

## O DIAGNÓSTICO PRECOCE EM PACIENTES PORTADORES DE LINFOMA DE HODGKIN E NÃO HODGKIN: UMA REVISÃO DE LITERATURA

### EARLY DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH HODGKIN AND NON-HODKING LYMPHOMA: A LITERATURE REVIEW

João Victor de Moraes Bueno<sup>1</sup>  
Ana Carolina de Moraes Bueno<sup>2</sup>  
Paulo Eduardo Macedo de Moraes Filho<sup>3</sup>  
Luiz Eduardo Araújo Costa<sup>4</sup>  
João Vitor Araújo Costa<sup>5</sup>  
Pedro Paulo Augusto Carvalho de Almeida<sup>6</sup>  
Pedro Henrique Gonçalves Neves<sup>7</sup>  
Karine Vieira da Rocha<sup>8</sup>  
Nathalia Ramos Endelich<sup>9</sup>  
Fernanda da Costa Barros Teixeira Carvalhedo<sup>10</sup>

**RESUMO:** O presente trabalho busca identificar estratégias que possibilitem um diagnóstico precoce e assim um melhor prognóstico do paciente com LH e LNH. Como fonte de dados a *Library Cochrane*, a *National Library of Medicine* (PubMed), a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e o *Directory of Open Access Journals* (DOAJ) foram usados com a busca dos artigos será feita utilizando os termos “Hodgkin Disease”, “Lymphoma Non-Hodgkin” e “Early Diagnosis” além do operador booleano “and”, sendo incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos randomizados ou não, estudos caso-controle e estudos correlacionais e publicação de 2017 a 2022. O quadro 1 demonstra as estratégias para diagnóstico precoce e suas conclusões. Dessa forma, foi observado como principal diagnóstico precoce expressão de PAX-5, biópsia pulmonar percutânea, sequenciamento do DNA livre, achados tomográficos, relação neutrófilos/linfócitos e dosagem de níveis séricos de sCD138 e cadeias leves livres.

**Palavras-Chave:** Doença de Hodgkin. Linfoma Não-Hodgkin. Diagnóstico Precoce

<sup>1</sup>Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

<sup>2</sup>Residente de Terapia Intensiva do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil

<sup>3</sup>Discente da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

<sup>4</sup>Residente de Pediatria do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil

<sup>5</sup>Residente de Cardiologia do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil

<sup>6</sup>Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

<sup>7</sup>Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

<sup>8</sup>Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

<sup>9</sup>Discente da Unifenas, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>10</sup>Docente da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

**ABSTRACT:** The present work seeks to identify strategies that allow an early diagnosis and thus a better prognosis for patients with HL and NHL. As data sources, the Cochrane Library, the National Library of Medicine (PubMed), the Virtual Health Library (BVS) and the Directory of Open Access Journals (DOAJ) were used. ", "Non-Hodgkin Lymphoma" and "Early Diagnosis" in addition to the Boolean operator "and", including all original articles, clinical trials randomized or not, case-control studies and correlational studies and publication from 2017 to 2022. 1 demonstrates strategies for early diagnosis and conclusions. Thus, PAX-5 expression, percutaneous lung biopsy, free DNA sequencing, tomographic findings, neutrophil/lymphocyte ratio and measurement of serum levels of sCD138 and free light chains were observed as the main early diagnosis.

**Keywords:** Hodgkin's Disease. Non-Hodgkin's Lymphoma. Early Diagnosis.

## INTRODUÇÃO

O linfoma é um câncer que se inicia com a transmutação dos linfócitos no sistema linfático. O prefixo "linfa" indica que vem de alterações linfocíticas, e o sufixo "oma" vem da palavra grega para "cisto". Os linfomas, incluindo o linfoma de Hodgkin (HL), resultam de danos no Ácido Desoxirribonucléico (DNA) dos linfócitos. Como esse dano ao DNA ocorre após o nascimento, é uma doença adquirida e não genética.

Essas alterações ou mutações no DNA dos linfócitos causam transmutação maligna. Isso causa o crescimento descontrolado e excessivo de linfócitos, dando vantagem competitiva aos linfócitos malignos e às células formadas por sua proliferação. O acúmulo dessas células em divisão resulta em massas tumorais nos gânglios linfáticos e em outros locais. <sup>1,2</sup>

O linfoma começa nos gânglios linfáticos ou grupos de tecidos linfáticos em órgãos como o estômago e os intestinos. Em alguns casos, os linfomas podem afetar a medula óssea e o sangue, podendo se dispersar para outros lugares. A leucemia linfocítica se desenvolve principalmente na medula óssea e ao se disseminar para o sangue pode se alastrar para invadir os gânglios linfáticos. <sup>2</sup>

Das inúmeras neoplasias desse órgão linfóide, os linfomas são classificados com base nos exames clínico-patológicos em linfoma não Hodgkin (LNH) e Hodgkin (LH), sendo este último a célula líder com características histológicas proeminentes. Sabe-se agora que o linfoma é um tumor de linfócitos B. Isso é único, porque as células tumorais figuram apenas cerca de 1 % da população de células nos linfonodos afetados. <sup>1,3</sup>

O LH é o resultado da transmutação clonal das células-tronco B que originam as células de Reed-Sternberg com dois núcleos patogênicos. Por razões desconhecidas, porém já correlacionadas, sabe-se que a suscetibilidade gênica e as

correlações ambientais desempenham um papel ambiental associados ao LH, incluindo história de tratamento com fenitoína, radiação ou quimioterapia e infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) ou Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). O risco é ligeiramente maior em pessoas com certos tipos de imunossupressão, distúrbios de imunodeficiência congênita e algumas doenças autoimunes.<sup>2,4</sup>

Dos LNH, 80-85% origina-se de células B; o resto são linfócitos T ou células assassinas naturais. O estágio de diferenciação linfocitária em que ocorre o evento oncogênico determina o quadro clínico e o desfecho da doença. A maioria dos linfomas são linfonodos com envolvimento variável da medula óssea e do sangue periférico. Um padrão semelhante à leucemia com linfocitose periférica e envolvimento da medula óssea pode ocorrer em até 50 % das crianças e cerca de 20 % dos adultos em alguns tipos de linfoma não-Hodgkin. No momento do diagnóstico 15 % dos pacientes apresentavam hipogamaglobulinemia causada por uma diminuição progressiva da produção de imunoglobulinas.<sup>5</sup>

A hipogamaglobulinemia amplia o risco de infecções bacterianas graves e os pacientes podem precisar de imunoglobulina intravenosa para substituir a deficiência de imunoglobulina. A maioria dos pacientes também evolui defeitos vagarosamente progressivos na imunidade mediada por células (função das células T), que em casos avançados contribuem para a disseminação de infecções bacterianas e fúngicas, virais e protozoárias raras. A imunidade humoral (produção de anticorpos) é reduzida em estágios mais avançados da doença. A morte pode ser causada por uma infecção ou uma doença progressiva.<sup>2,3</sup>

O LH é uma patologia histopatologicamente e epidemiologicamente heterogênea. No passado, a gênese celular deste distúrbio era desconhecida, mas hoje, graças às técnicas de microdissecção e ciências da vida molecular, sabe-se que as células tumorais, células Hodgkin e Reed-Sternberg (H-RS), são de origem linfóide, clonal e na maioria das ocorrências derivados de células B.<sup>1,3</sup>

A descoberta de que as células H-RS são derivadas de linfócitos B pré-apoptóticos indicou o início da era das pesquisas moleculares na tentativa de decifrar a patogênese dessa neoplasia. No entanto, sua epidemiologia intrincada, especialmente no que diz respeito à variabilidade na incidência em diferentes idades, sexos, etnias, localizações geográficas e grupos socioeconômicos, sinaliza que diferentes fatores causais ambientais podem estar envolvidos.<sup>4,5</sup>

Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) mostram que até o final de 2022, os diagnósticos no Brasil contarão três anos para cada ano de 2020 a 2022. Por exemplo, 12.030 novos pacientes com LNH foram avaliados com esse tipo de câncer. O risco de novos diagnósticos foi de 6,31 por 100.000 homens e 5,07 por 100.000 meninas. Estima-se que cerca de 2640 LH por ano já. <sup>6</sup>

De fato, os sinais clínicos do linfoma são bastante difíceis de diagnosticar, pois se assemelham a outras doenças. Este tipo de câncer pode apresentar linfonodos aumentados no pescoço virilha ou axilas e, à medida que progride, aparecem sintomas como febre, calafrios, sudorese noturna, prurido na pele, fadiga e perda de peso inexplicável. <sup>3,7</sup>

Em geral, orientação por meio de revisão de literatura abrangendo os exames diagnósticos aplicados para diagnóstico precoce e, conseqüentemente, tratamento precoce, são de extrema importância<sup>7</sup>. Desta forma, o presente trabalho busca identificar estratégias que possibilitem um diagnóstico precoce e assim um melhor prognóstico do paciente com LH e LNH.

## METODOLOGIA

1038

A abordagem metodológica deste estudo sugere a compilação de uma bibliografia de pesquisas qualitativas e descrições de personagens por meio de uma ampla revisão da literatura que serão utilizados como fonte de dados a *Library Cochrane*, a *National Library of Medicine* (PubMed), a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e o *Directory of Open Access Journals* (DOAJ)

A busca dos artigos será feita utilizando os termos “Hodgkin Disease”, “Lymphoma Non-Hodgkin” e “Early Diagnosis” além do operador booleano “and”. Sendo os descritores citados serão usados apenas em inglês e encontrados no Descritores de Ciências Médicas (DeCS).

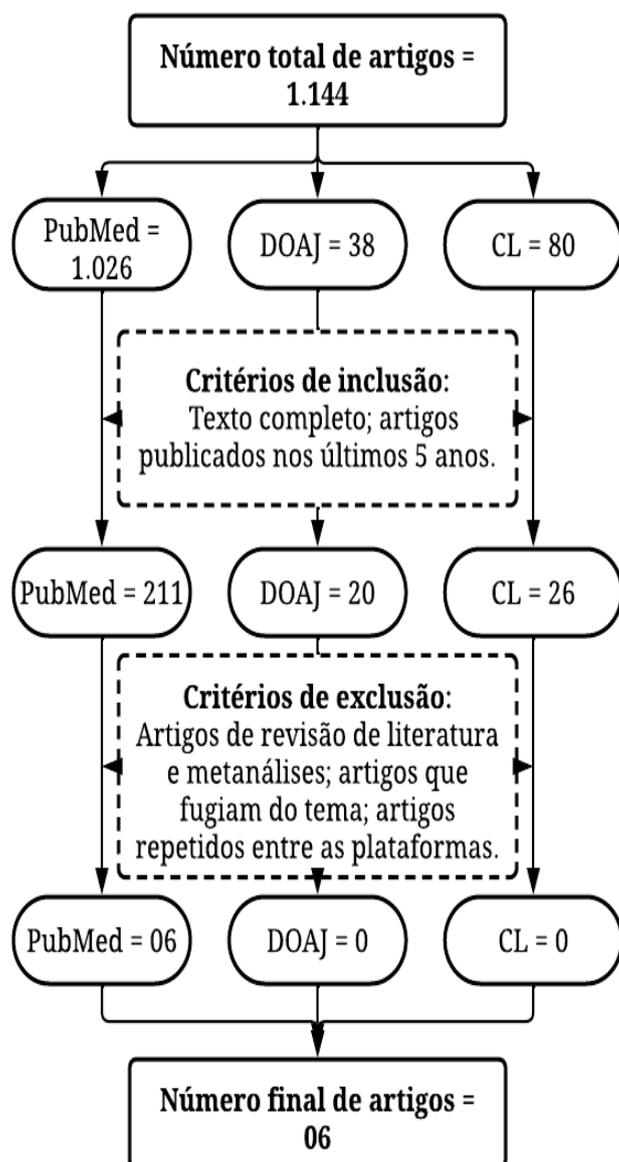
Serão incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos randomizados ou não, estudos caso-controle e estudos correlacionais. Além disso, a janela de publicação de 2017 a 2022 será requisito para inclusão.

## RESULTADOS

Com a busca, foram encontrados 1.144 artigos, estando 1.026 na PubMed, 38 na DOAJ e 80 na Cochrane Library. Com a adição de critérios de inclusão e exclusão, 6

artigos se demonstraram viáveis para compor estes resultados. O fluxograma na figura 1 exibe a dinâmica de seleção dos estudos.

**Figura 1** – Fluxograma de seleção dos estudos.



**Fonte:** Moraes JVB, et al., 2023.

As estratégias usadas encontradas foram: expressão de PAX-5, biópsia pulmonar percutânea, sequenciamento do DNA livre, achados tomográficos, relação neutrófilos/linfócitos e dosagem de níveis séricos de sCD138 e cadeias leves livres. Contudo, as estratégias variam com base no sítio primário de acometimento. O quadro 1 demonstra as estratégias para diagnóstico precoce e suas conclusões.

**Quadro 1** – Estratégias de diagnóstico de linfomas Hodgkin e não-Hodgkin e suas principais conclusões.

Primeiro autor e ano	Amostra	Estratégia de diagnóstico	Principais conclusões
Khan MR, 2018.	125	Expressão de PAX-5	Boa sensibilidade para o diagnóstico de linfoma Hodgkin de células B e não-Hodgkin.
Qian J, 2019.	29	Biópsia pulmonar percutânea	A biópsia de pulmão percutânea guia por TC parece o método menos agressivo para o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin pulmonar primário.
Sobesky S, 2021.	121	Sequenciamento do DNA livre	O mapeamento genético permite identificar a resposta ao tratamento além de uma detecção precoce em casos de reincidência.
Wang Y, 2021.	84	Achados tomográficos	No linfoma pulmonar primário, o sinal do halo, o broncograma aéreo e o sinal do lóbulo cruzado foram os mais comuns para induzir ao diagnóstico, No linfoma pulmonar secundário, o acometimento pleural e mediastinal forma mais comuns.
Kaplama ME, 2021.	90	Relação neutrófilos/linfócitos	Teste barato, rápido e acessível que parece ser significativamente maior em pacientes com linfadenopatia assintomática.
Gulli F, 2020.	60	Níveis séricos de sCD138 e cadeias leves livres.	Podem ser utilizados como marcadores independentes de discrasias plasmocitárias.

Fonte: Moraes JVB, et al., 2023.

## DISCUSSÃO

1040

O diagnóstico do linfoma de Hodgkin começa com um exame físico do paciente para verificar se os gânglios linfáticos estão inchados ou sensíveis. É importante verificar se há aumento do fígado e do baço<sup>8,9</sup>. Dependendo da condição exames de sangue e urina podem ser solicitados para verificar sinais de infecção e progressão da doença. Os exames de imagem incluem radiografias, ressonâncias magnéticas e tomografias computadorizadas<sup>10,11</sup>.

Esses testes podem ajudar a localizar e caracterizar o tumor bem como ajudar os médicos a determinar se a doença está afetando a medula óssea ou a coluna que é uma condição séria e causa muitos sintomas<sup>12,13</sup>. Durante uma biópsia, parte do tecido afetado é removido para análise laboratorial. O resultado final ajuda o médico a diagnosticar o tipo de linfoma. O exame da medula óssea ajuda o médico a determinar se ocorreu ou não uma metástase e qual é o melhor curso de ação para o tratamento farmacológico e terapêutico do paciente<sup>14,15</sup>.

A morfologia continua sendo a principal abordagem no diagnóstico e categorização das neoplasias linfoides. A utilização da imuno-histoquímica desempenha um papel importante na determinação diagnóstica, sendo em alguns casos

necessária a utilização de outros métodos complementares<sup>8,16</sup>. A imunofenotipagem, a citometria de fluxo e os estudos de genética molecular são importantes na definição de certas doenças, são úteis no diagnóstico de casos difíceis e melhoraram a reprodutibilidade interobservador<sup>17,18</sup>.

Os problemas que podem ser resolvidos por esses métodos de diagnóstico incluem a diferenciação de infiltrado linfoide neoplásico versus infiltrado linfoide reativo, a diferenciação de tumor linfoide versus não linfoide e a subclassificação de linfomas<sup>19</sup>. Os métodos mais comumente usados para determinar o fenótipo do linfoma são a citometria de fluxo de células suspensas e a imuno-histoquímica de tecidos fixados em parafina<sup>20</sup>. A imunofenotipagem por citometria de fluxo é sensível e reprodutível. As características estudadas são a expressão de antígenos de superfície, citoplasmáticos ou de núcleo celular<sup>21</sup>.

Essas características podem estabelecer a linhagem celular e o estágio de maturação de várias populações celulares de um mesmo paciente<sup>22</sup>. A imunofenotipagem por citometria de fluxo não é útil no diagnóstico da doença de Hodgkin e na ausência de linfocitose linfócitos com morfologia mudada no sangue ou baço aumentado em pacientes. A utilidade diagnóstica da imunofenotipagem depende do subtipo específico de LNH<sup>23</sup>.

A imunofenotipagem foi útil para algumas doenças, como linfoma de células do manto e linfoma difuso de grandes células B, aprimorando a sensibilidade diagnóstica em 10-15 %, e foi essencial para todos os tipos de linfoma de células T, aprimorando a reprodutibilidade de 50 a 90 %<sup>24</sup>. A imunofenotipagem não se mostrou essencial para muitos subtipos, como linfoma folicular, linfoma linfocítico de células B e linfoma de células B de zona marginal do tipo MALT. A reprodutibilidade interobservador foi de 85 % para a maioria dos tipos de LNH<sup>25,26,27</sup>.

Para uma abordagem prática no linfoma não Hodgkin de rotina, um painel de anticorpos deve conter pelo menos um marcador pan-B (CD20 ou CD79a) e um marcador pan-T (CD45Ro ou CD3) para diferenciar os dois grupos principais, mielóide e histiócitos, marcadores (CD68) e CD15 e CD30 na avaliação da doença de Hodgkin<sup>28,29</sup>. O uso do marcador CD30 é útil em combinação com anti-EMA (anticorpo anti-antígeno de membrana epitelial) na detecção de linfoma anaplásico de grandes células<sup>30</sup>.

Um marcador muito importante no diagnóstico de linfomas, particularmente do LNH de grandes células, é o CD45<sup>31</sup>. Malignidades não hematológicas raramente ou nunca expressam CD45, tornando-o um marcador confiável e específico. O antígeno CD45 também está presente nas membranas de células progenitoras normais e maduros em linfócitos B (CD45RA/4Kb5) e T (C45RO / UCHL1) para detectar subtipos de linfoma não-Hodgkin<sup>32,33</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O prognóstico é melhor para pacientes diagnosticados com LH e LNH em estágio inicial de desenvolvimento em comparação com pacientes diagnosticados com a doença em estágio avançado. Dessa forma, foi observado como principal diagnóstico precoce expressão de PAX-5, biópsia pulmonar percutânea, sequenciamento do DNA livre, achados tomográficos, relação neutrófilos/linfócitos e dosagem de níveis séricos de sCD138 e cadeias leves livres. De fato, é importante que haja conscientização a respeito das formas de diagnóstico precoce para possibilitar o tratamento adequado e melhor sobrevida dos pacientes acometidos.

1042

## REFERENCIAS

1. BORGES G, et al. Linfoma grey zone recaído como linfoma de hodgkin. *Hematologia, Transfusão e Terapia Celular*, 2022;44:S633-S634.
2. LIMA R, BRASIL S. Análise da validação do escore prognóstico malt-ipi para os pacientes com linfoma malt ocular e de anexo ocular diagnósticos na santa casa de são paulo, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2018. *Hematologia, Transfusão e Célula Terapia*, 2022;44:S126-S127.
3. NASCIMENTO B, et al. Linfoma não hodgkin primário de sistema nervoso central: relato de caso. *Hematologia, Transfusão e Terapia Celular*, 2022;44:S117.
4. LINS L, et al. Relação entre casos de infecção por hiv e linfoma não hodgkin na bahia uma análise epidemiológica do período de 2012 a 2022. *Hematologia, Transfusão e Terapia Celular*, 2022;44:S111.
5. MATIAS J, et al. Relato de caso: linfoma não hodgkin Infoplasmocítico não igm. *Hematologia, Transfusão e Terapia Celular*, 2021;43:S99-S100.
6. KAPLAMA ME, et al. Avaliação do papel preditivo da relação neutrófilos/linfócitos no diagnóstico de linfoma em pacientes com linfadenopatia cervical assintomática e isolada. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 2021;87(2):210-216.
7. ALMEIDA A, et al. Acompanhamento do seguimento terapêutico de pacientes:

jornada do paciente com linfoma não hodgkin no brasil. *Hematologia, Transfusão e Terapia Celular*, 2021;43:S62.

8.Khan MR, Ahmad A, Kayani N, Minhas K. Expression of PAX-5 in B Cell Hodgkin and Non Hodgkin Lymphoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(12):3463-3466.

9.Qian J, Luo DL, Zhang JE, et al. Diagnostic and prognostic factors for patients with primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma: A 16-year single-center retrospective study. *Oncol Lett*. 2019;18(2):2082-2090.

10.Sobesky S, Mammadova L, Cirillo M, et al. In-depth cell-free DNA sequencing reveals genomic landscape of Hodgkin's lymphoma and facilitates ultrasensitive residual disease detection. *Med*. 2021;2(10):1171-1193.

11.Wang Y, Pan ZC, Zhu L, et al. The characteristic computed tomography findings of pulmonary B-cell non-Hodgkin's lymphoma and their role in predicting patient survival. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;11(2):772-783.

12.Kaplama ME, Güneş AK, Erden B. Evaluation of the predictive role of neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of lymphoma in patients with asymptomatic and isolated cervical lymphadenopathy. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021;87(2):210-216.

13.Gulli F, Marino M, Napodano C, et al. Biomarkers in HCV-related mixed cryoglobulinemia patients with non-Hodgkin lymphoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(15):8067-8074.

14,Aguiar AA, Lima LC, Araújo CCD, Gallindo RM. Pediatric abdominal non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis through surgical and non-surgical procedures. *Jornal de Pediatria [homepage on the Internet]* 2019 [cited 2023 May 22];95(1):54-60.

15.Verde ASSL, Marques MVL, Jardim ACM, Damasceno JA, Soares IC. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: case report. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial [homepage on the Internet]* 2021 [cited 2023 May 22];57.

16.Swerdlow SH, Field E, Harris NL, et al, eds. *Classificação da Organização Mundial de Saúde para Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfóides*. 4ª edição revisada. Lyon, França: IARC; 2017.

17.Kwan A, Chadwick N, Hancock B. Melhorando a sobrevida de pacientes com linfoma de Hodgkin ao longo de 4 décadas: Experiência da British National Lymphoma Investigation (BNLI) com 6.834 pacientes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:108-19.

18.Sethi T, Nguyen V, Li S, et al. Diferenças no resultado de pacientes com linfoma de Hodgkin variante sincicial em comparação com linfoma de Hodgkin de esclerose nodular típica. *Ther Adv Hematol* 2017;8:13-20.

19.Ávila M del PQ, Portilla EAP, Berrocal HAY. Linfoma Hodgkin Clásico en el departamento de anatomía patológica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Martins durante los años 2015 a 2019.: Classical Hodgkin Lymphoma in pathological anatomy department at Edgardo Rebagliati Martins National Hospital during 2015 to 2019. *Revista de la Facultad de Medicina Humana* [homepage on the Internet] 2021 [cited 2023 May 22];21(3).

20. Bowen RC, Hahn AW, Butler TW, Khong HT. Complete response to azacitidine priming and nab-paclitaxel in non-Hodgkin lymphoma resistant to biochemotherapy. *Molecular and Clinical Oncology* [homepage on the Internet] 2017 [cited 2023 May 22];6(1):122–124.

21. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, Engert A, Skoetz N. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012.

22. Franklin J, Paus MD, Pluetschow A, Specht L. Chemotherapy, radiotherapy and combined modality for Hodgkin's disease, with emphasis on second cancer risk. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005.

23. Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, Engert A, Sasse S. Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. *J Clin Med* [homepage on the Internet] 2021 [cited 2023 May 22];10(5):1125.

24. Sasse S., Brockelmann PJ, Goergen H., Plutschow A., Muller H., Kreissl S., Buerkle C., Borchmann S., Fuchs M., Borchmann P., et al. Acompanhamento de Longo Prazo do Tratamento Contemporâneo no Linfoma de Hodgkin em Estágio Inicial: Análises Atualizadas do Grupo Alemão de Estudos de Hodgkin HD7, HD8, HD10 e HD11 *Trials. J. Clin. Oncol.* 2017; 35 : 1999–2007.

25. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M., Federico M., Hutchings M., Illidge T., Engert A., Ladetto M., Comitê EG Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnostic, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018; 29 :iv19–iv29.

26. Connors JM, Jurczak W., Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A., Younes A., Alekseev S., Illes A., Picardi M., et al. Brentuximabe Vedotin com quimioterapia para linfoma de Hodgkin em estágio III ou IV. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 :331–344.

27. Garcia-Sanz R., Sureda A., de la Cruz F., Canales M., Gonzalez AP, Pinana JL, Rodriguez A., Gutierrez A., Domingo-Domenech E., Sanchez-Gonzalez B., e outros . Brentuximabe vedotina e ESHAP são altamente eficazes como terapia de segunda linha para pacientes com linfoma de Hodgkin (resultados de longo prazo de um ensaio do grupo espanhol GELTAMO) *Ann. Oncol.* 2019; 30 :612–620.

28. Chen R., Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Connors JM, Engert A., Larsen EK, Huebner D., et al. Resultados de sobrevida e durabilidade de cinco anos de brentuximabe vedotina em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivante ou refratário. *Sangue.* 2016; 128 :1562–1566.

29. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American J Hematol* [homepage on the Internet] 2022 [cited 2023 May 22];97(11):1478–1488.

30. Campo E , Jaffe ES , Cook JR , et al. A classificação de consenso internacional de neoplasias linfóides maduras: um relatório do comitê consultivo clínico . *Sangue*, 2022
31. Barrington SF , Kirkwood AA , Franceschetto A , et al. PET-CT para estadiamento e resposta precoce: resultados do estudo Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin lymphoma study . *Sangue* . 2016 ; 127 ( 12 ) : 1531-1538.
32. Gillessen S , Plütschow A , Fuchs M , et al. Tratamento intensificado de pacientes com linfoma de Hodgkin desfavorável em estágio inicial: acompanhamento a longo prazo de um estudo randomizado internacional de fase 3 do German Hodgkin Study Group (GHSG HD14) . *Lanceta Hematol* . 2021 ; 8 ( 4 ) : e278 - e288.
33. Chohan KL , Young JR , Lester S , et al. Um estudo do mundo real da terapia de modalidade combinada para o linfoma de Hodgkin em estágio inicial: muito pouco tratamento afeta o resultado . *Sangue Adv* . 2022 ; 6 ( 14 ) : 4241-4250.