aproveitou-se assim a oportunidade terapêutica de modular esta via, através da utilização de anticorpos específicos com alta afinidade para o recetor PD-1, como o pembrolizumab e o nivolumab (110).

O recetor PD-L1 encontra-se expresso tanto nas células tumorais como nas células apresentadoras de antígeno, e quando estabelece ligação com o recetor PD-1, presente nas células T, resulta na fosforilação da tirosina cinase específica dos linfócitos T. Por ação desta sinalização, existe o recrutamento da tirosina fosfatase Shp2, responsável pela inativação do recetor dos linfócitos T e do co-estimulador CD28. Ao bloquear a via co-inibitória PD-1/PD-L1, previne-se assim a fosforilação da tirosina cinase específica dos linfócitos T e consequentemente o recrutamento da tirosina Shp2 (111). A utilização de fármacos anti-PD-1, como o pembrolizumab e o nivolumab, apresentam por isso um aumento da resposta das células T aos antígenos tumorais, bem como a sua proliferação e produção de citocinas (110).

Contrariamente ao LHC, as células PL do LHNPL expressam regularmente o imunomarcador CD20, sendo por isso bons alvos para a terapêutica dirigida com anticorpos anti-CD20 (112), como o ofatumumab e o rituximab (65).

Os anticorpos monoclonais anti-CD20 apresentam diferentes mecanismos responsáveis pela morte celular das células que expressem este marcador. Após a ligação do anticorpo ao recetor são promovidas diferentes interações com o sistema

imunitário como a citotoxicidade mediada pelo complemento, a citotoxicidade celular mediada pelo complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpo, fagocitose celular dependente de anticorpo ou também pela indução direta da apoptose celular mediada por caspases (113,114).

A lenalidomida é um imunomodulador também utilizado no LHC (72), que apresenta diferentes mecanismos antineoplásicos. Este fármaco é um ativador dos linfócitos T, devido à capacidade que apresenta em fosforilar diretamente a tirosina pertencente ao CD28, promovendo a ativação a jusante das proteínas PI3K, GRB-2-OS, e NF- κ b. A indução desta sinalização resulta num aumento da produção de IFN- γ e IL-2, responsáveis por estimular a proliferação das células T e aumentar a atividade das células NK (115). Adicionalmente, as células NK apresentam uma função efetora aumentada, devido à ativação induzida pela lenalidomida dos recetores CD16 e NKG2D, responsáveis por mediar a citotoxicidade celular dependente de anticorpos e o reconhecimento de ligandos induzidos pelo stress, comum nas células malignas (116).

Complementarmente, este imunomodulador é um forte inibidor da libertação da citocina pró-inflamatória TNF- α (115), potencialmente capaz de diminuir a produção autocrina desta citocina pelas células HRS e do microambiente tumoral, reduzindo a ativação do fator de transcrição NF- κ B (117). Por outro lado, a lenalidomida diminui a expressão de fatores angiogénicos como o VEGF e a IL-6 (115), apresentando por isso potencial para contrariar o aumento de vascularização e sinalização angiogénica observada nos nódulos linfáticos do LHC (117).

A modulação da via PI3K/Akt também se apresenta como uma opção terapêutica para o tratamento do LH, recorrendo ao everolimus, um inibidor da cinase mTOR (118). Esta cinase serina-treonina, ativada indiretamente pela cinase Akt, é constituída pelos complexos mTORC1 e mTORC2, consistindo o complexo mTORC1 no alvo de inibição do everolimus. O complexo mTORC1 é responsável pela ativação dos fatores de tradução 4EBP1 e S6K1, promovendo a tradução do mRNA e consequentemente a síntese proteica (119).

A inibição desta via de sinalização é promovida pela formação de um complexo entre o everolimus e a ciclofilina FKBP-12, que consequentemente permite o bloqueio do complexo mTORC1 (120). Esta inibição irá influenciar o crescimento, metabolismo

e sobrevivência das células, bem como a regulação do ciclo celular pelo controle de *checkpoints* envolvidos na reparação do DNA, e os processos angiogénicos tumorais (118).

9 Abordagem terapêutica no adulto

As seguintes recomendações das abordagens utilizadas no tratamento do LH no adulto, têm por base a análise de diversos ensaios clínicos desenvolvidos, juntamente com o consenso dos painéis pertencentes das diretrizes clínicas “*Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*” e “*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma*”.

As árvores de decisão terapêutica com as recomendações individualizadas de cada sociedade para o tratamento do LHC e LHNPL no adulto, encontram-se esquematizadas no anexo 2.

9.1 Linfoma de Hodgkin Clássico

9.1.1 Estadio limitado

O LH em estadio limitado, correspondendo aos estadios I e II sem fatores de risco, apresenta uma taxa de controlo da doença muito elevado. Por esse motivo, o objetivo da otimização da terapêutica neste estadio, corresponde ao desenvolvimento de metodologias que permitam diminuir a toxicidade a longo prazo mantendo um bom controlo da doença (121).

O tratamento do LH em estadio inicial deve iniciar-se sempre por 2 ciclos do regime ABVD. De acordo com o estudo H10, a utilização da PET/CT deve ser sempre utilizada após a terapêutica inicial, de modo a permitir uma adaptação do tratamento baseado nos resultados observados. Adicionalmente, define que a utilização de 1 ciclo de ABVD + 20Gy de ISRT, ou 2 ciclos de ABVD é uma opção terapêutica viável para os doentes PET/CT negativo, bem como a realização de 2 ciclos BEACOPPesc+30Gy de ISRT nos doentes com PET/CT positivo (65,72,122).

Alternativamente, os doentes com um resultado de PET/CT negativo (considerado como escala Deauville 1-2) em conformidade com o estudo RAPID, podem beneficiar da realização de apenas 1 ciclo de ABVD, omitindo a utilização de RT de consolidação, e conseqüentemente a toxicidade da sua irradiação com uma perda muito pouco significativa da eficácia (65,72,123). Permiteu também observar que a

utilização de 2 ciclos adicionais de ABVD+ 30Gy ISRT nos doentes Deauville 3 é uma opção terapêutica viável (72).

De modo a reduzir os efeitos tóxicos do protocolo ABVD, nomeadamente a toxicidade pulmonar causada pela utilização de vários ciclos de bleomicina, o estudo RATHL estudou a possibilidade da sua omissão após um resultado de PET/CT negativo com 2 ciclos prévios de ABVD. Conclui-se que os doentes de todos os estadiamentos podem realizar 4 ciclos adicionais de AVD sem comprometer a eficácia do tratamento (72,124).

Segundo o ensaio HD16 os doentes com escala Deauville 3, são passíveis de não recorrer a quimioterapia adicional após os dois ciclos iniciais de ABVD, utilizando apenas como terapia de consolidação a RT. Este esquema terapêutico é particularmente aplicado nos doentes que não apresentem fatores de risco de acordo com a classificação do GHSG (72,125).

Com base numa adaptação do estudo RAPID e H10, pode ser recomendado a utilização de uma análise complementar por PET/CT, após um total de 4 ciclos de ABVD nos doentes previamente classificados como Deauville 4 (72). Caso o doente apresente um resultado negativo, será necessário adicionar 30Gy de ISRT, por outro lado, se o exame demonstrar um resultado positivo será realizada uma biopsia. Posteriormente, é avaliada a necessidade de realizar 30 Gy de ISRT no caso de uma biopsia negativa, e alternativamente na presença de um resultado positivo abordar a doença como refratária (72,122,123).

Na ausência da possibilidade de realizar uma abordagem baseada na resposta recorrendo à tecnologia PET/CT, preconizam-se a utilização de 2 ciclos ABVD+ 20Gy ISRT, de acordo com o estudo HD10 (65,126).

9.1.2 Estadio intermédio

O LH em estadio intermédio é definido como doentes pertencentes ao estadio I e II com a presença de fatores de risco, sendo mais comum a presença de doença volumosa ou extranodular. O tratamento destes doentes é geralmente realizado com recurso à terapia combinada com quimioterapia e RT (127).

Conforme anteriormente mencionado, o estudo RATLH permite recomendar a omissão da bleomicina no regime ABVD em doentes com uma PET/CT negativa, após 2 ciclos de ABVD (72,124).

O estudo H10 permite a recomendação da utilização de 2 ciclos de ABVD+30 Gy ISRT, nos doentes que obtiveram um resultado PET/CT negativo após 2 ciclos de ABVD, bem como a utilização de 2 ciclos do regime BEACOPPesc+ 30 Gy ISRT nos doentes com um resultado positivo (65,72,122).

Adicionalmente, com base na adaptação do estudo RATLH e H10, recomenda-se em doentes que realizaram 2 ciclos iniciais de ABVD e 2 ciclos de BEACOPPesc, após um resultado de uma PET/CT positiva, a realização de uma nova avaliação por PET/CT. Sendo que, se obtiverem um resultado negativo, pode ser realizado 2 ciclos adicionais de BEACOPPesc ou 30 Gy ISRT, de acordo com o estudo RATLH e H10, respetivamente. Em oposição, se o resultado à segunda PET/CT for positivo, recomenda-se a realização de uma biopsia. Mediante um resultado negativo, tal como anteriormente mencionado, deve-se proceder com a utilização de 2 ciclos adicionais de BEACOPPesc ou 30 Gy ISRT, sendo que se a biopsia for positiva a doença deve ser tratada como refratária (72,122,124).

Na incapacidade de realizar uma abordagem baseada na resposta com recurso à tecnologia PET/CT, sugerem-se a utilização de 2 ciclos de BEACOPPesc + 2 ciclos de ABVD ou 4 ciclos de ABVD, ambos seguidos de 30Gy de ISRT, de acordo com o estudo HD14 (65,128).

9.1.3 Estadio avançado

Os doentes pertencentes aos restantes estadios são caracterizados como estadio avançado. A otimização da terapêutica nestes doentes é um processo complexo que tem vindo a ser abordado por diferentes ensaios clínicos com o propósito de encontrar um balanço entre a toxicidade a curto-longo prazo e a eficácia do tratamento (129).

Fundamentado no estudo RATLH, os doentes neste estadiamento, também devem ter um tratamento que assente na avaliação da resposta recorrendo à PET/CT. Recomenda-se, com base neste estudo, a utilização de 2 ciclos iniciais de ABVD,

omitindo a bleomicina num resultado da PET/CT negativo, realizando 4 ciclos do protocolo AVD. No caso de um resultado PET/CT positivo, deve ser administrado 4 ciclos de ABVD ou 3-4 ciclos de BEACOPPesc. Uma nova avaliação da resposta deve ser conduzida no final destes ciclos, com a recomendação de RT de consolidação ou biópsia, nos doentes com uma PET/CT positiva. Os doentes com PET/CT negativa podem beneficiar de 1 ciclo extra de BEACOPPesc, caso tenham realizado 3 ciclos, para um total de 4 ciclos completos (65,72,124).

O regime BEACOPPesc apesar de ser bastante ativo na doença avançada, é um regime de poliquimioterapia intensiva com toxicidade substancial que deve ser cuidadosamente gerida. De modo a maximizar o tratamento e o controlo da doença, mantendo um perfil de toxicidade aceitável, foi desenvolvido o estudo HD18. Baseando-se numa abordagem dirigida pela resposta ao tratamento, recorrendo à tecnologia PET/CT, avaliou-se a necessidade da intensificação da terapêutica nos doentes mediante o resultado obtido (130).

O tratamento otimizado baseado neste estudo consiste na realização de 2 ciclos iniciais de BEACOPPesc, com um aumento para 4 ciclos no caso de um resultado de PET/CT positivo, e a manutenção de 2 ciclos no caso de um resultado negativo. Após estes novos ciclos de quimioterapia é efetuada uma nova PET/CT para avaliar a necessidade de realizar RT localizada adicional, com o objetivo de controlar o tamanho dos nódulos afetado, pretendendo-se um tamanho residual <2,5cm. Alternativamente os doentes classificados com uma escala de Deauville de 4-5 na primeira avaliação por PET/CT, podem recorrer a 2 ciclos adicionais de BEACOPPesc, aquando de um resultado negativo na segunda avaliação por PET/CT, para a realização de um total de 6 ciclos de BEACOPPesc (65,72,130).

Mais recentemente foi promovido o ensaio ECHELON-1 que observou a aplicação eficaz do BV no tratamento da doença avançada, não se restringindo apenas à doença R/R. A terapêutica implementada é constituída por 6 ciclos de BV+AVD, sendo que após a mesma é realizada um reestadiamento por PET/CT, considerando necessário realizar uma biópsia no caso de um resultado positivo (72,131).

Na eventualidade de não ser possível aplicar uma abordagem mediada na resposta ao tratamento, indica-se a administração de 6 ciclos de BEACOPPesc ou

ABVD, com a adição de RT com o objetivo de obter um tamanho residual <2,5cm nos nódulos afetados (65).

9.1.4 Doença recidiva/refratária

Os doentes com suspeita de doença R/R têm de ser submetidos a uma biopsia confirmatória e um restadiamento por PET/CT (72), considerando-se nestes doentes como tratamento preferencial a administração de doses elevadas seguidas de quimioterapia com TACE(127). No caso dos doentes com recidiva e estadio IA/IIA prévio sem nunca terem sido alvos de RT e tenham realizado apenas 3-4 ciclos de tratamento, o TACE pode ser evitado, recorrendo apenas a um regime terapêutica de segunda linha (72).

Diferentes estudos demonstraram uma importante correlação entre a indução de uma citoredução previamente ao TACE e o sucesso do mesmo. Esta citoredução pode ser alcançada recorrendo a uma terapêutica de segunda linha antes da realização da quimioterapia de doses elevadas. Tendo por base diferentes ensaios clínicos, os seguintes regimes podem ser utilizados para este efeito são: DHAP, IGEV, ICE, ICE+BV, ICE+nivolumab, pembrolizumab, GVD, GVD+pembrolizumab gencitabina+bendamustina+vinorelbina, BV, BV+bendamustina, BV+nivolumab (65,72).

Posteriormente, o doente pode ser submetido a quimioterapia em doses elevadas seguida de TACE, com a possibilidade de realizar terapêutica de manutenção com BV, de acordo com o ensaio clínico AETHERA (65,72). Este ensaio define que os doentes com 2 ou mais dos seguintes fatores de risco apresentam um benefício clínico mais pronunciado, sendo estes fatores uma remissão com uma duração <1 ano, envolvimento extranodular, PET/CT positiva no momento do transplante, sintomas B e mais do que 1 tratamento de segunda linha (72,132).

Os doentes que são refratários ao TACE podem recorrer a um segundo transplante autólogo ou alogénico (65,72). Adicionalmente, os doentes que não responderam ao transplante devem realizar terapêutica subsequente com outros regimes de segunda linha não utilizados, ou bendamustina, bendamustina+carboplatina+etoposido, C-MOPP, everolimus, CGD, GEMOX,

lenalidomida, MINE, mini-BEAM, vimblastina e nivolumab (em doentes que já tenham realizado BV) (72).

9.2 Linfoma de Hodgkin Nodular Predominantemente Linfocítico

9.2.1 Doença não refratária

Visto que o LHNPL não apresenta ensaios clínicos aleatorizados que permitam a comparação direta de diferentes regimes de quimioterapia não existe um regime de eleição para o seu tratamento (72). Todavia, a informação obtida nos estudos referentes ao LHC é aplicada para o tratamento do LHNPL (65,72).

Atualmente, o tratamento do LHNPL estadio I, sem presença de fatores de risco, pode ser feita recorrendo apenas a 30Gy de radioterapia, baseado nos resultados de um estudo retrospectivo realizado pela GHSG (65,133), sendo que, também poderá ser utilizada em doentes com estadio IIA sem doença volumosa (72).

Os restantes estadios podem ser tratados em conformidade com o tratamento utilizado no LHC (65). Alternativamente, com base na avaliação de diferentes estudos, os doentes com estadio I-II, que não sejam ilegíveis para tratamento com apenas RT, podem beneficiar da utilização do regime combinado de quimioterapia (ABVD, CHOP, CVbP), rituximab e ISRT. Os doentes dos estadios III-IV apresentam como opções de tratamento a utilização de terapêutica combinada, rituximab em monoterapia ou RT localizada. Após o término do tratamento e no caso de suspeita de doença R/R, deve ser realizado um re-estadiamento por PET/CT, sendo que os doentes que estão a responder à terapêutica podem realizar RT de consolidação caso ainda não tenham sido irradiados (72).

9.2.2 Doença recidiva/refratária

No caso de suspeita de LHNPL R/R é necessário realizar uma biopsia para confirmar uma eventual progressão para linfoma não Hodgkin, como o linfoma difuso de grandes células B (65,72).

A terapêutica para a doença R/R, compreende a utilização de anticorpos anti-CD 20 como o rituximab ou ofatumumab (65), sendo que outras opções terapêuticas incluem, a aplicação de RT, terapêutica com os regimes de segunda linha (R+bendamustina, R+DHAP, R+ICE, R+IGEV), ou um dos regimes preferenciais, não previamente utilizados. O doente deve ter uma avaliação contínua da resposta ao tratamento, para averiguar a necessidade de aplicar linhas de tratamento subsequentes (72).

10 Abordagem terapêutica em populações especiais

10.1 Pediatria

Apesar do LH pediátrico apresentar excelentes respostas ao tratamento, a otimização da terapêutica nestes doentes é particularmente importante, pois a exposição não controlada de RT e agentes quimioterapêuticos, é responsável por um aumento da mortalidade precoce e maiores taxas de toxicidade cardíaca, pulmonar, gonadal, endócrina e aparecimento de neoplasias secundárias. A prioridade do tratamento da população pediátrica consiste na escolha de um regime que considere o balanço entre um bom controlo da doença neoplásica e das comorbilidades tardias que possam advir da terapêutica instituída (134).

Atualmente ainda não existe harmonização internacional que permita estratificar os doentes de acordo com o risco que apresentem. No entanto, conhecendo os fatores que conferem um pior prognóstico da doença foi criada a “*Staging Evaluation and Response Criteria Harmonization for Childhood*”, um projeto internacional que permite a interpretação e comparação dos ensaios clínicos a nível mundial (103).

As seguintes recomendações são baseadas nas diretrizes de prática clínica “*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Hodgkin Lymphoma*”, e encontra-se esquematizadas no anexo 3, sendo que a sua aplicabilidade é para doentes com idade compreendida até aos 39 anos. Independentemente do estadio apresentado ou da histologia, a participação em ensaios clínicos caso seja possível, é sempre uma opção encorajada (103).

10.1.1 Linfoma de Hodgkin Clássico

Os doentes pediátricos com LHC de baixo risco incluem os estadios IA, IIA, IB, sem doença volumosa e lesões extranodulares (103). O regime preferencial consiste na realização de dois ciclos OEPA, sendo que mediante uma resposta adequada poderá ser omitida a RT, enquanto numa resposta inadequada ao tratamento os doentes beneficiam de consolidação com RT, segundo o estudo EuroNet-PHL-C (135).

Adicionalmente, de acordo com o estudo AHOD0431 os doentes de estadió baixo com uma histologia de LHCCM podem alternativamente receber 3 ciclos do regime AVPC (136), e em caso de resposta inadequada realizar consolidação com ISRT. Em casos particulares poderá ser realizado o regime ABVD, tal como nos adultos (103).

A população pediátrica com LHC estadió IA/IIA (com doença volumosa e com ou sem lesões extranodulares), IB (com ou sem doença volumosa e lesões extranodulares), IIB (sem doença volumosa, com ou sem lesões extranodulares) e IIIA considera-se como doentes com risco intermédio. Para estes doentes os regimes preferenciais são os de acordo com os ensaios clínicos AHOD0031 e EuroNet-PHL-C1, podendo à semelhança dos doentes de risco baixo, realizar o protocolo ABVD (103).

O estudo AHOD0031 define como início de tratamento 2 ciclos de ABVE-PC, e posteriormente a repetição de mais dois ciclos ABVE-PC. Caso os doentes apresentem uma resposta lenta após os dois primeiros ciclos de quimioterapia (redução < 40% do diâmetro perpendicular observado numa TAC), são eleitos para RT de consolidação, sendo que os doentes com resposta rápida sem resposta completa (CR: redução $\geq 80\%$ do diâmetro perpendicular, sem massa extramediastinal >2.0cm com um resultado de PET/CT negativo no final da terapêutica) ao tratamento inicial, também apresentam esta indicação (137).

Por outro lado, o estudo EuroNet-PHL-C1 preconiza a utilização de 2 ciclos iniciais de OEPA, sendo adicionado 2 ciclos de COPDAC aos doentes que apresentem uma resposta adequada (redução $\geq 50\%$ do volume tumoral em qualquer nódulo envolvido ou PET/CT negativa). Nos doentes que não apresentam resposta, são adicionados 2 ciclos de COPDAC mais RT em todas as regiões inicialmente envolvidas, com um aumento de 10Gy nas regiões que responderam mal ao tratamento (redução do volume <75% e um volume residual >5mL) (138).

Os doentes de alto risco IIB, IIIA, IIIB e IV apresentam como tratamento preferencial os implementados nos ensaios AHOD1331 e EuroNet-PHL-C1. Recomenda-se adicionalmente regimes de acordo os ensaios HLHR13, bem como os

regimes ABVD e BEACOPPesc (apenas recomendado em doentes com doença extensa) (103).

Relativamente aos regimes preferenciais, o estudo AHOD1331 sugere a utilização de dois ciclos de BV-AVE-PC com uma posterior avaliação da resposta. Nos doentes com uma resposta rápida (PET/CT negativo após os 2 ciclos iniciais) são implementados 3 ciclos adicionais de BV-AVE-PC com ISRT nas regiões de adenopatia mediastinal grande, procedendo-se de igual modo nos doentes com uma resposta lenta (PET/CT positivo após os 2 ciclos iniciais), mas com a particularidade de realizar um aumento de 9 Gy nos locais com uma resposta metabólica incompleta (Deauville score >3) (139).

Com base no mesmo estudo, o regime inicial constituído por 2 ciclos de ABVE-PC pode ser considerado. Após estes ciclos, os doentes recebem 3 ciclos adicionais de ABVE-PC com ISRT nas regiões de adenopatia mediastinal grande. À semelhança do regime anterior, também é necessário aumentar a radiação nos respondedores lentos e irradiar as áreas com resposta metabólica incompleta (139).

O estudo EuroNet-PHL-C1 previamente mencionado, nos doentes de alto risco aconselha a utilização de 2 ciclos iniciais de OEPA, com 4 ciclos adicionais de COPDAC. Tal como os doentes de risco intermédio, os doentes com uma resposta inadequada após os dois ciclos iniciais são candidatos a RT de consolidação em todas as regiões inicialmente envolvidas, com um aumento de 10Gy nas regiões que responderam mal ao tratamento (138).

A terapêutica alternativa baseada no estudo HLHR13, recomenda 2 ciclos iniciais de AEPA, com a administração de 4 ciclos adicionais de CAPDAC. Os doentes que não apresentarem uma resposta inicial (PET Deauville 4-5 e uma redução < 25% diâmetro perpendicular) após os dois ciclos de AEPA, recebem posteriormente RT nos locais de resposta com resposta insatisfatória (140).

Todos os doentes com suspeita de doença R/R necessitam de uma biopsia confirmatória. Nos casos positivos é recomendado iniciar tratamento de re-indução, existindo 4 grupos terapêuticos diferentes: regimes baseados em platina; regimes baseados em etoposido/ifosfamida; regimes baseados em gencitabina; e regimes baseados em terapêutica dirigida e imunoterapia. Não existe dados que comprove a

eficácia de superioridade entre grupos, sendo por isso a escolha do regime de re-indução uma decisão individualizada (103).

Após a re-indução é necessário avaliar a resposta do tratamento, caso tenha sido observada uma resposta metabólica completa (Deauville score ≤ 3), o seguimento consiste na utilização de quimioterapia em doses elevadas e TACE, com RT de manutenção se o doente ainda não foi irradiado, ou brentuximab vedotin se o doente apresentar alto risco de doença (doença progressiva ou R/R no primeiro ano de diagnóstico). Por outro lado, caso não tenha sido observada uma resposta metabólica completa, poderá ser feita RT antes do TACE. Excepcionalmente os doentes com risco bastante favorável (estadio inicial não IIIB ou IVB, sem RT prévia, duração de resposta completa >1 ano, ausência de doença extranodular ou sintomas B no momento da recidiva), podem não realizar TACE, procedendo apenas ao regime de re-indução e RT (103).

Os doentes que tenham sido refratários ao TACE, podem realizar um transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas, ou tal como os doentes refratários à terapêutica de re-indução, podem recorrer à terapêutica subsequente com uma das seguintes alternativas: bortezomib+ifosfamida+vinorelbina; EPIC; ICE; GDP; nivolumab; pembrolizumab (103).

10.1.2 Linfoma de Hodgkin Nodular Predominantemente Linfocítico

O tratamento inicial do LHNPL nos estadios iniciais IA, IIA sem doença volumosa segue as recomendações do estudo AHOD03P1 e as observações do relatório anglo-frances realizado por Shankar *et al* (103). No estadio IA é recomendada a ressecção completa do nódulo afetado, sendo sujeito a confirmação com uma PET/CT (141). Após extração procede-se a um período de vigilância do local primário a cada 3-4 meses durante os primeiros dois anos (103). Alternativamente, após ressecção completa pode ser realizado 3 ciclos de CVbP (142).

Na incapacidade de realizar uma ressecção completa ou ter sido obtido uma confirmação de vestígio de doença por PET/CT, é recomendado realizar 3 ciclos de AVPC (141). Outras alternativas incluem a realização de 2 ciclos OEPA baseado no estudo EuroNet-PHL-C1, ou a utilização de 3 ciclos de CVbP \pm rituximab, sendo que a

utilização de rituximab no LHNPL estadio inicial ainda carece de estudos. A adição de RT de consolidação é recomendada em todos os regimes caso a resposta não tenha sido adequada (103).

Os restantes estadios da doença são extremamente raros na população pediátrica, pelo que a informação de quais as melhores opções terapêuticas é muito reduzida, não existindo recomendações específicas para estes estadios, sendo por isso tratado como o LHC. Antes de iniciar qualquer terapêutica é importante reavaliar o diagnóstico patológico, excluindo LHC e LGCBRTH, bem como nos casos R/R onde é necessário avaliar a transformação para linfoma difuso de grandes células B (103).

10.2 Idoso

Semelhantemente à população pediátrica, a otimização terapêutica na população idosa reside na diminuição da toxicidade nos tratamentos aplicados. A tolerância nesta população aos tratamentos curativos é bastante reduzida devido à toxicidade excessiva e poucas alternativas terapêuticas disponíveis, pela falta de informação das novas opções terapêuticas nesta faixa etária (143).

Segundo as recomendações da ESMO, o regime terapêutico ABVD apresenta-se como a opção terapêutica primária para os doentes com idade superior aos 60 anos (65). Estes doentes de forma a minimizar a toxicidade devem descontinuar a utilização de bleomicina após 2 ciclos e estão contraindicados a utilizar o protocolo BEACOPPesc (65,72).

As recomendações da NCCN, nomeadamente no estadio I e II com doença favorável, consideram a utilização de 4 ciclos do protocolo CHOP juntamente com ISRT, ou 2 ciclos ABVD com ISRT, com ou sem 2 ciclos AVD. Nos restantes estadios os doentes poderão beneficiar da utilização dos seguintes regimes: 2 ciclos de ABVD seguidos de 4 ciclos de AVD se PET/CT negativo (caso se observe PET/CT positivo, após os 2 ciclos iniciais, deverá ser feita uma abordagem individualizada); BV + AVD; BV + DTIC; e 6 ciclos de CHOP ± ISRT (72).

Os doentes com doença R/R apresentam um mau prognóstico, não sendo possível atualmente uniformizar recomendações para estes doentes. Considera-se por isso a

palição com terapia individualizada a metodologia mais recomendada, recorrendo a terapêutica com apenas um agente como a bendamustina, everolimus, lenalidomida, BV, ISRT, nivolumab ou pembrolizumab (72).

11 Futuras perspectivas no tratamento do Linfoma de Hodgkin

A implementação das novas abordagens terapêuticas recorrendo a novos fármacos no LHC R/R tem apresentado bons resultados. O sucesso destas novas terapias confere motivação para a continuação do estudo de novas moléculas e abordagens, assim como avaliar a aplicabilidade destes tratamentos em combinação com a quimioterapia para o tratamento de primeira linha, determinando cada vez melhor quem beneficiará destas novas terapêuticas (144).

A utilização de células T com recetores de antigénio quimérico (CAR-T), tem sido uma das novas abordagens que tem revolucionado o tratamento de algumas malignidades hematológicas (145). As células CAR-T são células modificadas que apresentam o domínio extracelular de um anticorpo monoclonal, permitindo o reconhecimento de antigénios independente da expressão do sistema de maior histocompatibilidade. As gerações mais recentes possuem o domínio intracelular do recetor das células T juntamente com os componentes de sinalização co-estimulatórios. A ativação destas células de acordo com o antigénio para o qual foram desenhadas permite a ativação das células T com a morte da célula alvo (146). No tratamento do LH atualmente avalia-se a utilização destas células com a capacidade de detetar marcadores expressos nas células malignas, como o CD30 (147) e o LMP nos doentes EBV+ (148).

O uso de terapêutica dirigida recorrendo a pequenas moléculas, como os inibidores das tirosinas cinases, também demonstra um caminho promissor para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas (149). Como descrito anteriormente, um dos mecanismos reconhecidos de linfomagénesse do LH compreende a ativação amplificada da via JAK2/STAT, captando o interesse de moduladores desta via como o ruxolitinib, um inibidor seletivo da JAK1/2 (144).

Outro alvo com potencial de tratamento no LH é a tirosina cinase de Bruton, um mediador responsável pela ativação, proliferação e diferenciação das células B. Adicionalmente, demonstrou em vários estudos ser responsável pela sinalização de diferentes vias celulares importantes, como a PI3K/mTOR, FAS e NF- κ B, conhecidas

pelo seu papel no desenvolvimento de neoplasias. A inibição desta cinase recorrendo ao ibrutinib já é uma opção terapêutica utilizada no tratamento de diferentes neoplasias hematológicas, tendo o seu interesse vindo a aumentar no tratamento do LH (150).

A utilização de RT no tratamento do LH é um procedimento com eficácia conhecida, contudo apresenta toxicidades e efeitos secundários tardios que limitam o seu uso na prática clínica. Para contrariar essas desvantagens tem-se desenvolvido a terapia dirigida no âmbito da radioimunoterapia, uma abordagem que permite a entrega da radiação de uma forma mais segura e eficaz. Esta nova visão da RT já foi incorporada no tratamento de alguns regimes de condicionamento de transplante de células estaminais (151).

O ítrio-90-basiliximab é um radiofármaco constituído pela conjugação de um isótopo radioativo a um anticorpo anti-CD25 que tem sido estudado no tratamento do LH, nomeadamente no condicionamento do TACE. As células RS e os linfócitos pertencentes ao microambiente tumoral expressam este marcador, apresentando-se por isso como alvos para esta nova abordagem terapêutica (152).

A modulação da regulação epigenética é uma alternativa terapêutica eficaz no tratamento do cancro, existindo diferentes mecanismos da regulação epigenética passíveis de ser modulados, como a metilação do DNA e a de-acetilação das histonas. Atualmente, para além dos mecanismos anti-tumorais já conhecidos, tem crescido o conhecimento sobre o papel importante que estes mecanismos de regulação apresentam na resposta imune adaptativa, especialmente no desenvolvimento de células dendríticas e ativação dos linfócitos T. Por outro lado, nas células tumorais, a alteração a nível da metilação e acetilação do ADN impacta a produção de antígenos tumorais, citocinas anti-tumorais e a indução do recetor PD-L1 (153).

Por estas razões, tem vindo a crescer o conceito de imunoterapia-epigenética. Uma nova abordagem que permite aumentar sinergicamente a resposta imune anti-tumoral, pela utilização em simultâneo de anticorpos anti-PD1, bem como moduladores da via epigenética nomeadamente inibidores da ADN metiltransferase, ou da de-acetilases das histonas, como por exemplo, a azacitidina e entinostat, respetivamente (154).

No anexo 4 estão especificados alguns ensaios clínicos atualmente a decorrer para o LH, com as abordagens terapêuticas anteriormente referidas.

12 Conclusões

O LH é uma neoplasia hematolinfoide rara, que representa cerca de 13,2% dos linfomas a nível mundial, correspondendo à doença maligna mais comum nos jovens adultos. Reconhecem-se duas categorias da patologia pelas suas características imunohistoquímicas, o LHC e o LHNPL, repartindo-se em 90% e 10% dos casos, respetivamente.

A neoplasia apresenta características particulares em relação à sua origem celular, com a presença de células provenientes dos linfócitos B dos centros germinativos. Distinguem-se dois tipos de células únicas que se diferenciam pela presença de uma morfologia especial, como as células RS características do LHC, caracterizadas pela seu grande tamanho e forma do núcleo em “olhos de coruja”, e as células PL, particulares do LHNPL, com um núcleo em forma de “pipoca”.

A origem por trás das alterações do funcionamento destas células pode assentar em diferentes mecanismos de linfomagénesis, sendo que são potenciadas pela infeção com o EBV, estando presente em quase 40% dos casos de LHC. Adicionalmente existem vias de sinalização que comumente podem estar alteradas, como o NF- κ B, JAK/STAT e AP-1 no LHC, enquanto o conhecimento relativamente ao desenvolvimento do LHNPL ainda se encontra em crescimento.

O diagnóstico do LH, recorrendo à análise imunohistoquímica, e o estadiamento adequado, através da classificação de Ann Arbor, são fundamentais para uma correta estratificação do risco, e consequentemente a aplicação da abordagem terapêutica mais adequada.

A terapêutica convencional, baseada na abordagem terapêutica combinada de radioterapia e poliquimioterapia, tem sido amplamente utilizada no tratamento do LH, mostrando-se eficaz no controlo da doença em diferentes estadios, obtendo resultados satisfatórios no tratamento da doença com a otimização dos regimes aplicados.

A otimização da terapêutica e o desenvolvimento de novas metodologias, encontra-se intimamente relacionada com a aplicação de uma abordagem mediada pela resposta, recorrendo à PET/CT. Uma ferramenta de enorme utilidade, que permite avaliar a resposta metabólica do doente, e consequentemente a resposta ao tratamento.

No entanto, apesar de o LH apresentar uma elevada taxa de cura 10% a 30% dos doentes são R/R ao tratamento convencional. Nasceu assim a necessidade de procurar novos fármacos e abordagens que pudessem dar resposta a estes doentes, recorrendo à terapêutica dirigida, com conjugados anticorpo-fármaco, inibidores dos checkpoints imunitários, inibidores das vias de sinalização oncogénicas e imunomoduladores.

A implementação destes novos medicamentos, como o BV, pembrolizumab, nivolumab, rituximab, everolimus e lenalidomida permitiram a extensão do armamento farmacoterapêutico para os doentes com R/R frequentes, traduzindo-se em novas recomendações para a prática clínica.

A abordagem terapêutica em populações especiais, como crianças e idosos, também é continuamente atualizada, tendo em consideração as particularidades e necessidades específicas de cada grupo, nomeadamente o controlo da toxicidade.

Embora tenham sido feitos avanços significativos no tratamento do Linfoma de Hodgkin a busca por novas opções terapêuticas continua. A compreensão aprofundada da biologia da doença e o desenvolvimento de terapias direcionadas são áreas de pesquisa em constante evolução, com o objetivo de melhorar os resultados e a qualidade de vida dos doentes.

Referências Bibliográficas

1. Hodgkin. On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *J R Soc Med.* 1832 Jan 1;MCT-17(1):68–114.
2. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin.* 2018 Mar;68(2):116–32.
3. Bonadonna G. Historical Review of Hodgkin's Disease. *Br J Haematol.* 2000 Sep;110(3):504–11.
4. Andrade-Gonzalez X, Ansell SM. Novel Therapies in the Treatment of Hodgkin Lymphoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2021 May 23;22(5):42.
5. Epperla N, Herrera AF. How I incorporate novel agents into the treatment of classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2021 Aug 19;138(7):520–30.
6. Keudell G, Younes A. Novel therapeutic agents for relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2018 Dec 11;bjh.15695.
7. Cree IA. The WHO Classification of Haematolymphoid Tumours. *Leukemia.* 2022 Jul 22;36(7):1701–2.
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022 Jul 22;36(7):1720–48.
9. Jaffe ES. Diagnosis and classification of lymphoma: Impact of technical advances. *Semin Hematol.* 2019 Jan;56(1):30–6.
10. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016 May 19;127(20):2375–90.
11. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Rev Hematol.* 2017 Mar 4;10(3):239–49.

12. Bosch-Schips J, Granai M, Quintanilla-Martinez L, Fend F. The Grey Zones of Classic Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 31;14(3):742.
13. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 4;71(3):209–49.
14. Huang J, Pang WS, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, Xu W, et al. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol*. 2022 Dec 11;15(1):57.
15. GLOBOCAN. Portugal Source: Globocan Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site [Internet]. [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-factsheets.pdf>
16. Desai S, Guddati AK. Bimodal Age Distribution in Cancer Incidence. *World J Oncol*. 2022 Dec;13(6):329–36.
17. Zhou L, Deng Y, Li N, Zheng Y, Tian T, Zhai Z, et al. Global, regional, and national burden of Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017: estimates from the 2017 Global Burden of Disease study. *J Hematol Oncol*. 2019 Dec 22;12(1):107.
18. Bröckelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Hodgkin Lymphoma in Adults. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Aug 6;
19. The Lancet Haematology. New guidelines for paediatric Hodgkin lymphoma. *Lancet Haematol*. 2020 Dec;7(12):e851.
20. Piris MA, Medeiros LJ, Chang KC. Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. *Pathology*. 2020 Jan;52(1):154–65.
21. Crombie JL, LaCasce AS. Current considerations in AYA Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(1):72–81.

22. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Sep 23;72(5):409–36.
23. Weniger MA, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2021 Apr 8;35(4):968–81.
24. Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. *Semin Hematol*. 2016 Jul;53(3):139–47.
25. Gopas J, Stern E, Zurgil U, Ozer J, Ben-Ari A, Shubinsky G, et al. Reed-Sternberg cells in Hodgkin’s lymphoma present features of cellular senescence. *Cell Death Dis*. 2016 Nov 10;7(11):e2457–e2457.
26. Nakatsuka S ichi, Aozasa K. Epidemiology and Pathologic Features of Hodgkin Lymphoma. *Int J Hematol*. 2006 Jun 1;83(5):391–7.
27. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin Lymphoma: An Update on its Biology with New Insights into Classification. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009 Jun;9(3):206–16.
28. Rengstl B, Newrzela S, Heinrich T, Weiser C, Thalheimer FB, Schmid F, et al. Incomplete cytokinesis and re-fusion of small mononucleated Hodgkin cells lead to giant multinucleated Reed–Sternberg cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013 Dec 17;110(51):20729–34.
29. Schwering I, Bräuninger A, Klein U, Jungnickel B, Tinguely M, Diehl V, et al. Loss of the B-lineage–specific gene expression program in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003 Feb 15;101(4):1505–12.
30. Mottok A, Steidl C. Biology of classical Hodgkin lymphoma: implications for prognosis and novel therapies. *Blood*. 2018 Apr 12;131(15):1654–65.
31. van Bladel DAG, van den Brand M, Rijntjes J, Pamidimarri Naga S, Haacke DLCM, Luijckx JACW, et al. Clonality assessment and detection of clonal diversity in classic Hodgkin lymphoma by next-generation sequencing of immunoglobulin gene rearrangements. *Modern Pathology*. 2022 Jun;35(6):757–66.

32. Gomez-Gelvez JC, Smith LB. Reed-Sternberg–Like Cells in Non-Hodgkin Lymphomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2015 Oct 1;139(10):1205–10.
33. Parente P, Zanelli M, Sanguedolce F, Mastracci L, Graziano P. Hodgkin Reed–Sternberg-Like Cells in Non-Hodgkin Lymphoma. *Diagnostics*. 2020 Nov 27;10(12):1019.
34. Straus DJ. Progress in understanding the biology of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Haematologica*. 2021 Apr 22;106(10):2538.
35. Lee AI, LaCasce AS. Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma. *Oncologist*. 2009 Jul 1;14(7):739–51.
36. Martig DS, Fromm JR. A comparison and review of the flow cytometric findings in classic Hodgkin lymphoma, nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma, and primary mediastinal large B cell lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom*. 2022 Jan 8;102(1):14–25.
37. Küppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Investigation*. 2012 Oct 1;122(10):3439–47.
38. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018 Mar;68(2):116–32.
39. Urayama KY, Jarrett RF, Hjalgrim H, Diepstra A, Kamatani Y, Chabrier A, et al. Genome-Wide Association Study of Classical Hodgkin Lymphoma and Epstein–Barr Virus Status–Defined Subgroups. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2012 Feb 8;104(3):240–53.
40. Murray PG, Young LS. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019 Aug 15;134(7):591–6.
41. Flavell JR, Baumforth KRN, Wood VHJ, Davies GL, Wei W, Reynolds GM, et al. Down-regulation of the TGF-beta target gene, PTPRK, by the Epstein-Barr virus–encoded EBNA1 contributes to the growth and survival of Hodgkin lymphoma cells. *Blood*. 2008 Jan 1;111(1):292–301.

42. Vockerodt M, Cader FZ, Shannon-Lowe C, Murray P. Epstein-Barr virus and the origin of Hodgkin lymphoma. *Chin J Cancer*. 2014 Oct 31;
43. Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, Olsen JH, Tryggvadottir L, Sundquist K, et al. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. *Blood*. 2015 Oct 22;126(17):1990–5.
44. Srivastava A, Giangioffe S, Kumar A, Paramasivam N, Dymerska D, Behnisch W, et al. Identification of Familial Hodgkin Lymphoma Predisposing Genes Using Whole Genome Sequencing. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020 Mar 6;8.
45. Flerlage JE, Myers JR, Maciaszek JL, Oak N, Rashkin SR, Hui Y, et al. Discovery of novel predisposing coding and noncoding variants in familial Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2023 Mar 16;141(11):1293–307.
46. Bandapalli OR, Paramasivam N, Giangioffe S, Kumar A, Benisch W, Engert A, et al. Whole genome sequencing reveals *DICER1* as a candidate predisposing gene in familial Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*. 2018 Oct 15;143(8):2076–8.
47. Rotunno M, McMaster ML, Boland J, Bass S, Zhang X, Burdett L, et al. Whole exome sequencing in families at high risk for Hodgkin lymphoma: identification of a predisposing mutation in the *KDR* gene. *Haematologica*. 2016 Jul 1;101(7):853–60.
48. Satou A, Takahara T, Nakamura S. An Update on the Pathology and Molecular Features of Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2022 May 26;14(11):2647.
49. Bienz M, Ramdani S, Knecht H. Molecular Pathogenesis of Hodgkin Lymphoma: Past, Present, Future. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 10;21(18):6623.
50. Jardin F. NFκB Pathway and Hodgkin Lymphoma. *Biomedicines*. 2022 Sep 1;10(9):2153.
51. Tiacci E, Ladewig E, Schiavoni G, Penson A, Fortini E, Pettrossi V, et al. Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018 May 31;131(22):2454–65.

52. Wu Z, Nicoll M, Ingham RJ. AP-1 family transcription factors: a diverse family of proteins that regulate varied cellular activities in classical hodgkin lymphoma and ALK+ ALCL. *Exp Hematol Oncol*. 2021 Jan 7;10(1):4.
53. Liu WR, Shipp MA. Signaling pathways and immune evasion mechanisms in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2265–70.
54. Bertuzzi C, Sabattini E, Agostinelli C. Immune Microenvironment Features and Dynamics in Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 20;13(14):3634.
55. Gopas J, Stern E, Zurgil U, Ozer J, Ben-Ari A, Shubinsky G, et al. Reed-Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma present features of cellular senescence. *Cell Death Dis*. 2016 Nov 10;7(11):e2457–e2457.
56. Vardhana S, Younes A. The immune microenvironment in Hodgkin lymphoma: T cells, B cells, and immune checkpoints. *Haematologica*. 2016 Jul 1;101(7):794–802.
57. Nakayama S, Yokote T, Hiraoka N, Nishiwaki U, Hanafusa T, Nishimura Y, et al. Role of mast cells in fibrosis of classical Hodgkin lymphoma. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016 Dec 7;29(4):603–11.
58. García Ruiz O, Sánchez-Maldonado JM, López-Nevot MÁ, García P, Macaуда A, Hernández-Mohedo F, et al. Autophagy in Hematological Malignancies. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 17;14(20):5072.
59. Birkenmeier K, Moll K, Newrzela S, Hartmann S, Dröse S, Hansmann ML. Basal autophagy is pivotal for Hodgkin and Reed-Sternberg cells' survival and growth revealing a new strategy for Hodgkin lymphoma treatment. *Oncotarget*. 2016 Jul 19;7(29):46579–88.
60. Poppema S. Lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, antigen-driven after all? *J Pathol*. 2021 Jan 18;253(1):1–10.
61. Thurner L, Hartmann S, Fadle N, Regitz E, Kemele M, Kim YJ, et al. Lymphocyte predominant cells detect *Moraxella catarrhalis*-derived antigens in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Nat Commun*. 2020 May 18;11(1):2465.

62. Li Z, Mu W, Xiao M. Genetic lesions and targeted therapy in Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2023 Jan 12;14:204062072211492.
63. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015 Nov;90(11):1574–83.
64. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011 Oct;86(10):851–8.
65. 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. *Annals of Oncology*. 2018 Oct;29:iv19–29.
66. Levine I, Kalisz K, Smith DA, Tirumani SH, Ramaiya NH, Alessandrino F. Update on Hodgkin lymphoma from a radiologist’s perspective. *Clin Imaging*. 2020 Sep;65:65–77.
67. Hematological Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, Chinese Society of Hematology CMA, Chinese Working Group for Hodgkin Lymphoma. [The guidelines for diagnosis and treatment of Hodgkin lymphoma in China (2022)]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022 Sep 14;43(9):705–15.
68. Maco M, Kupcova K, Herman V, Ondeckova I, Kozak T, Mocikova H, et al. Circulating tumor DNA in Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*. 2022 Nov 8;101(11):2393–403.
69. Aoki T, Steidl C. Cell-free DNA in Hodgkin Lymphoma: A future standard? *Med*. 2021 Oct;2(10):1117–9.
70. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(1):45–59.
71. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016 Nov 24;128(21):2489–96.
72. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Hodgkin Lymphoma V.2.2023. © National Comprehensive Cancer Network,

- Inc. 2022. All rights reserved. Accessed [June, 2023]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.
73. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of Clinical Oncology*. 1989 Nov;7(11):1630–6.
 74. Yoo KH. Staging and response assessment of lymphoma: a brief review of the Lugano classification and the role of FDG-PET/CT. *Blood Res*. 2022 Apr 30;57(S1):S75–8.
 75. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Sep 20;32(27):3059–67.
 76. Subocz E, Hałka J, Dziuk M. The role of FDG-PET in Hodgkin lymphoma. *Współczesna Onkologia*. 2017;2:104–14.
 77. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, et al. ¹⁸F-FDG Avidity in Lymphoma Readdressed: A Study of 766 Patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010 Jan;51(1):25–30.
 78. Almuhaideb A, Papathanasiou N, Bomanji J. ¹⁸F-FDG PET/CT Imaging In Oncology. *Ann Saudi Med*. 2011 Jan;31(1):3–13.
 79. Lang N, Crump M. PET-adapted approaches to primary therapy for advanced Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2020 Jan 2;11:204062072091449.
 80. Zaucha JM, Małkowski B, Chauvie S, Subocz E, Tajer J, Kulikowski W, et al. The predictive role of interim PET after the first chemotherapy cycle and sequential evaluation of response to ABVD in Hodgkin's lymphoma patients—the Polish Lymphoma Research Group (PLRG) Observational Study. *Annals of Oncology*. 2017 Dec;28(12):3051–7.
 81. Kobe C, Goergen H, Baues C, Kuhnert G, Voltin CA, Zijlstra J, et al. Outcome-based interpretation of early interim PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018 Nov 22;132(21):2273–9.

82. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Sep 20;32(27):3048–58.
83. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016 Nov 24;128(21):2489–96.
84. Dercle L, Seban RD, Lazarovici J, Schwartz LH, Houot R, Ammari S, et al. ¹⁸F-FDG PET and CT Scans Detect New Imaging Patterns of Response and Progression in Patients with Hodgkin Lymphoma Treated by Anti-Programmed Death 1 Immune Checkpoint Inhibitor. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018 Jan;59(1):15–24.
85. Taleb B A. Tumour flare reaction in cancer treatments: a comprehensive literature review. *Anticancer Drugs*. 2019 Oct;30(9):953–8.
86. Picardi M, Cavaliere C, Della Pepa R, Nicolai E, Soricelli A, Giordano C, et al. PET/MRI for staging patients with Hodgkin lymphoma: equivalent results with PET/CT in a prospective trial. *Ann Hematol*. 2021 Jun 28;100(6):1525–35.
87. Verhagen M V, Menezes LJ, Neriman D, Watson TA, Punwani S, Taylor SA, et al. ¹⁸F-FDG PET/MRI for Staging and Interim Response Assessment in Pediatric and Adolescent Hodgkin Lymphoma: A Prospective Study with ¹⁸F-FDG PET/CT as the Reference Standard. *J Nucl Med*. 2021 Nov;62(11):1524–30.
88. Álvarez-Vera JL, Aguilar-Luevano J, Alcivar-Cedeño LM, Arana-Luna LL, Arteaga-Ortíz L, Báez-Islas PE, et al. Mexican consensus on Hodgkin's lymphoma. *Gaceta de México*. 2021 Jul 29;157(92).
89. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Meissner J, et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Annals of Oncology*. 2013 Dec;24(12):3070–6.

90. GHSH. Disease Stages and Risk Factors [Internet]. [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://en.ghsg.org/disease-stages>
91. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E, et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. *New England Journal of Medicine*. 1998 Nov 19;339(21):1506–14.
92. Lewis WD, Lilly S, Jones KL. Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020 Jan 1;101(1):34–41.
93. Diefenbach CS, Li H, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol*. 2015 Nov;171(4):530–8.
94. Bari A, Marcheselli R, Sacchi S, Re A, Pagani C, Tucci A, et al. The classic prognostic factors in advanced Hodgkin's lymphoma patients are losing their meaning at the time of Pet-guided treatments. *Ann Hematol*. 2020 Feb;99(2):277–82.
95. Gonzalez VJ. Role of Radiation Therapy in the Treatment of Hodgkin Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017 Jun 11;12(3):244–50.
96. Wang J song, Wang H juan, Qian H li. Biological effects of radiation on cancer cells. *Mil Med Res*. 2018 Dec 30;5(1):20.
97. Hubenak JR, Zhang Q, Branch CD, Kronowitz SJ. Mechanisms of Injury to Normal Tissue after Radiotherapy. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Jan;133(1):49e–56e.
98. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, Greil R, Meissner J, Topp MS, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):223–34.
99. Mauz-Körholz C, Landman-Parker J, Balwierz W, Ammann RA, Anderson RA, Attarbaschi A, et al. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a

- titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2022 Jan;23(1):125–37.
100. Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. *Cancer Chemotherapy.* 2023.
 101. Tilsed CM, Fisher SA, Nowak AK, Lake RA, Lesterhuis WJ. Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action. *Front Oncol.* 2022 Jul 29;12.
 102. Pomeroy AE, Schmidt E V., Sorger PK, Palmer AC. Drug independence and the curability of cancer by combination chemotherapy. *Trends Cancer.* 2022 Nov;8(11):915–29.
 103. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Pediatric Hodgkin Lymphoma V.2.2023. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2023. All rights reserved. Accessed [June, 2023]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.
 104. Bazinet A, Popradi G. A General Practitioner’s Guide to Hematopoietic Stem-cell Transplantation. *Current Oncology.* 2019 Jun 1;26(3):187–91.
 105. Giralt S, Costa L, Schriber J, DiPersio J, Maziarz R, McCarty J, et al. Optimizing Autologous Stem Cell Mobilization Strategies to Improve Patient Outcomes: Consensus Guidelines and Recommendations. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2014 Mar;20(3):295–308.
 106. Christopeit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, Buchheidt D, Hentrich M, Karthaus M, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2021 Feb 20;100(2):321–36.
 107. Waarts MR, Stonestrom AJ, Park YC, Levine RL. Targeting mutations in cancer. *Journal of Clinical Investigation.* 2022 Apr 15;132(8).
 108. 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. *New England Journal of Medicine.* 2018 Jan 25;378(4):331–44.

109. Deng C, Pan B, O'Connor OA. Brentuximab Vedotin. *Clinical Cancer Research*. 2013 Jan 1;19(1):22–7.
110. Xu-Monette ZY, Zhou J, Young KH. PD-1 expression and clinical PD-1 blockade in B-cell lymphomas. *Blood*. 2018 Jan 4;131(1):68–83.
111. Tang Q, Chen Y, Li X, Long S, Shi Y, Yu Y, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers. *Front Immunol*. 2022 Sep 13;13.
112. Eichenauer DA, Engert A. How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2020 Dec 24;136(26):2987–93.
113. Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an “enigma” of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica*. 2020 Jun 1;105(6):1494–506.
114. Stel AJ, ten Cate B, Jacobs S, Kok JW, Spierings DCJ, Dondorff M, et al. Fas Receptor Clustering and Involvement of the Death Receptor Pathway in Rituximab-Mediated Apoptosis with Concomitant Sensitization of Lymphoma B Cells to Fas-Induced Apoptosis. *The Journal of Immunology*. 2007 Feb 15;178(4):2287–95.
115. Kotla V, Goel S, Nischal S, Heuck C, Vivek K, Das B, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol*. 2009 Dec 12;2(1):36.
116. Lagrue K, Carisey A, Morgan DJ, Chopra R, Davis DM. Lenalidomide augments actin remodeling and lowers NK-cell activation thresholds. *Blood*. 2015 Jul 2;126(1):50–60.
117. Shea L, Watkins MP, Wan F, Cashen AF, Wagner-Johnston ND, Jacoby MA, et al. A Pilot Study of Lenalidomide Maintenance Therapy after Autologous Transplantation in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020 Dec;26(12):2223–8.
118. Rocha TMB da S da, Fortier SC, Fischer TR da C, Perini GF, Gaiolla RD, Fogliatto L, et al. Everolimus as a single agent in refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma: the Brazilian Named Patient Program Experience. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017 Jul;39(3):216–22.

119. Westin JR. Status of PI3K/Akt/mTOR Pathway Inhibitors in Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 Oct;14(5):335–42.
120. Houghton PJ. Everolimus. *Clinical Cancer Research*. 2010 Mar 1;16(5):1368–72.
121. Hay AE, Meyer RM. Balancing Risks and Benefits of Therapy for Patients with Favorable-Risk Limited-Stage Hodgkin Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 Feb;28(1):49–63.
122. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response–Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Jun 1;35(16):1786–94.
123. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin’s Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2015 Apr 23;372(17):1598–607.
124. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin’s Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jun 23;374(25):2419–29.
125. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. Positron Emission Tomography–Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Nov 1;37(31):2835–45.
126. 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. *New England Journal of Medicine*. 2010 Aug 12;363(7):640–52.
127. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022 Nov 19;97(11):1478–88.
128. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin’s Lymphoma: Final

- Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Mar 20;30(9):907–13.
129. Lang N, Crump M. PET-adapted approaches to primary therapy for advanced Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2020 Jan 2;11:204062072091449.
 130. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *The Lancet*. 2017 Dec;390(10114):2790–802.
 131. 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. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 25;378(4):331–44.
 132. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018 Dec 20;132(25):2639–42.
 133. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Sep 10;33(26):2857–62.
 134. Flerlage JE, Metzger ML, Bhakta N. The management of Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults: burden of disease or burden of choice? *Blood*. 2018 Jul 26;132(4):376–84.
 135. Mauz-Körholz C, Landman-Parker J, Fernández-Teijeiro A, Attarbaschi A, Balwierz W, Bartelt JM, et al. Response-adapted omission of radiotherapy in children and adolescents with early-stage classical Hodgkin lymphoma and an adequate response to vincristine, etoposide, prednisone, and doxorubicin (EuroNet-PHL-C1): a titration study. *Lancet Oncol*. 2023 Mar;24(3):252–61.
 136. Keller FG, Castellino SM, Chen L, Pei Q, Voss SD, McCarten KM, et al. Results of the AHOD0431 trial of response adapted therapy and a salvage strategy for

- limited stage, classical Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2018 Aug 8;124(15):3210–9.
137. Friedman DL, Chen L, Wolden S, Buxton A, McCarten K, FitzGerald TJ, et al. Dose-Intensive Response-Based Chemotherapy and Radiation Therapy for Children and Adolescents With Newly Diagnosed Intermediate-Risk Hodgkin Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group Study AHOD0031. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Nov 10;32(32):3651–8.
138. Mauz-Körholz C, Landman-Parker J, Balwierz W, Ammann RA, Anderson RA, Attarbaschi A, et al. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):125–37.
139. Castellino SM, Pei Q, Parsons SK, Hodgson D, McCarten K, Horton T, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy in Pediatric High-Risk Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Nov 3;387(18):1649–60.
140. Metzger ML, Link MP, Billett AL, Flerlage J, Lucas JT, Mandrell BN, et al. Excellent Outcome for Pediatric Patients With High-Risk Hodgkin Lymphoma Treated With Brentuximab Vedotin and Risk-Adapted Residual Node Radiation. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Jul 10;39(20):2276–83.
141. Appel BE, Chen L, Buxton AB, Hutchison RE, Hodgson DC, Ehrlich PF, et al. Minimal Treatment of Low-Risk, Pediatric Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Jul 10;34(20):2372–9.
142. Shankar A, Hall GW, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, Leblanc T, Hayward J, et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma – An Anglo-French collaborative report. *Eur J Cancer*. 2012 Jul;48(11):1700–6.

143. Böll B, Görge H. The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(1):82–92.
144. Che Y, Ding X, Xu L, Zhao J, Zhang X, Li N, et al. Advances in the treatment of Hodgkin’s lymphoma (Review). *Int J Oncol*. 2023 Apr 4;62(5):61.
145. Ahmad A. CAR-T Cell Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 17;21(12):4303.
146. Ramos CA, Heslop HE, Brenner MK. CAR-T Cell Therapy for Lymphoma. *Annu Rev Med*. 2016 Jan 14;67(1):165–83.
147. Grover NS, Savoldo B. Challenges of driving CD30-directed CAR-T cells to the clinic. *BMC Cancer*. 2019 Dec 6;19(1):203.
148. McLaughlin LP, Rouce R, Gottschalk S, Torrano V, Carrum G, Wu MF, et al. EBV/LMP-specific T cells maintain remissions of T- and B-cell EBV lymphomas after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2018 Nov 29;132(22):2351–61.
149. De Re V, Repetto O, Mussolin L, Brisotto G, Elia C, Lopci E, et al. Promising drugs and treatment options for pediatric and adolescent patients with Hodgkin lymphoma. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Nov 24;10.
150. Muqbil I, Chaker M, Aboukameel A, Mohammad RM, Azmi AS, Ramchandren R. Pre-clinical anti-tumor activity of Bruton’s Tyrosine Kinase inhibitor in Hodgkin’s Lymphoma cellular and subcutaneous tumor model. *Heliyon*. 2019 Aug;5(8):e02290.
151. Larson SM, Carrasquillo JA, Cheung NK V., Press OW. Radioimmunotherapy of human tumours. *Nat Rev Cancer*. 2015 Jun 22;15(6):347–60.
152. Herrera AF, Palmer J, Adhikarla V, Yamauchi D, Poku EK, Bading J, et al. Anti-CD25 radioimmunotherapy with BEAM autologous hematopoietic cell transplantation conditioning in Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2021 Dec 14;5(23):5300–11.
153. Cao J, Yan Q. Cancer Epigenetics, Tumor Immunity, and Immunotherapy. *Trends Cancer*. 2020 Jul;6(7):580–92.

154. Topper MJ, Vaz M, Marrone KA, Brahmer JR, Baylin SB. The emerging role of epigenetic therapeutics in immuno-oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Feb 23;17(2):75–90.

Anexos

A 1. Protocolos dos regimes de quimioterapia mais utilizados no tratamento do LH no adulto

Protocolo	Fármaco	Mecanismo de ação	Dose	Administração	Dias	Efeitos secundários
ABVD	Doxorrubicina	Intercalação no DNA, inibição da enzima topoisomerase II e formação de espécies reativas de oxigénio.	25 mg/m ²	IV- bólus	1 e 15	Cardiotoxicidade, mielossupressão, infeções, distúrbios gastrointestinais, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alopecia, febre, alteração da cor da urina.
	Bleomicina	Intercalação com cadeias simples e duplas de DNA.	10000 unidades/m ²	IV- 50 mL em solução normal salina a correr durante 15 minutos.	1 e 15	Insuficiência pulmonar e pneumonite intersticial, distúrbios gastrointestinais, afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos.
	vinblastina	Inibidor do ciclo celular (metáfase), pela inibição da polimerização dos microtúbulos.	6 mg/m ²	IV- 50 mL em solução normal salina a correr durante 15 minutos.	1 e 15	Neurotoxicidade, mielossupressão, distúrbios gastrointestinais, alopecia.
	dacarbazina	Agente alquilante, inibidor do crescimento celular pela inibição da síntese de DNA.	375 mg/m ²	IV- 50 mL em solução normal salina ou dextrose 5% em água a correr durante 1-2 horas.	1 e 15	Mielossupressão, distúrbios gastrointestinais.
Pré-medicação				Notas		
<ul style="list-style-type: none"> Protocolo antiemético para regimes de quimioterapia altamente emetizantes. 				<ul style="list-style-type: none"> Repetir o ciclo de tratamento ao dia 29. As dosagens podem ser sujeitas a modificações devido à manifestação de toxicidades ou alterações da função hepática e renal. 		

<ul style="list-style-type: none"> Hidrocortisona 100mg com administração IV, em 50-100mL de solução salina normal, durante 15-30 minutos antes da administração de bleomicina nos dias 1 e 15. 	<ul style="list-style-type: none"> Devido à toxicidade hematológica do protocolo, poderá ser necessário administrar filgrastim (G-CSF).
--	--

Fontes:

- 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. *Annals of Oncology*. 2018 Oct;29:iv19–29.
- Protocolo: BC Cancer Protocol Summary for Treatment of Hodgkin Lymphoma with DOXOrubicin, Bleomycin, vinBLAStine, and Dacarbazine; Data revisão: 1 julho 2022; Acedido a 25/05/2023
- Resumo das características do medicamento Bleomicina Accord acedido a 25/05/2023
- Resumo das características do medicamento Dacarbazina Medac acedido a 25/05/2023
- Resumo das características do medicamento Doxorubicina Medac acedido a 25/05/2023
- Resumo das características do medicamento Solblastin acedido a 25/05/2023

Protocolo	Fármaco	Mecanismo de ação	Dose	Administração	Dias	Efeitos secundários
BEACOPPesc	Doxorrubicina	Intercalação no DNA, inibição da enzima topoisomerase II e formação de espécies reativas de oxigénio.	35 mg/m ²	IV- bólus	1	Cardiotoxicidade, mielosupressão, infeções, distúrbios gastrointestinais, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alopecia, febre, alteração da cor da urina.
	Ciclofosfamida	Agente alquilante, inibidor do crescimento celular pela inibição da síntese de DNA.	1250 mg/m ²	IV- 250-500 mL em solução normal salina a correr durante 30 minutos.	1	Cistite, microhematuria, mielossupressão, alopecia, febre.

Mesna	Destoxificação das oxazafosforinas (ciclofosfamida)	1000 mg/m ²	IV- 100 mL em solução normal salina a correr durante 15 minutos.	Antes da administração da ciclofosfamida e 4 horas após.	-
Etoposido	Inibição da topoisomerase II e formação de radicais livres	200 mg/m ²	IV- 1-2L em solução normal salina a correr durante 1 hora.	1 a 3	Hepatotoxicidade, mielosupressão, alopecia, astenia, perturbações gastrointestinais.
Procarbazina	Agente alquilante inibidor do crescimento celular pela inibição da síntese de DNA	100 mg/m ²	Oral	1 a 7	Mielosupressão, perturbações gastrointestinais.
Prednisolona	Anti-inflamatório e inibição da migração linfocitária.	40 mg/m ²	Oral	1 a 14	Insonias, irritabilidade, aumento do apetite, hiperglicemia, retenção de fluidos.
Vincristina	Inibidor do ciclo celular (metáfase), pela inibição da polimerização dos microtúbulos.	1.4 mg/m ² (máximo 2mg)	IV- 50 mL em solução normal salina a correr durante 10 minutos.	8	Neurotoxicidade, mielossupressão, distúrbios gastrointestinais, alopecia.
Bleomicina	Intercalação com cadeias simples e duplas de DNA.	10000 unidades/m ²	IV- 100 mL em solução normal salina a correr durante 30 minutos.	8	Insuficiência pulmonar e pneumonite intersticial, distúrbios

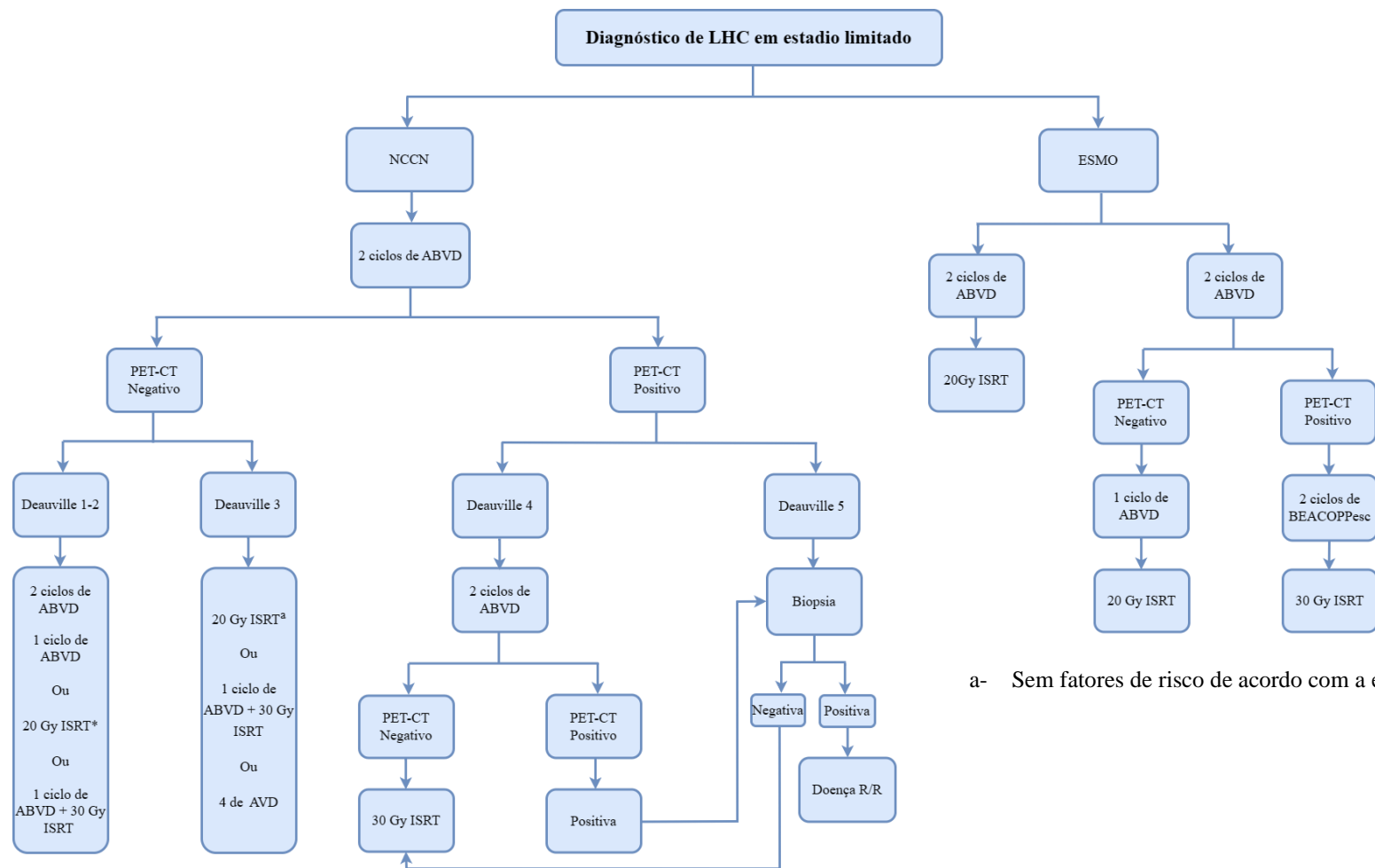
						gastrointestinais, afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos.
	Filgrastim (G-CSF)	Aumento da produção e a libertação de neutrófilos funcionais da medula óssea.	-	Subcutâneo	A partir do dia 8	Pirexia, dor musculoesquelética distúrbios gastrointestinais, anemia.
Pré-medicação				Notas		
<ul style="list-style-type: none"> • Protocolo antiemético para regimes de quimioterapia altamente emetizante no dia 1; protocolo antiemético para regimes de quimioterapia moderadamente emetizante nos dias 2-7; protocolo antiemético para regimes de quimioterapia pouco emetizante no dia 8 • Hidrocortisona 100mg com administração IV antes da administração de bleomicina. 				<ul style="list-style-type: none"> • Administração recorrendo a um cateter central inserido perifericamente ou um cateter venoso central. • Repetir o ciclo de tratamento ao dia 22. • As dosagens podem ser sujeitas a modificações devido à manifestação de toxicidades ou alterações da função hepática e renal. <p>Medicação adicional de suporte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alopurinol 300 mg uma vez por dia durante o primeiro ciclo de tratamento. • Profilaxia de <i>Pneumocystis Jirovecii</i>, com trimetoprim/sulfametoxazol durante 6 meses até o término do tratamento. • De acordo com as políticas em vigor da região, administrar profilaxia antifúngica, antiviral e antibiótica em doentes com neutropenia ($< 0.5 \times 10^9$ /L). 		

Fontes:

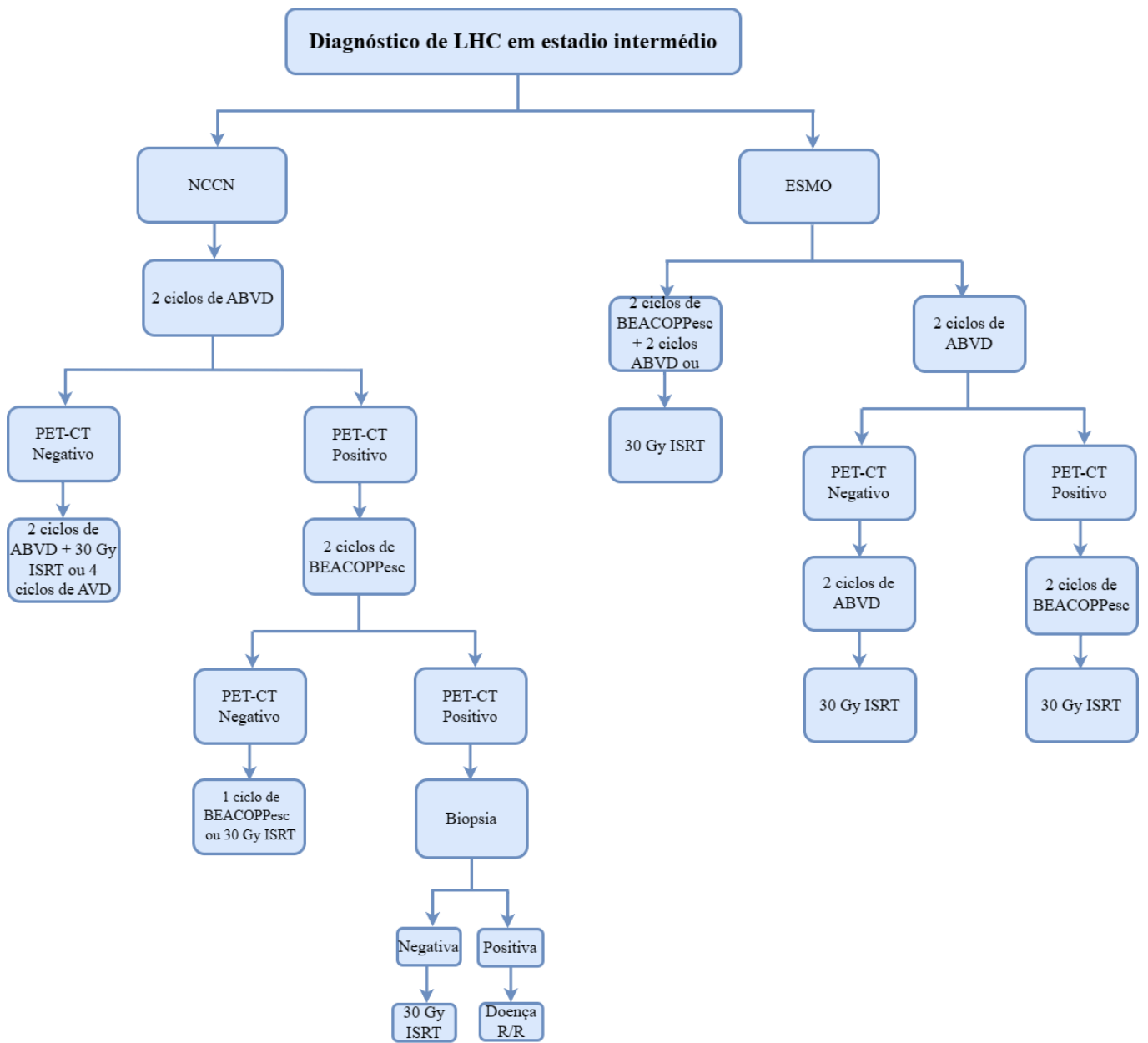
- Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018 Oct;29:iv19–29.
- Protocolo: EscalatedBEACOPP; Organização: NHS; Data: julho 2018 acessado a 25/05/2023
- Resumo das características do medicamento Doxorubicina Medac acessado a 25/05/2023
- Resumo das características do medicamento Endoxan acessado a 25/05/2023

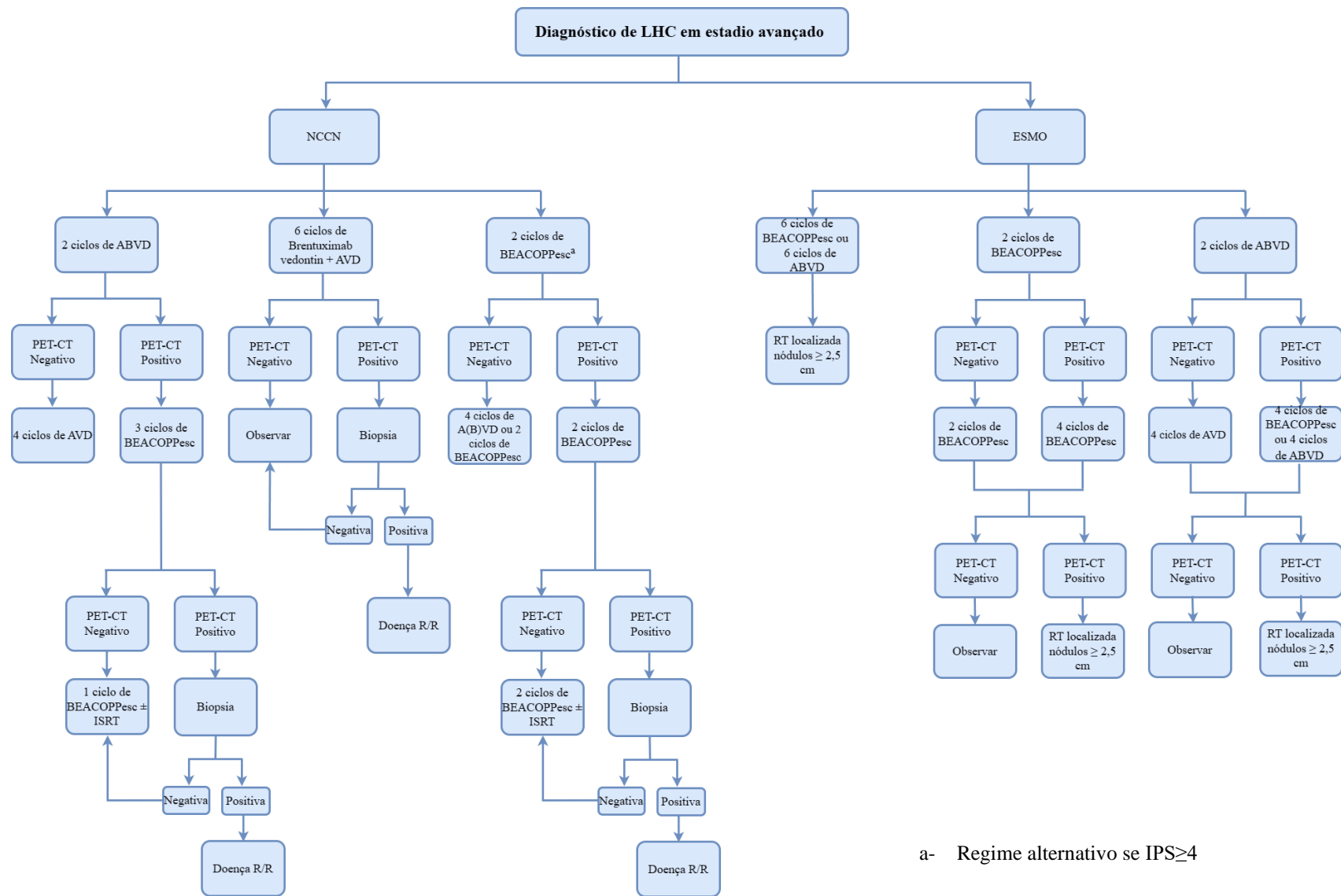
- Resumo das características do medicamento Etoposido Sandoz acedido a 25/05/2023
- Resumo das características do medicamento Natulan acedido a 25/05/2023
- Resumo das características do medicamento Prednisolona Labesfal acedido a 25/05/2023
- Resumo das características do medicamento Uromexitan acedido a 25/05/2023
- Resumo das características do medicamento Vincristina Teva 1 mg/ml Solução Injetável. acedido a 25/05/2023

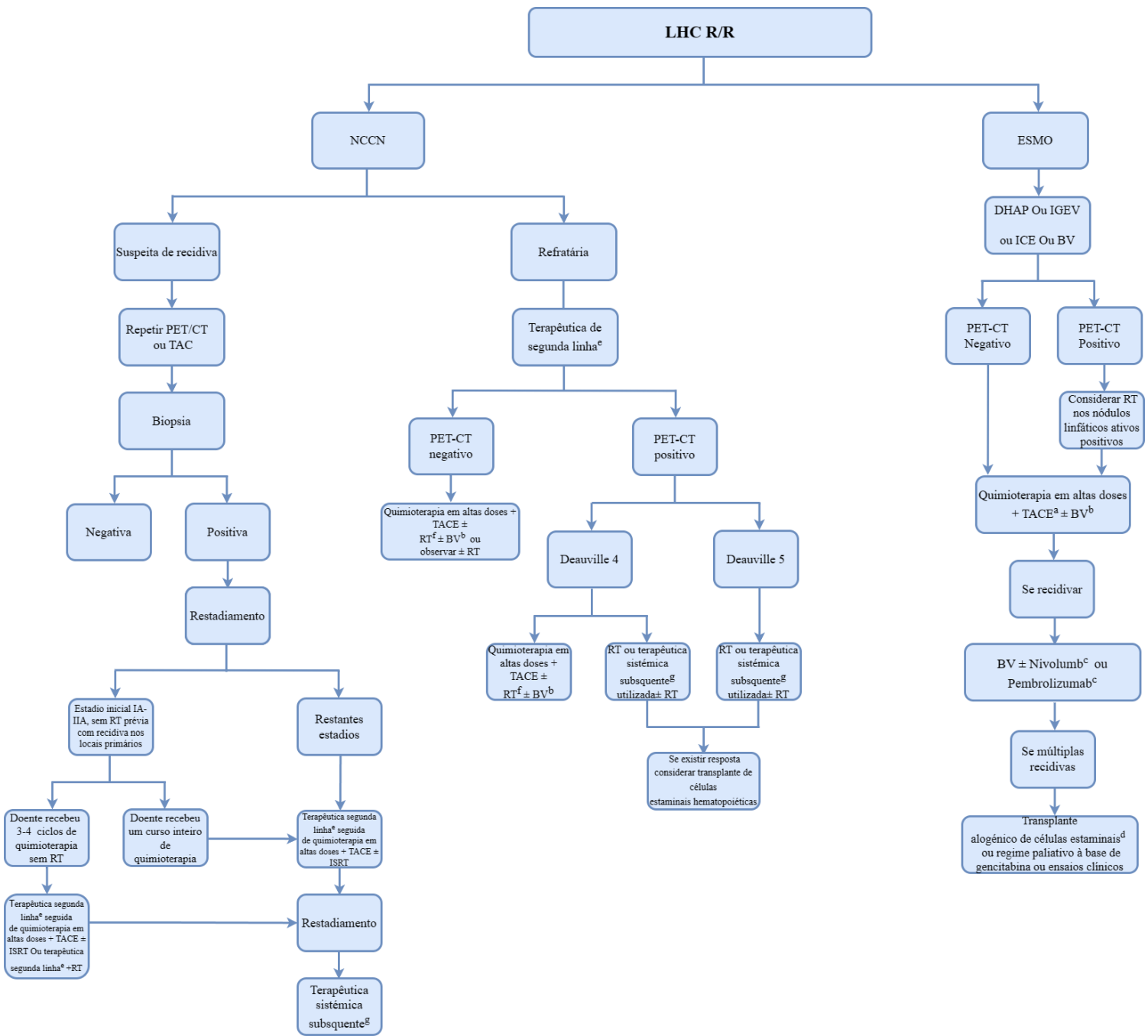
A 2. Árvores de decisão terapêutica para o tratamento do LH no adulto, adaptado das recomendações da NCCN e ESMO.



a- Sem fatores de risco de acordo com a estratificação de risco da GHSG







a- Doentes de alto risco podem considerar realizar duplo TACE.

b- Doentes de alto risco de recidiva.

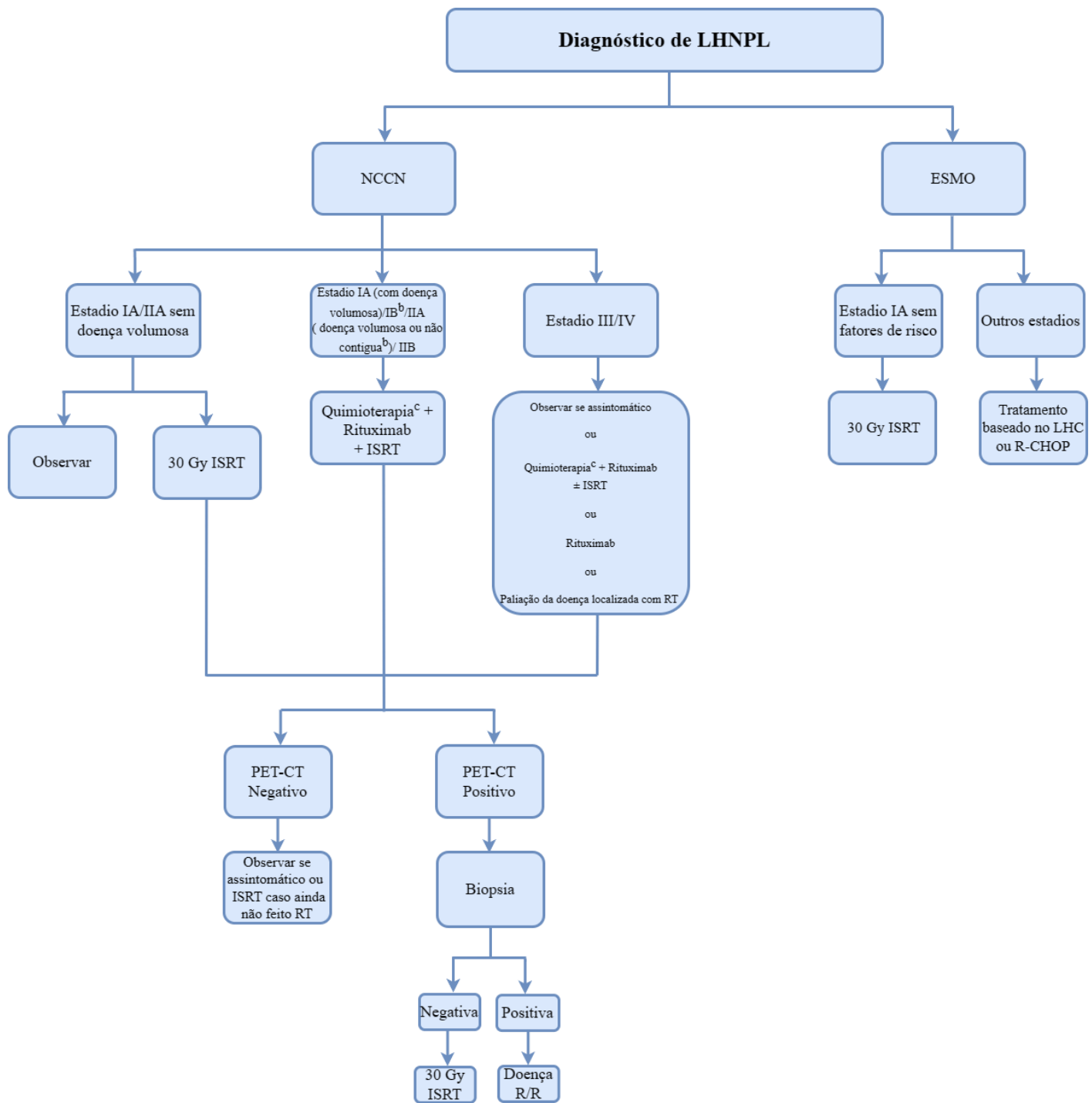
c- Aprovado em doença recorrente após TACE + BV.

d- Avaliação de benefício/risco em doentes jovens com boa condição e tumor quimiosensíveis.

e- Terapêutica de segunda linha: BV; BV + bendamustina; BV + nivolumab; DHAP; gemcitabina+bendamustina+vinorelbina; GVD; GVD + pembrolizumab; ICE; ICE + BV; ICE + nivolumab; IGEV; pembrolizumab.

f- Locais previamente não irradiados.

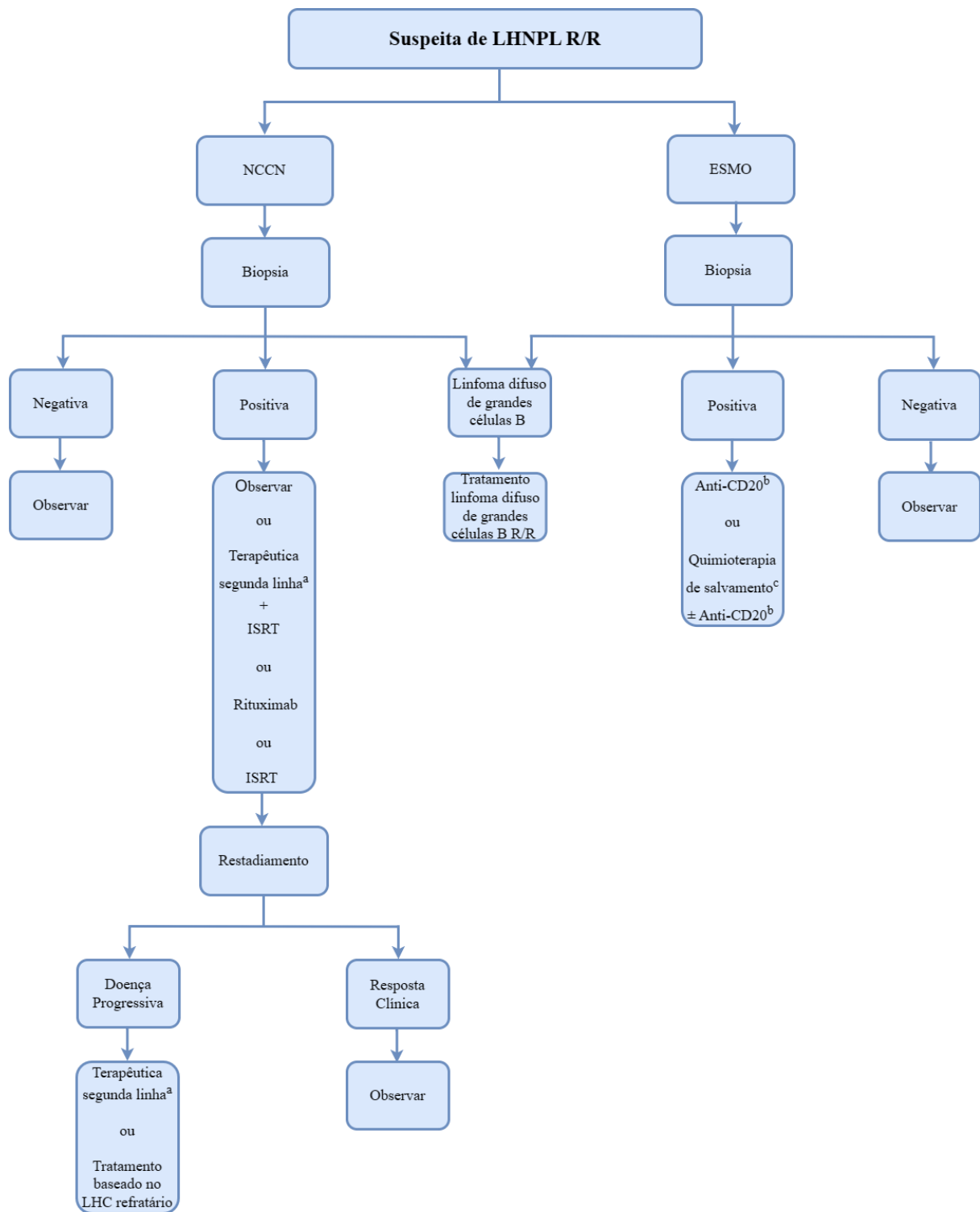
g- Inclui terapêutica de segunda linha não previamente utilizada. Caso refratário a 3 linhas terapêuticas utilizar: bendamustina; bendamustina + carboplatina + etoposido; C-MOPP; everolimus; GCD; GEMOX; lenalidomida; MINE ; Mini-BEAM ;nivolumab; vinblastina.



a- Doentes IA com excisão completa do nódulo linfático.

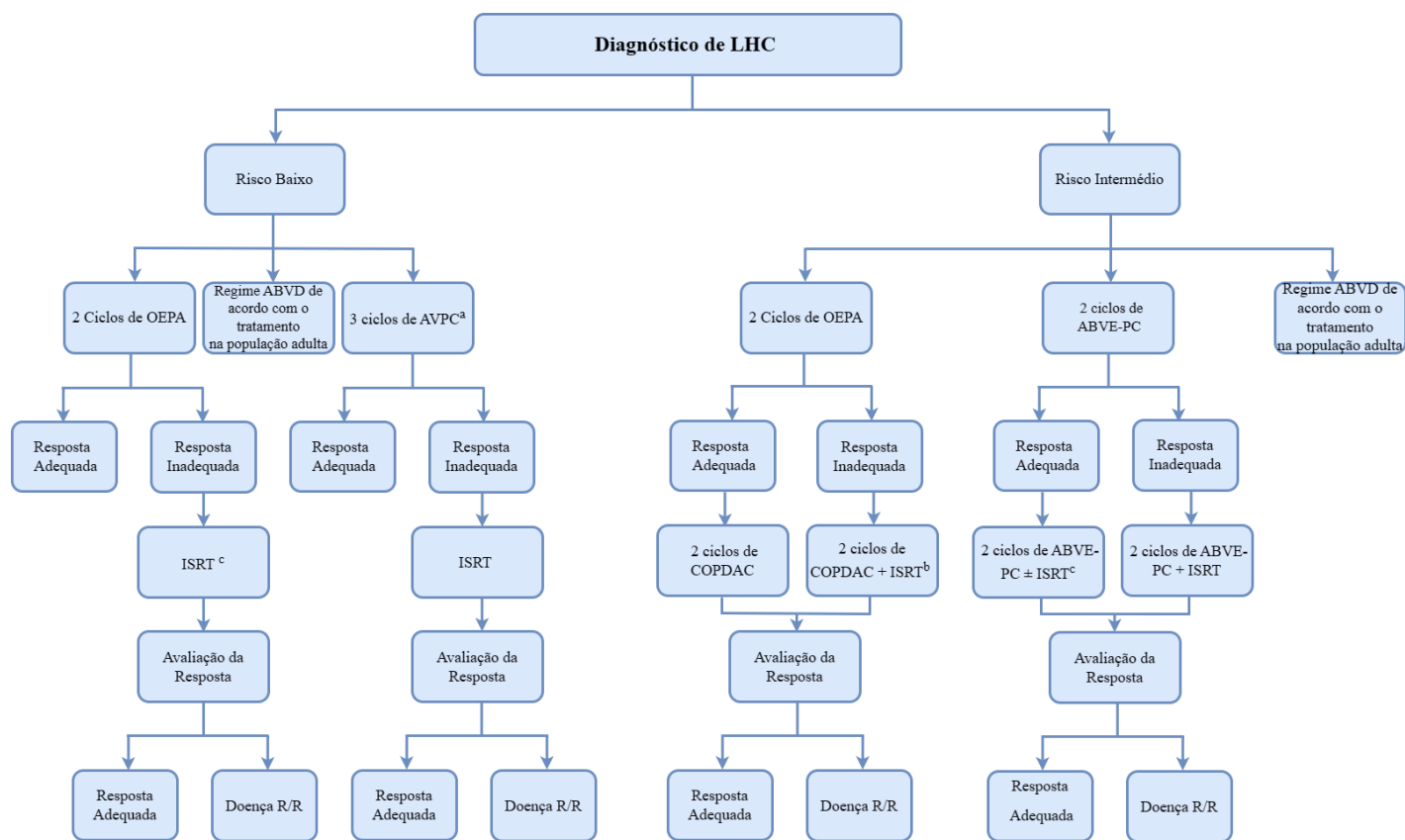
b- Realização de ISRT em monoterapia pode ser uma opção para estes doentes

c- ABVD ou CHOP ou CVbP



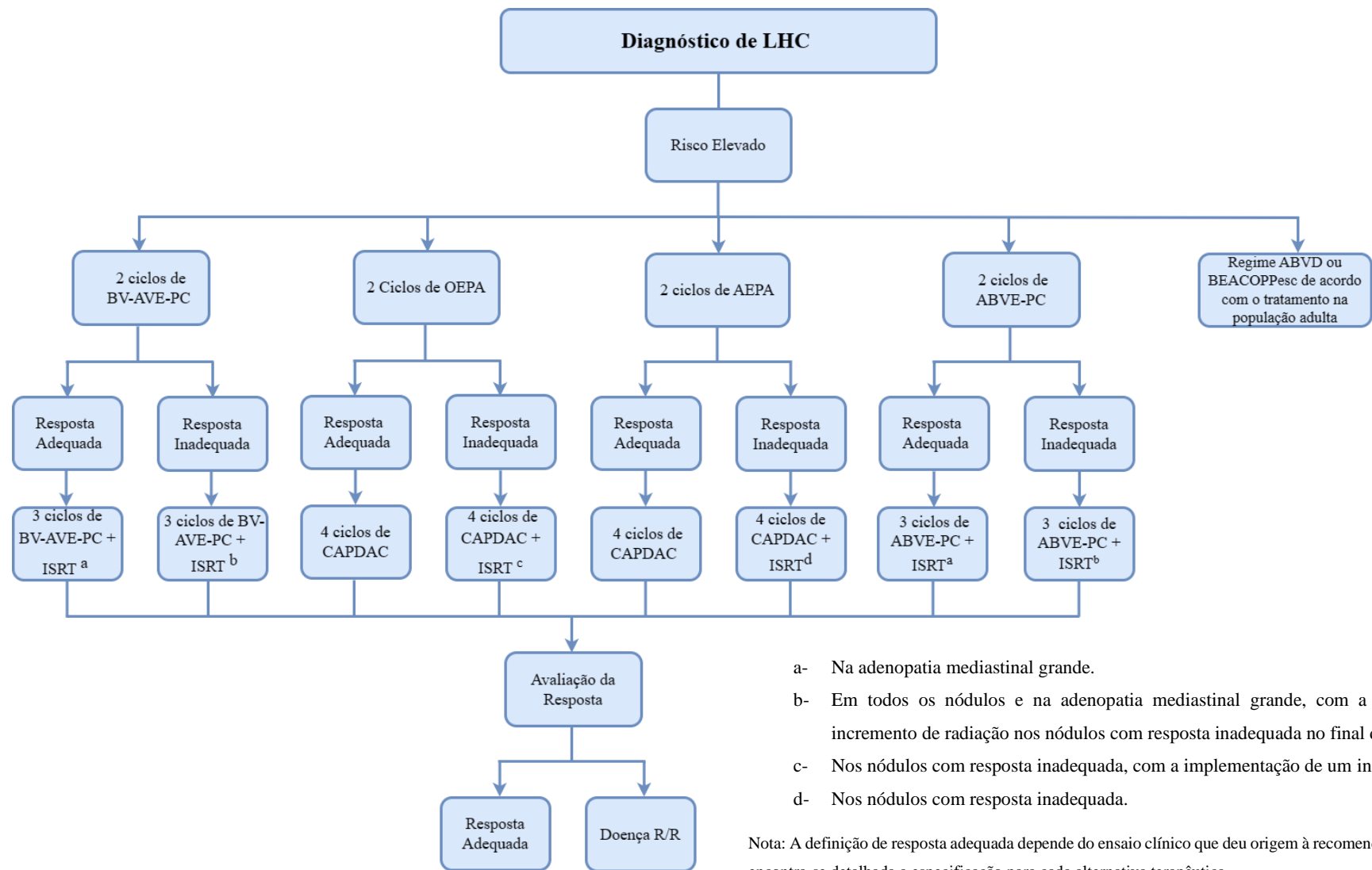
- a- Terapêutica de segunda linha: R+bendamustina; R+DHAP; R+ICE; R+IGEV. Inclui também terapêutica de primeira linha, não utilizada previamente: R+ABVD; R+CHOP; R+CVbP
- b- Rituximab ou ofatumumab
- c- A escolha do regime depende de fatores como: extensão da doença, tratamentos anteriores e o tempo que demorou a recidivar

A 3. Árvores de decisão terapêutica para o tratamento do LH na população pediátrica, adaptado das recomendações da NCCN.



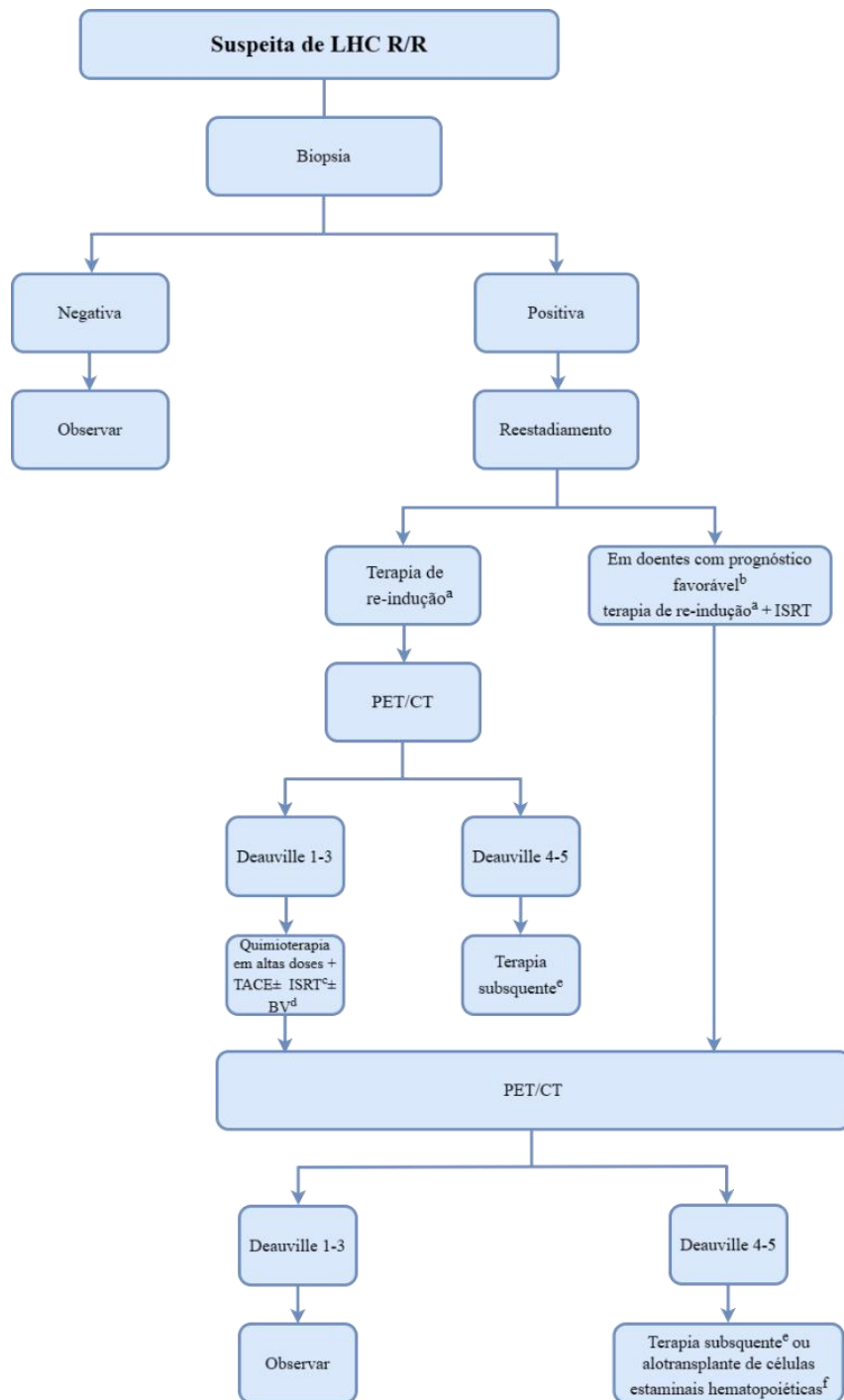
- a- Recomendado apenas na histologia de celularidade mista.
- b- Em todos os nódulos mais um incremento de radiação nos nódulos com resposta inadequada.
- c- Se existir ausência de resposta completa após os dois ciclos de ABVE-PC.

Nota: A definição de resposta adequada depende do ensaio clínico que deu origem à recomendação. No subcapítulo 10.1 encontra-se detalhada a especificação para cada alternativa terapêutica.

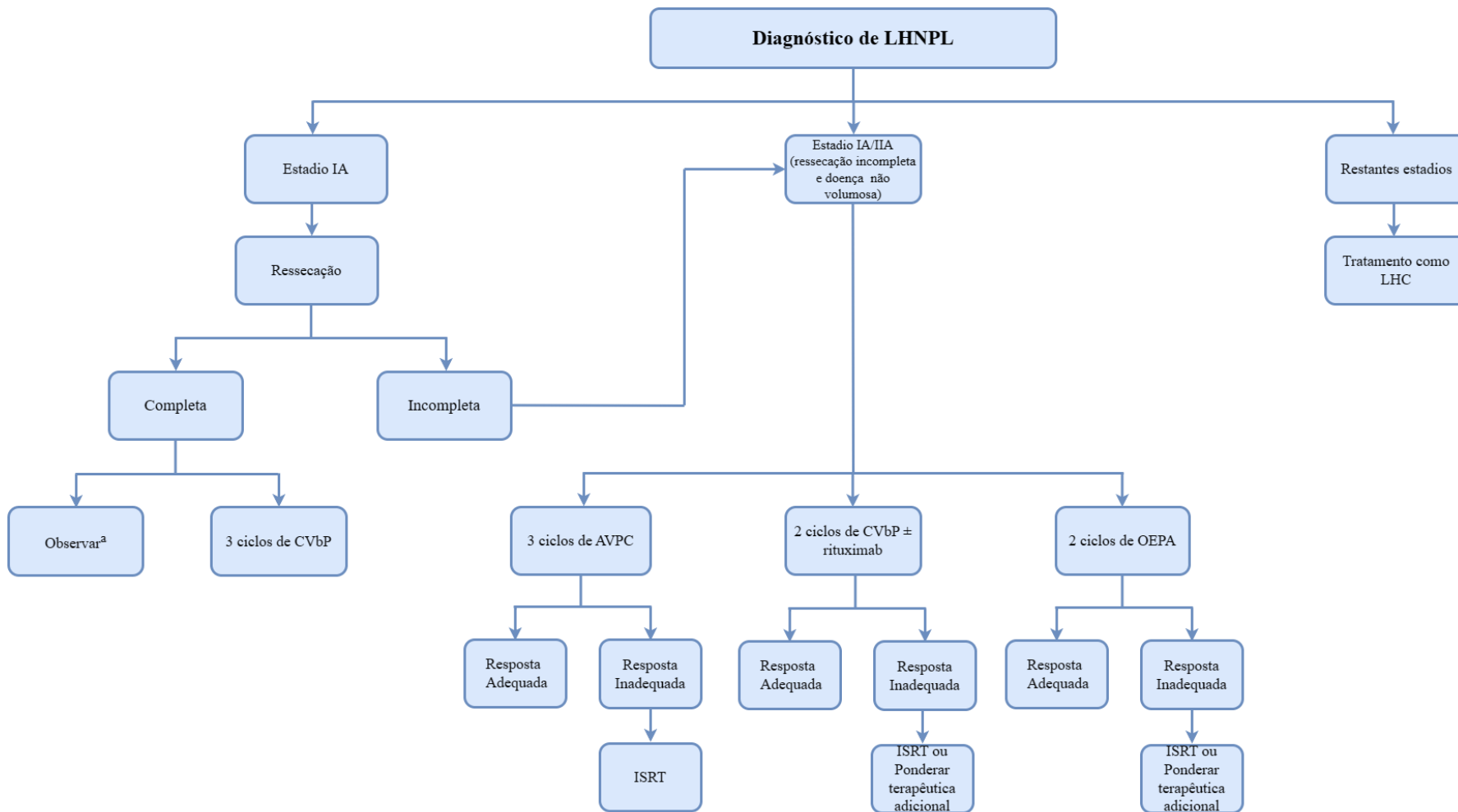


- a- Na adenopatia mediastinal grande.
- b- Em todos os nódulos e na adenopatia mediastinal grande, com a implementação de um incremento de radiação nos nódulos com resposta inadequada no final do tratamento.
- c- Nos nódulos com resposta inadequada, com a implementação de um incremento de radiação.
- d- Nos nódulos com resposta inadequada.

Nota: A definição de resposta adequada depende do ensaio clínico que deu origem à recomendação. No subcapítulo 10.1 encontra-se detalhada a especificação para cada alternativa terapêutica.



- a- Terapêutica de re-indução: BV+bendamustina; BV+gencitabina; BV+nivolumab; DHAP; GV; IGEV; IV.
- b- Considerar em estadio inicial não IIIB ou IVB, sem RT prévia, duração de resposta completa >1 ano, ausência de doença extranodular ou sintomas B no momento da recidiva.
- c- Locais não previamente irradiados.
- d- Em doentes de alto risco: doença progressiva ou R/R no primeiro ano de diagnóstico
- e- Terapêutica subsequente: bortezomib+ifosfamida+vinorelbina; EPIC; ICE; GDP; nivolumab; pembrolizumab
- f- No caso de refratário ao TACE



a- No caso de suspeita de recidiva confirmar com a realização de uma biópsia e reestadiamento

A 4. Ensaios clínicos ativos de novas opções terapêuticas para o LH.

Identificador ClinicalTrials.gov	Estado	Condição	Intervenção	Fase
NCT02917083	Ativo- Sem Recrutamento	LHC R/R	Células CD30 CAR-T	2
NCT05352828	Ativo- Sem Recrutamento	LHC R/R	Células CD30 CAR-T +Nivolumab	1
NCT04871607	Ativo- Recrutamento	Condicionamento do TACE	ítrio-90-basiliximab +BEAM	2
NCT03697408	Ativo- Sem Recrutamento	LH R/R	Itacitinib+Everolimus	1/2
NCT02940301	Ativo- Sem Recrutamento	LH R/R	Ibrutinib +Nivolumab	2
NCT02744612	Ativo- Sem Recrutamento	LH R/R	Ibrutinib + BV	2
NCT03681561	Ativo- Sem Recrutamento	LHC R/R	Ruxolitinib+Nivolumab	1
NCT04871607	Ativo- Recrutamento	LH R/R	Azicitudina+Pembrolizumab	2
NCT03179930	Ativo- Recrutamento	Linfoma R/R	Entinostat+Pembrolizumab	2