

BMJ Best Practice

Linfoma de Hodgkin

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	4
Diagnóstico	6
Caso clínico	6
Abordagem passo a passo do diagnóstico	6
Fatores de risco	7
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	14
Tratamento	15
Abordagem passo a passo do tratamento	15
Visão geral do tratamento	18
Opções de tratamento	19
Novidades	27
Acompanhamento	28
Recomendações	28
Complicações	29
Prognóstico	31
Diretrizes	32
Diretrizes de diagnóstico	32
Diretrizes de tratamento	32
Referências	34
Imagens	44
Aviso legal	49

Resumo

- ◇ Apresenta-se, em geral, em adultos jovens, com linfadenopatia cervical e/ou supraclavicular indolor.
- ◇ Os sintomas B (febre, sudorese noturna, perda de peso) ocorrem em cerca de 30% dos pacientes; são mais comuns na doença avançada.
- ◇ Os exames de imagem, de preferência tomografia por emissão de pósitrons-tomografia computadorizada (PET-CT), são essenciais para determinar a extensão da doença. A biópsia é necessária para confirmar o diagnóstico.
- ◇ O tratamento de escolha para o linfoma de Hodgkin (LH) em estágio I ou II é a quimioterapia associada à radioterapia. A quimioterapia é a base do tratamento de pacientes com LH em estágio III ou IV.
- ◇ As complicações do tratamento incluem malignidades secundárias, cardiopatia e redução da função pulmonar.

Definição

O linfoma de Hodgkin (LH), também chamado de doença de Hodgkin, é uma neoplasia hematológica incomum originária de células B maduras. Caracteriza-se pela presença das células de Hodgkin e das células de Reed-Sternberg.

Epidemiologia

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma malignidade incomum. No Reino Unido, a incidência anual é estimada em 3/100,000.[3] Nos EUA, estima-se que 8260 novos casos serão diagnosticados em 2017 com aproximadamente 1070 mortes.[4] A taxa de incidência ajustada por idade nos EUA entre 2010 e 2014 foi de 2.6/100,000 pessoas-ano.[4] O risco de LH é praticamente igual entre os sexos. Nos EUA, as pessoas brancas apresentam um risco mais elevado que outros grupos raciais/étnicos. Nos países desenvolvidos, há uma incidência bimodal relacionada à idade, com o primeiro pico ocorrendo aproximadamente aos 25 anos e o segundo após os 50 a 60 anos.[5] A esclerose nodular é o subtipo mais comum nos países desenvolvidos e ocorre, geralmente, em adultos jovens; já o subtipo denominado celularidade mista é o de maior prevalência entre os pacientes mais velhos. Nos países em desenvolvimento não ocorre o pico entre adultos jovens, a idade mediana é menor, há uma predominância entre indivíduos do sexo masculino e o subtipo mais comum é a celularidade mista.[5]

Etiologia

A etiologia do linfoma de Hodgkin (LH) permanece não esclarecida. Provavelmente, ela é multifatorial. Além disso, ela pode variar com a idade na ocasião do aparecimento, a localização geográfica e o subtipo histológico. Os sintomas do LH (ou seja, febre, sudorese noturna, linfadenopatia) sugerem uma etiologia infecciosa. Na verdade, as células malignas de Reed-Sternberg hospedam o vírus Epstein-Barr (EBV) em uma proporção significativa dos casos. A demonstração de que uma história de mononucleose é um fator de risco para o desenvolvimento de LH positivo para EBV justifica essa hipótese.[6] Ainda não foi demonstrado de forma conclusiva se a associação entre o EBV e o LH é causal. Ademais, nem todos os casos de LH estão relacionados ao EBV ou à mononucleose infecciosa. Uma predisposição genética para a doença foi demonstrada, embora apenas uma pequena percentagem dos casos (aproximadamente 5%) seja familiar.[7]

Fisiopatologia

A patogênese do linfoma de Hodgkin (LH) permanece não esclarecida, embora diversos mecanismos tenham sido postulados. É provável que ela seja diferente nos pacientes com a doença positiva para vírus Epstein-Barr (EBV) em comparação aos pacientes com a doença negativa para o vírus. O LH é uma malignidade das células B com expressão de imunoglobulina em geral ausente, apesar dos rearranjos genéticos e da hipermutação somática.[8] Em geral, as imunoglobulinas de superfície (receptores de células B) são necessárias para a sobrevivência das células B. Acredita-se que, na doença positiva para EBV, as proteínas virais (LMP1, LMP2A, EBNA1) permitam que células B infectadas e anormais escapem da apoptose e/ou se repliquem de forma descontrolada ao mimetizar receptores celulares constitutivamente ativos, que são essenciais para que as células B cresçam, sobrevivam e escapem da apoptose.[9] [10]

Classificação

Revisão de 2016 da classificação das neoplasias linfoides da Organização Mundial da Saúde (OMS)[1]

Linfoma de Hodgkin (LH) clássico (95% dos casos).[2]

- Estão nessa categoria:
 - Esclerose nodular (70%)
 - Celularidade mista (25%)
 - Rico em linfócitos (5%)
 - Depleção linfocitária (<1%).

LH com predominância linfocítica nodular (5% dos casos).

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 25 anos procura o clínico geral com uma massa indolor, que cresce lentamente, no lado direito do pescoço. Ele nega infecções do trato respiratório superior, febre, sudorese noturna ou perda de peso não intencional recentes. Com exceção disso, ele é saudável. Suas histórias social e familiar anteriores não apresentam nada digno de nota. No exame físico, ele se apresenta afebril, com sinais vitais normais. Os achados pertinentes incluem uma massa de 3 cm, móvel, firme, redonda e insensível à palpação na metade direita do pescoço. Não há outra linfadenopatia periférica. O fígado e o baço não estão aumentados.

Outras apresentações

A apresentação mais comum do linfoma de Hodgkin (LH) é a linfadenopatia cervical e/ou supraclavicular indolor. As linfadenopatias axilar e inguinal são menos comuns. Com frequência, o mediastino está envolvido e, ocasionalmente, os sintomas incluem dispneia e/ou tosse. Aproximadamente 30% dos pacientes apresentam sintomas B definidos como febre recorrente inexplicada de 38 °C (100.4 °F) ou mais, sudorese noturna abundante que exige a troca da roupa de cama e/ou perda de peso igual ou maior que 10% nos últimos 6 meses. Os sintomas B são mais comuns nos pacientes com doença avançada. Outros sintomas sistêmicos não classificados como B incluem prurido generalizado e dor induzida por álcool no local de uma massa tumoral.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A apresentação mais comum do linfoma de Hodgkin (LH) é a linfadenopatia cervical e/ou supraclavicular persistente em um adulto jovem.

Avaliação clínica

Nos países desenvolvidos, o LH é uma doença predominantemente de adultos jovens, com incidência menor em adultos mais velhos e crianças. No entanto, existe um segundo pico de incidência entre 50 e 60 anos.^[5] A maioria dos pacientes apresenta história de adenopatia que persiste por vários meses, frequentemente tratada de forma empírica com antibióticos. A cadeia cervical é o local mais comumente afetado. Os sintomas sistêmicos, chamados de sintomas B, ocorrem em cerca de 30% dos pacientes e incluem febre, sudorese noturna e perda de peso. Outros sintomas sistêmicos incluem prurido generalizado e dor induzida por álcool nos locais acometidos. Sintomas decorrentes de linfonodos aumentados, como dispneia, tosse, dor torácica, dor abdominal ou síndrome da veia cava superior, são possíveis, mas menos comuns.

O exame físico deve concentrar-se no sistema linfático, incluindo as cadeias de linfonodos cervicais, supraclaviculares, axilares e inguinais. O tamanho, a mobilidade e a sensibilidade dos linfonodos palpáveis devem ser documentados. O abdome deve ser examinado para verificação de hepatomegalia ou esplenomegalia. A orofaringe deve ser avaliada quanto a aumento tonsilar. O estado da dentição deve ser avaliado porque a radioterapia pode provocar xerostomia e aumentar as cáries.

Avaliação laboratorial

Os exames de sangue necessários incluem hemograma completo, perfil bioquímico de rotina, estudos basais da tireoide e velocidade de hemossedimentação (VHS).

Patologia

A confirmação da patologia por meio de biópsia é o único método aceitável de diagnóstico do LH; ela é essencial antes que o tratamento possa ser iniciado. O ideal é uma biópsia aberta de um linfonodo aumentado. Em algumas circunstâncias, uma punção por agulha grossa (core biopsy) pode ser adequada. Contudo, uma biópsia por aspiração com agulha fina nunca é adequada para o diagnóstico de LH. O LH é caracterizado pela identificação de células de Hodgkin com um meio celular apropriado de fundo. A célula de Hodgkin pode ser uma típica célula de Reed-Sternberg ou uma de suas variantes, como a célula lacunar no subtipo esclerose nodular. Para o LH com predominância linfocítica nodular, a célula característica é a linfocítica e histiocítica (L&H), também chamada de célula pipoca. Estudos imuno-histoquímicos, que são obtidos rotineiramente como parte da avaliação patológica, são inestimáveis para a diferenciação entre LH e outros linfomas, bem como para diferenciá-lo de outros processos não hematológicos.

[Fig-1]

Exames por imagem

Embora uma radiografia torácica seja útil para avaliar uma adenopatia volumosa do mediastino, uma tomografia computadorizada (TC) (ou uma tomografia por emissão de pósitrons-tomografia computadorizada [PET-CT], se disponível) é necessária para avaliar a extensão da doença. É recomendável fazer uma PET-CT antes do tratamento para facilitar a interpretação dos exames de PET-CT pós-tratamento.[21] [22] Um exame com gálio, complementado por uma TC de pescoço, tórax, abdome e pelve, pode substituir o PET-CT se essa modalidade de exame por imagem não estiver disponível.

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

[Fig-5]

Avaliação fisiológica

Testes de função pulmonar (TFP) basais são importantes em pacientes que estejam recebendo radioterapia torácica e/ou quimioterapia com potencial de toxicidade pulmonar, como bleomicina. Uma avaliação cardiológica inicial (ecocardiograma ou angiografia sincronizada multinuclear) é necessária para os pacientes que recebem antraciclinas.

Fatores de risco

Fortes

história de infecção por vírus Epstein-Barr (EBV)

- O EBV está fortemente associado ao linfoma de Hodgkin (LH). Os antígenos do EBV, por exemplo, são encontrados em 20% a 40% das células de Reed-Sternberg.[11] [12] Além disso, o aumento dos anticorpos que agem contra os antígenos do EBV é mais provável de ocorrer vários anos antes do diagnóstico de LH que nos controles saudáveis.[13] Por fim, a mononucleose infecciosa, cujo agente causador é o EBV, é um fator de risco para o desenvolvimento de LH positivo para EBV (mas não para o LH negativo para esse vírus).[6] É mais comum que os casos positivos para EBV tenham histologia de celularidade mista, em oposição à histologia de esclerose nodular, encontrada com maior predominância em mulheres adultas jovens nos países desenvolvidos.[12] As crianças de países em desenvolvimento tendem a ter a doença positiva para EBV. Entretanto, a grande maioria dos pacientes que contraem o EBV não desenvolve o LH.

história familiar de linfoma de Hodgkin

- A suscetibilidade genética ao LH é bem reconhecida. Geralmente, os parentes em primeiro grau dos pacientes com LH têm probabilidade aproximadamente 3 vezes maior de desenvolver a doença que a população geral. A predisposição familiar parece ser mais evidente em gêmeos monozigóticos. Há relatos de que, quando um dos gêmeos desenvolve o LH, o risco do outro desenvolver a doença é quase 100 vezes maior que o da população geral, sugerindo um forte componente genético.[14] O risco é muito menor com gêmeos dizigóticos (aproximadamente 7 vezes maior que o da população geral).[15]

adultos jovens de classe socioeconômica mais alta

- Vários fatores demográficos são associados a um aumento do risco de evoluir para LH. Nos países desenvolvidos, os adultos jovens apresentam o maior risco de evoluir para a doença. Além disso, os adultos jovens das classes socioeconômicas mais altas apresentam risco maior que os adultos jovens das classes socioeconômicas mais baixas, especialmente em relação ao subtipo esclerose nodular.[16] Ademais, entre os adultos jovens, o risco de evoluir para o LH parece diminuir com o aumento da ordem de nascimento e da quantidade de irmãos.[17] Postula-se que essas associações são secundárias à exposição tardia a agentes infecciosos. Essas tendências não são observadas em crianças e adultos mais velhos que desenvolvem o LH.

Fracos

tipos de antígeno leucocitário humano (HLA)

- Vários tipos de HLA têm sido associados a um aumento do risco de LH.[18] Essas associações têm estado presentes tanto em casos esporádicos quanto nos familiares. A magnitude relativa do efeito tem sido pequena. A ausência de expressão do HLA classe II tem sido associada a um prognóstico adverso, independentemente de outros fatores conhecidos de prognóstico.[19]

ascendência judaica

- A ascendência judaica está associada a um aumento do risco de evoluir para LH, mesmo após correções de status socioeconômico.[20]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

linfadenopatia (comum)

- A linfadenopatia, em geral indolor e acometendo mais comumente a cadeia nodal cervical e/ou supraclavicular, é o sintoma mais comum do linfoma de Hodgkin (LH). As regiões da axila e inguinofoemoral são acometidas com menos frequência. A adenopatia mediastinal é comum, mas em geral não apresenta sintomas.

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem infecção por vírus Epstein-Barr (EBV), história familiar positiva e adultos jovens de classe socioeconômica mais alta.

Outros fatores de diagnóstico

febres não explicadas (incomum)

- História de febres recorrentes não explicadas, definidas como aquelas acima de 38 °C (100.4 °F), é um dos 3 sintomas B que ocorrem em aproximadamente 30% dos pacientes com LH, geralmente naqueles com doença avançada ou outros fatores de risco adversos.

sudorese noturna (incomum)

- História de sudorese noturna abundante, que exige a troca da roupa de cama, é outro sintoma B.

perda de peso (incomum)

- Perda de peso não explicada de >10% do peso basal nos últimos 6 meses é outro sintoma B.

dispneia (incomum)

- A adenopatia mediastinal é comum, mas com frequência assintomática. A adenopatia mediastinal extensiva pode comprimir as vias aéreas principais, causando dispneia.

tosse (incomum)

- A adenopatia mediastinal extensa pode provocar tosse seca.

dor torácica (incomum)

- A adenopatia mediastinal extensa pode provocar um vago desconforto no peito.

síndrome da veia cava superior (incomum)

- A adenopatia mediastinal extensa pode comprimir a veia cava superior, levando a dispneia, tosse, ortopneia, edema facial e de membros superiores, além de dilatação das veias jugulares.

dor abdominal (incomum)

- A adenopatia abdominal extensa pode levar a dor abdominal.

prurido generalizado (incomum)

- Aproximadamente 10% dos pacientes apresentam prurido localizado ou generalizado. Inicialmente, era considerado um sintoma B, mas depois que vários estudos demonstraram que ele não tem significado prognóstico,^[23] foi, com o tempo, retirado dessa categoria.

dor induzida por álcool nos locais afetados (incomum)

- Embora rara, a dor nos locais da linfadenopatia após a ingestão de bebida alcoólica é um sintoma claro e marcante, característico do LH.

hepatomegalia e/ou esplenomegalia (incomum)

- Pode estar presente na doença avançada.

aumento tonsilar (incomum)

- Pode ser indicativo de envolvimento do tecido linfoide tonsilar.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo com diferencial <ul style="list-style-type: none"> • Secundário ao envolvimento da medula óssea. 	hemoglobina (Hb) baixa e plaquetopenia; a contagem de leucócitos pode estar alta ou baixa
perfil metabólico <ul style="list-style-type: none"> • Realizado antes do início do tratamento, para avaliar a condição basal das funções renal e hepática. 	normal na maioria dos pacientes
Velocidade de hemossedimentação (VHS) <ul style="list-style-type: none"> • VHS >50 mm/hora sem sintomas B ou >30 mm/hora com sintomas B é um fator de prognóstico adverso. 	elevado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> • Massa mediastinal, como observada na radiografia torácica. ^[Fig-2] • Grande adenopatia mediastinal (maior do que um terço da medida intratorácica em um filme vertical posteroanterior [PA] nos intervalos T5 a T6) é um fator de prognóstico desfavorável. 	massa mediastinal; adenopatia mediastinal grande

Exame	Resultado
tomografia por emissão de pósitrons-tomografia computadorizada (PET-CT) <ul style="list-style-type: none"> Fluordesoxiglucose (FDG) é o radiotraçador mais comum. Embora possam ser feitas medidas semiquantitativas, como o valor padronizado de captação, a simples inspeção visual é suficiente para determinar se o resultado na tomografia por emissão de pósitrons (PET) é positivo ou negativo.[21] Onde houver disponibilidade, a PET deve ser realizada antes do início do tratamento para avaliar a extensão da doença (estadiamento). O ideal é que as imagens por PET sejam registradas junto com as da TC (PET-CT). [Fig-4] [Fig-5] A PET parece ser uma ferramenta precisa de estadiamento. A sensibilidade e a especificidade dessa técnica são relatadas como sendo de 93% e 87%, respectivamente.[24] O ideal é que os pacientes tratados com terapia de modalidades combinadas sejam submetidos à PET depois da quimioterapia para confirmar uma resposta adequada antes de dar início à radioterapia de consolidação. 	os locais afetados aparecem ávidos (brilhantes) por FDG na imagem por PET
exame com gálio <ul style="list-style-type: none"> O exame é adequado para hospitais onde não há equipamentos de PET. A PET apresenta vantagens sobre o exame com gálio em diversos aspectos. Ela pode ser feita aproximadamente 1 hora após a injeção do FDG, enquanto com o gálio são necessários vários dias. O gálio libera uma dose de radiação mais alta que a FDG-PET no paciente. A captação do gálio pelo intestino pode dificultar a visualização da doença abdominal. Por fim, a PET parece ser mais sensível que o exame com gálio.[25] Pouquíssimos centros continuam a realizar exames com gálio, dadas as vantagens da PET. 	os locais acometidos brilham no exame com gálio
TC com contraste do pescoço, tórax e abdome/pelve <ul style="list-style-type: none"> Indicada em combinação com o exame com gálio, onde não há equipamentos de PET disponíveis. [Fig-3] 	pode mostrar linfonodos aumentados e outros locais da doença
biópsia excisional dos linfonodos <ul style="list-style-type: none"> A célula de Hodgkin pode ser uma célula de Reed-Sternberg típica ou uma de suas variantes, como a célula lacunar no subtipo esclerose nodular; no linfoma de Hodgkin (LH) com predominância linfocítica nodular, a célula característica é a linfocítica e histiocítica (L&H), também chamada de célula pipoca. [Fig-1] 	células de Hodgkin em um meio celular secundário apropriado

Exame	Resultado
estudos imuno-histoquímicos <ul style="list-style-type: none"> Os estudos imuno-histoquímicos são inestimáveis para a diferenciação entre o LH e outros linfomas, bem como para diferenciá-lo de outros processos não hematológicos. 	<p>o LH clássico é positivo para CD30 e, em geral, mas nem sempre, para CD15. Geralmente, ele é negativo para CD45; a positividade para CD20, por sua vez, pode ser observada em até 30-40% dos casos de LH clássico. O LH com predominância linfocítica nodular é, geralmente, negativo para CD15 e CD30, mas positivo para CD20 e CD45</p>

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
biópsia da medula óssea <ul style="list-style-type: none"> Uma biópsia da medula óssea é desnecessária nos pacientes com doença em estádios IA a IIA, pois nesses casos o risco de comprometimento da medula é baixo (<1%). Nos pacientes com sintomas B ou com doença em estágio III a IV, a biópsia da medula óssea tem sido, tradicionalmente, recomendada. Atualmente, porém, os dados indicam que a FDG-PET é mais sensível que as biópsias da medula óssea para detectar o comprometimento medular; sendo assim, essas biópsias podem ser evitadas nos pacientes cujo estadiamento tenha sido adequadamente feito pela PET com FDG.[26] 	<p>presença de células de Hodgkin</p>
teste de função tireoidiana (TFT) <ul style="list-style-type: none"> Realizado no período basal, já que os pacientes que fazem radioterapia no pescoço têm risco de evoluir para disfunção tireoidiana. 	<p>pode ser anormal nos pacientes que fazem radioterapia no pescoço</p>
ecocardiograma ou angiografia sincronizada multinuclear (MUGA) <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes que recebem agentes quimioterápicos potencialmente cardiotoxicos (doxorubicina) devem ser submetidos a um estudo inicial para avaliar a função cardíaca. 	<p>distribuição irregular de tecnécio no coração e/ou fração de ejeção reduzida durante um exame MUGA indica cardiopatia; um ecocardiograma é capaz de avaliar diversos parâmetros cardíacos, incluindo a fração de ejeção, que pode estar diminuída nos pacientes cardíacos</p>

Exame	Resultado
testes de função pulmonar (TFPs) <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes que estão recebendo quimioterapia com potencial toxicidade pulmonar ou que estão sendo submetidos a radioterapia mediastinal devem realizar TFP no período basal. VEF1 e capacidade de difusão dos pulmões para o monóxido de carbono são os parâmetros mais comuns. 	pode mostrar volumes pulmonares, espirometria ou capacidade de difusão reduzidos nos pacientes com doença pulmonar relacionada ao tabagismo, ou naqueles que receberam quimioterapia tóxica para os pulmões ou radioterapia mediastinal

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Linfoma não Hodgkin (LNH)	<ul style="list-style-type: none"> Exceto por uma interpretação do patologista, não há sinais clínicos nem sintomas patognomônicos capazes de diferenciar o LH do LNH. Contudo, há generalidades que podem ajudar a diferenciar entre os 2. Ao contrário do LNH, o LH tende a se disseminar de uma cadeia de linfonodos para outra próxima. O envolvimento do anel de Waldeyer e de locais extranodais é mais comum no LNH. Embora o LH e o LNH possam ocorrer em qualquer idade, os pacientes com LH tendem a ser mais jovens. 	<ul style="list-style-type: none"> A confirmação patológica, interpretada por um hematopatologista experiente, é o único método para diferenciação entre LH e LNH. Os LNHs mais comumente confundidos com LH são o linfoma de grandes células B rico em células T e o linfoma anaplásico de grandes células CD30+.
Linfadenopatia oriunda de outras malignidades	<ul style="list-style-type: none"> Diversas malignidades diferentes apresentam linfadenopatia. Os cânceres de cabeça e pescoço disseminam-se com frequência para os linfonodos cervicais. O câncer de mama dissemina-se, mais comumente, para os linfonodos axilares. As malignidades de ânus e vulva disseminam-se, tipicamente, para os linfonodos inguinais. 	<ul style="list-style-type: none"> Em associação com o contexto clínico e de estudos de apoio por imagem, a realização de uma biópsia é o melhor caminho para diferenciar o linfoma de Hodgkin de outras malignidades quando há dúvida sobre a etiologia de um linfonodo aumentado.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Mononucleose infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> Ao contrário que ocorre no LH, os linfonodos aumentados são, com frequência, sensíveis à palpação. Faringite é comum na mononucleose infecciosa, mas não no LH. A mononucleose infecciosa é um fator de risco para o LH, com uma mediana de 4 anos entre os dois diagnósticos. Se houver suspeita de LH, a biópsia do linfonodo é necessária. 	<ul style="list-style-type: none"> Exames de sangue podem ser realizados para detectar o vírus Epstein-Barr (EBV), agente causador da mononucleose infecciosa.
Linfonodos reativos	<ul style="list-style-type: none"> Os linfonodos, particularmente os do pescoço, podem aumentar de tamanho devido a diversas causas infecciosas/inflamatórias. A linfadenopatia benigna geralmente resolve-se em poucas semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> Quando os linfonodos persistem ou quando há presença de outros sintomas (sintomas B), deve-se considerar a realização de uma biópsia.

Critérios de diagnóstico

Modificação de Cotswolds ao sistema de estadiamento Ann Arbor^[27]

Estadiamento com definição:

- I: envolvimento de apenas uma região de linfonodos ou estrutura linfoide (por exemplo, baço, anel de Waldeyer)
- II: envolvimento de 2 ou mais regiões de linfonodos no mesmo lado do diafragma
- III: envolvimento de regiões de linfonodos ou estruturas nos dois lados do diafragma
- IV: envolvimento de local(is) extranodal(is) além daquele denominado E.

Observações:

- A: sem sintomas B
- B: febre, sudorese noturna abundante, perda de peso
- X: doença volumosa (ou tipo bulky) (alargamento de >um terço do mediastino em T5 e T6, ou massa nodal >10 cm)
- E: envolvimento de apenas um sítio extranodal, contíguo ou próximo ao local nodal conhecido

Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo da terapia para o linfoma de Hodgkin (LH) é curar e, ao mesmo tempo, reduzir o risco de efeitos tardios. A quimioterapia e a radioterapia fazem uso de vários regimes e combinações para alcançar a cura.

LH clássico em estágio inicial (estádios I a II)

Pacientes com LH em estágio inicial são classificados como tendo prognóstico favorável ou desfavorável, com base na ausência ou presença de fatores de risco. Embora os fatores de risco específicos usados para diferenciar o favorável do desfavorável difiram ligeiramente em diferentes grupos de estudo, aqueles definidos pelo German Hodgkin Study Group são usados comumente e incluem a presença de 3 ou mais áreas com linfonodos envolvidas, velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, massa mediastinal volumosa e doença extranodal.[28] O tratamento de escolha para a doença em estágio inicial é a terapia de modalidades combinadas, que consiste em quimioterapia combinada (tipicamente ABVD [doxorrubicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina]), seguida por radioterapia dos campos envolvidos.[29] [30] [31] [32] [33] [34] A doença favorável é tratada com 2 ciclos de ABVD seguidos por 20 Gy de radiação, enquanto a desfavorável é tratada tipicamente com 4 ciclos de ABVD seguidos por 30 Gy de radiação.[34] [35] [36] Em pacientes idosos com doença em estágio inicial favorável, 4 ciclos de ABVD não melhoraram as taxas de remissão, mas esse tratamento foi associado a maior risco de toxicidade grave, incluindo toxicidade pulmonar induzida por bleomicina.[37] Quimioterapia intensiva, com 2 ciclos de BEACOPP (bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisolona) com escalonamento seguidos por 2 ciclos de ABVD e radioterapia, melhora o controle do tumor em pacientes de alto risco, à custa de maior toxicidade.[38] A quimioterapia combinada isolada (como ABVD por 4-6 ciclos) também pode ser considerada para pacientes sem doença volumosa (ou tipo bulky).[39] [40] Essa abordagem de tratamento está associada a uma taxa levemente menor de controle do tumor, mas com taxas de sobrevida semelhantes em comparação à terapia de modalidades combinadas.[41] [42] Os estudos que avaliam as abordagens adaptadas à tomografia por emissão de pósitrons (PET) para LH em estágio inicial procuraram usar os resultados provisórios de PET para identificar os pacientes que podem evitar seguramente a radiação. Por exemplo, no estudo RAPID, que contou com a participação de pacientes com doença não volumosa em estágio IA ou IIA, foram randomizados pacientes que tiveram resultados negativos na PET após 3 ciclos de ABVD para a consolidação de radiação ou sem terapia adicional. Embora tenham sido observadas taxas mais elevadas de controle do tumor no grupo de modalidades combinadas (97% de sobrevida livre de progressão [SLP] de 3 anos), uma taxa clinicamente significativa de controle do tumor foi observada no braço de quimioterapia isolada (91% de SLP de 3 anos), tornando esta uma opção atrativa quando se deseja evitar a radiação.[43] Conclusões similares podem ser obtidas no estudo EORTC/LYSA/FIL H10, que também avaliou a terapia adaptada à PET para LH em estágio inicial.[42]

LH clássico em estágio avançado (estádios III a IV)

O objetivo do tratamento é a cura. O tratamento inicial deve ser a quimioterapia combinada. Os regimes aceitáveis incluem ABVD ou BEACOPP em escalada.[44] [45] [46] A quimioterapia Stanford V (doxorrubicina, vimblastina, clormetina, vincristina, bleomicina, etoposídeo, prednisolona) pode ser considerada para pacientes para os quais uma exposição reduzida à bleomicina é desejável, devido a doença pulmonar ou outras comorbidades clínicas.[47] O papel da radioterapia de consolidação no LH avançado é controverso, mas, em geral, ela é recomendada para pacientes com doença volumosa (ou tipo bulky) (>5 cm) ou para aqueles que recebem a Stanford V, em que a radioterapia é um componente essencial.[48] [49] [50] [51] Em pacientes com doença avançada recém-diagnosticada (estádios II a

IV), existem dados indicando que uma PET provisória (após 2 ciclos de ABVD) pode ajudar na tomada de decisões sobre escalonamento ou redução da quimioterapia[52] e que a resposta na PET após a quimioterapia pode orientar a necessidade de radioterapia de consolidação.[53]

LH com predominância linfocítica nodular em estágio inicial (estádios I a II)

O LH com predominância linfocítica nodular é raro e a maioria dos pacientes procura o médico no estágio inicial da doença. O objetivo do tratamento é curar e, ao mesmo tempo, reduzir o risco de efeitos tardios. A radioterapia dos campos envolvidos é recomendada para a maioria dos pacientes.[54]

LH com predominância linfocítica nodular em estágio avançado (estádios III a IV)

Para os raros pacientes com doença avançada, o tratamento deve seguir as recomendações para LH clássico avançado (quimioterapia combinada com ou sem radioterapia de consolidação).

Doença refratária e recidivante

O manejo da recidiva de LH deve ser individualizado. O objetivo do tratamento, pelo menos de início, continua sendo a cura. O tratamento recomendado irá variar e depende de vários fatores, entre eles o tratamento prévio de primeira linha (radioterapia isolada, quimioterapia isolada ou terapia de modalidades combinadas), a idade do paciente e comorbidades clínicas, a duração da primeira remissão e o estágio no momento da recidiva. Em pacientes específicos, a radioterapia isolada ou a quimioterapia isolada é apropriada.[55] Para a maioria dos pacientes que apresentam recidiva após quimioterapia ou terapia de modalidades combinadas, a abordagem preferida é a quimioterapia com dose alta (associada a radioterapia para os pacientes elegíveis), seguida por transplante autólogo de células-tronco (TACT).[56] [57] [58] [59] [60]

Agentes imunoterápicos também estão disponíveis para pacientes com LH clássico recidivado ou refratária. Brentuximabe vedotina, um conjugado anticorpo-medicamento monoclonal que tem CD30 como alvo, pode ser usado como tratamento de manutenção pós-TACT em pacientes com alto risco de recidiva (por exemplo, aqueles refratários ao tratamento inicial, aqueles que apresentarem recidiva em 12 meses após o tratamento inicial ou aqueles com doença extranodal).[61] De forma alternativa, o brentuximabe vedotina pode ser utilizado após falha do tratamento com TACT. Também pode ser usado em pacientes que não são adequados para TACT, mas somente se dois ou mais esquemas de quimioterapia multi-agente já foram tentados.[62]

Pode-se considerar o tratamento com nivolumabe em pacientes com fracasso em TACT e brentuximabe vedotina. O nivolumabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo e bloqueia a via de sinalização da proteína 1 de morte celular programada (PD-1). Nos estudos clínicos com nivolumabe, foi relatada uma taxa de resposta objetiva >65% entre os pacientes com LH extensivamente pré-tratado, muitos dos quais não responderam ao TACT e recidivaram após ou não responderam ao brentuximabe vedotina.[63] [64] O pembrolizumabe é outro anticorpo monoclonal que atinge e bloqueia a via da PD-1. Nos EUA, o pembrolizumabe pode ser usado em pacientes com LH que apresentaram recidiva após três ou mais linhas anteriores de tratamento. Na Europa, o pembrolizumabe pode ser utilizado em pacientes que falharam tanto no TACT como em brentuximabe vedotina (semelhante ao nivolumabe) e naqueles que não são elegíveis para TACT e que falharam com brentuximabe vedotina. Nos estudos clínicos de pembrolizumabe, foi relatada uma taxa de resposta global de 65% entre os pacientes com doença recidivada ou refratária que falharam o tratamento com brentuximabe vedotina.[65]

O transplante alogênico pode desempenhar um papel limitado nos pacientes que apresentam recidiva após o transplante autólogo; porém, seu uso é controverso.[66]

Comentários sobre a quimioterapia

A quimioterapia combinada foi desenvolvida, inicialmente, para os pacientes com LH avançado. O primeiro regime efetivo, desenvolvido por Devita e colaboradores no National Cancer Institute, foi o MOPP (clormetina, vincristina, procarbazina, prednisolona). Por causa dos efeitos colaterais do MOPP (infertilidade, leucemogênese), o ABVD tornou-se o regime mais comumente usado nos pacientes com LH. O BEACOPP (em especial o BEACOPP com doses escalonadas) é superior ao ABVD em relação ao controle do tumor; porém, isso vem ao custo do aumento da toxicidade e aumento do risco de leucemias agudas secundárias.[67] [68] Além disso, dada a eficácia da terapia de segunda linha para pacientes que apresentam recidiva após ABVD, não ficou demonstrado que o uso da terapia de linha de frente com BEACOPP em doses escalonadas oferece uma vantagem de sobrevida.[44] [45] [67] [69] [70] [71]

Comentários sobre a radioterapia

Embora a radioterapia isolada tenha sido usada com sucesso durante várias décadas na cura do LH em estágio inicial, preocupações com seus efeitos colaterais em longo prazo abreviaram seu uso. Atualmente, o tratamento padrão é a quimioterapia combinada à radioterapia. Estudos randomizados mostraram taxas menores de recidiva após a terapia de modalidades combinadas que após a radioterapia isolada[72] [73] [74] ou quimioterapia isolada.[30] [31] [75]

A terapia de modalidades combinadas é o tratamento de escolha para os pacientes com LH em estágio inicial.[76] Após uma resposta favorável à quimioterapia de indução, é aplicada radioterapia em dose baixa nas regiões originalmente afetadas. Não é necessário tratar regiões que não foram afetadas originalmente, como acontece quando a radioterapia é usada como modalidade única.[77] [78] [79] Além disso, como a radioterapia é usada como consolidação, uma dose menor de radiação é suficiente.[34] [80] Atualmente, a dose recomendada é de 20 a 30 Gy nas regiões afetadas, após a quimioterapia combinada. Nos pacientes com doença favorável, em estágio inicial, a radioterapia com 20 Gy após 2 ciclos de ABVD tem se mostrado tão efetiva (com menor toxicidade aguda) quanto 30 Gy após 4 ciclos.[35] Para os pacientes com doença em estágio inicial, mas desfavorável, 30 Gy com pelo menos 4 ciclos de ABVD permanece como o padrão de cuidados.[34] O uso da radioterapia de consolidação em pacientes com LH em estágio avançado com lesões volumosas é controverso; porém, dados indicam que ele pode ser evitado em pacientes com PETs negativas ao fim do tratamento.[53] [48] [49] [50] [51] [81]

A maioria dos pacientes com LH com predominância linfocítica nodular (LHPLN) apresenta-se com doença em estágio I, afetando regiões nodais periféricas, como virilha, axila ou pescoço. O prognóstico geral para os pacientes com LHPLN em estágio inicial é excelente. Devido à raridade desse subtipo, há carência de estudos prospectivos. Grandes estudos retrospectivos mostraram excelentes desfechos com radioterapia dos campos envolvidos isolada e, atualmente, esse é o tratamento recomendado.[54] A dose recomendada é de 30 a 36 Gy.

Os efeitos colaterais agudos do tratamento dependem da região tratada e da dose utilizada. A maioria dos pacientes tratados no mediastino desenvolve esofagite, manifestada clinicamente como odinofagia que, às vezes, requer analgésicos narcóticos para manter a ingestão oral. A radioterapia em área infradiafragmática pode provocar náuseas e/ou diarreia. A fadiga é comum em todos os pacientes que recebem radioterapia.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)	
linfoma de Hodgkin (LH) clássico inicial (estádios I a II)	
1a	quimioterapia ± radioterapia
linfoma de Hodgkin (LH) clássico em estágio avançado (estádios III a IV)	
1a	quimioterapia ± radioterapia
linfoma de Hodgkin (LH) com predominância linfocítica nodular em estágio inicial (estádios I a II)	
1a	radioterapia
linfoma de Hodgkin (LH) com predominância linfocítica nodular em estágio avançado (estádios III a IV)	
1a	quimioterapia ± radioterapia
Em curso (resumo)	
doença refratária e recidivante após terapia de primeira linha	
1a	terapia individualizada

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

linfoma de Hodgkin (LH) clássico
inicial (estádios I a II)

1a quimioterapia ± radioterapia

Opções primárias

ABVD

» doxorrubicina
-e-
» bleomicina
-e-
» vimblastina
-e-
» dacarbazina

--E--

» radioterapia: 20-30 Gy

OU

BEACOPP

» bleomicina
-e-
» etoposídeo
-e-
» doxorrubicina
-e-
» ciclofosfamida
-e-
» vincristina
-e-
» procarbazina
-e-
» prednisolona

--E--

» radioterapia: 20-30 Gy

» Pacientes com LH em estágio inicial são classificados como tendo prognóstico favorável ou desfavorável, com base na ausência ou presença de fatores de risco. Embora os fatores de risco específicos usados para diferenciar o favorável do desfavorável difiram ligeiramente em diferentes grupos de estudo, aqueles definidos pelo German Hodgkin Study Group são usados comumente e incluem a presença de 3 ou mais áreas com linfonodos envolvidas, velocidade de hemossedimentação (VHS)

Agudo

elevada, massa mediastinal volumosa e doença extranodal.[28]

» O tratamento de escolha para doença em estágio inicial é quimioterapia combinada (tipicamente ABVD [doxorubicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina]), seguida por radioterapia dos campos envolvidos.[29] [30] [31] [32] [33] [34]

» A doença favorável é tratada com 2 ciclos de ABVD seguidos por 20 Gy de radiação, enquanto a desfavorável é tratada tipicamente com 4 ciclos de ABVD seguidos por 30 Gy de radiação.[34] [35] [36] Em pacientes idosos com doença em estágio inicial favorável, 4 ciclos de ABVD não melhoraram as taxas de remissão, mas esse tratamento foi associado a maior risco de toxicidade grave, incluindo toxicidade pulmonar induzida por bleomicina.[37]

» A quimioterapia intensiva, com 2 ciclos de regime de BEACOPP (bleomicina, etoposídeo, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisolona) com escalonamento seguidos por 2 ciclos de ABVD e radioterapia, melhora o controle do tumor em pacientes de alto risco, à custa de maior toxicidade e maior risco de leucemias agudas secundárias.[38] [68]

» Após uma resposta favorável à quimioterapia de indução, é aplicada radioterapia em dose baixa nas regiões originalmente afetadas. Não é necessário tratar regiões que não foram afetadas originalmente, como acontece quando a radioterapia é usada como modalidade única.[77] [78] [79]

» A quimioterapia combinada isolada (como ABVD por 4-6 ciclos) também pode ser considerada para pacientes sem doença volumosa (ou tipo bulky).[39] [40] Essa abordagem de tratamento está associada a uma taxa levemente menor de controle do tumor, mas com taxas de sobrevida semelhantes em comparação à terapia de modalidades combinadas.[41] [42]

» Os estudos que avaliam as abordagens adaptadas à tomografia por emissão de pósitrons (PET) para LH em estágio inicial procuraram usar os resultados provisórios de PET para identificar os pacientes que podem evitar seguramente a radiação. Em um estudo, foram randomizados pacientes com doença não volumosa em estágio IA ou IIA que tiveram resultados negativos na PET após 3 ciclos de ABVD para a consolidação de radiação ou sem

Agudo

terapia adicional, com uma taxa clinicamente significativa de controle do tumor sendo observada no braço de quimioterapia isolada, tornando esta uma opção atrativa quando se deseja evitar a radiação.[43] Outros estudos revelaram resultados semelhantes.[42]

» O efeito tardio mais grave do ABVD (bleomicina) é a toxicidade pulmonar. Em comparação ao MOPP (clormetina, vincristina, procarbazina, prednisolona), ele está associado a baixas taxas de esterilidade e leucemia aguda.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

linfoma de Hodgkin (LH) clássico em estágio avançado (estádios III a IV)

1a quimioterapia ± radioterapia

Opções primárias

ABVD

» doxorrubicina
-e-
» bleomicina
-e-
» vimblastina
-e-
» dacarbazina

--E--

» radioterapia: 20-30 Gy

OU

BEACOPP

» bleomicina
-e-
» etoposídeo
-e-
» doxorrubicina
-e-
» ciclofosfamida
-e-
» vincristina
-e-
» procarbazina
-e-
» prednisolona

--E--

» radioterapia: 20-30 Gy

Opções secundárias

Stanford V

Agudo

» doxorrubicina

-e-

» vimblastina

-e-

» clormetina

-e-

» vincristina

-e-

» bleomicina

-e-

» etoposídeo

-e-

» prednisolona

--E--

» radioterapia: 30-36 Gy

» O objetivo do tratamento é a cura. O tratamento padrão é a quimioterapia combinada: ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina) ou BEACOPP com escalonamento (bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisolona).^{[44] [45] [46]} O BEACOPP com escalonamento tem se mostrado uma alternativa eficaz ao ABVD para os pacientes com LH avançado, mas está associado a maior toxicidade e maior risco de leucemias agudas secundárias.^{[67] [68]} O uso da radioterapia de consolidação no LH em estágio avançado com lesões volumosas é controverso; porém, dados indicam que ele pode ser evitado em pacientes com PETs negativas ao fim do tratamento.^{[53] [48] [49] [50] [51] [81]}

» Os pacientes com doença avançada, que recebem o regime ABVD, são tratados, em geral, com 6 a 8 ciclos de quimioterapia. O efeito tardio mais grave do ABVD (bleomicina) é a toxicidade pulmonar. Em comparação ao MOPP (clormetina, vincristina, procarbazina, prednisolona), ele está associado a baixas taxas de esterilidade e leucemia aguda.

» O BEACOPP com escalonamento é administrado por 6 ciclos.^[53]

» O regime Stanford V (doxorrubicina, vimblastina, clormetina, vincristina, bleomicina, etoposídeo, prednisolona) foi desenvolvido na Universidade de Stanford e planejado para limitar a duração da quimioterapia a 12 semanas (8 semanas no caso de doença em estágio inicial favorável) e limitar a dose cumulativa de clormetina, doxorrubicina e bleomicina. O estudo de um grupo cooperativo dos EUA não conseguiu demonstrar a superioridade do Stanford V sobre o ABVD; porém, esse

Agudo

regime pode ser considerado para aqueles pacientes para os quais uma exposição reduzida à bleomicina é desejável, devido a doença pulmonar ou outras comorbidades clínicas.[47][82]

» A radioterapia de consolidação (30-36 Gy) é um componente fundamental do regime Stanford V.

» Em pacientes com doença avançada recém-diagnosticada (estádios II a IV), existem dados indicando que uma PET provisória (após 2 ciclos de ABVD) pode ajudar na tomada de decisões sobre escalonamento ou redução da quimioterapia[52] e que a resposta na PET após a quimioterapia pode orientar a necessidade de radioterapia de consolidação.[53]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

linfoma de Hodgkin (LH) com predominância linfocítica nodular em estágio inicial (estádios I a II)

1a radioterapia

Opções primárias

» **radioterapia:** 30-36 Gy

» A maioria dos pacientes com LH com predominância linfocítica nodular (LHPLN) apresenta-se com doença em estágio I, afetando regiões nodais periféricas, como virilha, axila ou pescoço. O prognóstico geral para os pacientes com LHPLN em estágio inicial é excelente. Devido à raridade desse subtipo, há carência de estudos prospectivos. Grandes estudos retrospectivos mostraram excelentes desfechos com radioterapia dos campos envolvidos isolada e, atualmente, esse é o tratamento recomendado.[54] A dose recomendada é de 30 a 36 Gy. Para todos os regimes de radioterapia, o protocolo de especialista local deve ser consultado para ver as diretrizes de dosagem.

linfoma de Hodgkin (LH) com predominância linfocítica nodular em estágio avançado (estádios III a IV)

1a quimioterapia ± radioterapia

Opções primárias

ABVD

» **doxorubicina**

Agudo

-e-
» bleomicina
-e-
» vimblastina
-e-
» dacarbazina

--E--

» radioterapia: 20-30 Gy

Opções secundárias

Stanford V

» doxorrubicina
-e-
» vimblastina
-e-
» clormetina
-e-
» vincristina
-e-
» bleomicina
-e-
» etoposídeo
-e-
» prednisolona

--E--

» radioterapia: 30-36 Gy

» Para os raros pacientes com doença avançada, o tratamento deve incluir quimioterapia combinada com ou sem radioterapia de consolidação.

» Os pacientes com doença avançada que recebem o regime ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina) são tratados, em geral, com 6 a 8 ciclos de quimioterapia. O efeito tardio mais grave do ABVD (bleomicina) é a toxicidade pulmonar. Em comparação ao MOPP (clormetina, vincristina, procarbazina, prednisolona), ele está associado a baixas taxas de esterilidade e leucemia aguda.

» O regime Stanford V (doxorrubicina, vimblastina, clormetina, vincristina, bleomicina, etoposídeo, prednisolona) foi planejado para limitar a duração da quimioterapia a 12 semanas (8 semanas no caso de doença em estágio inicial favorável) e limitar a dose cumulativa de clormetina, doxorrubicina e bleomicina.^[82] A radioterapia de consolidação (30-36 Gy) é um componente fundamental do regime Stanford V.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Em curso

doença refratária e recidivante após
terapia de primeira linha

1a

terapia individualizada

» O manejo da recidiva de LH deve ser individualizado. O objetivo do tratamento, pelo menos de início, continua sendo a cura. O tratamento recomendado irá variar e depende de vários fatores, entre eles o tratamento prévio de primeira linha (radioterapia isolada, quimioterapia isolada ou terapia de modalidades combinadas), a idade do paciente e comorbidades clínicas, a duração da primeira remissão, o estágio no momento da recidiva etc. Em alguns pacientes, a radioterapia isolada ou a quimioterapia isolada também é apropriada.[55]

» Para a maioria dos pacientes que apresentam recidiva após quimioterapia ou terapia de modalidades combinadas, a abordagem preferida é a quimioterapia com dose alta (associada a radioterapia para os pacientes elegíveis), seguida por transplante autólogo de células-tronco (TACT).[56] [57] [58] [59] [60] A PET com fluordesoxiglucose (FDG) pré-transplante mostrou-se altamente preditiva do desfecho pós-transplante e, assim, a normalização da PET deve ser o objetivo do tratamento de resgate antes do transplante.[83]

» Agentes imunoterápicos também estão disponíveis para pacientes com LH clássico recidivado ou refratário. Brentuximabe vedotina, um conjugado anticorpo-medicamento monoclonal que tem CD30 como alvo, pode ser usado como tratamento de manutenção pós-TACT em pacientes com alto risco de recidiva (por exemplo, aqueles refratários ao tratamento inicial, aqueles que apresentarem recidiva em 12 meses após o tratamento inicial ou aqueles com doença extranodal).[61] De forma alternativa, o brentuximabe vedotina pode ser utilizado após falha do tratamento com TACT. Também pode ser usado em pacientes que não são adequados para TACT, mas somente se dois ou mais esquemas de quimioterapia multi-agente já foram tentados.[62]

» Pode-se considerar o tratamento com nivolumabe em pacientes com fracasso em TACT e brentuximabe vedotina. O nivolumabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo e bloqueia a via de sinalização da proteína 1 de morte celular programada (PD-1). Nos estudos clínicos com nivolumabe, foi relatada uma taxa de resposta objetiva >65% entre os pacientes

Em curso

com LH extensivamente pré-tratado, muitos dos quais não responderam ao TACT e recidivaram após ou não responderam ao brentuximabe vedotina.[63] [64] O pembrolizumabe é outro anticorpo monoclonal que atinge e bloqueia a via da PD-1. Nos EUA, o pembrolizumabe pode ser usado em pacientes com LH que apresentaram recidiva após três ou mais linhas anteriores de tratamento. Na Europa, o pembrolizumabe pode ser utilizado em pacientes que falharam tanto no TACT como em brentuximabe vedotina (semelhante ao nivolumabe) e naqueles que não são elegíveis para TACT e que falharam com brentuximabe vedotina. Nos estudos clínicos de pembrolizumabe, foi relatada uma taxa de resposta global de 65% entre os pacientes com doença recidivada ou refratária que falharam o tratamento com brentuximabe vedotina.[65]

» O transplante alogênico pode desempenhar um papel limitado nos pacientes que apresentam recidiva após o transplante autólogo; porém, seu uso é controverso.[66]

Novidades

Terapias de segunda linha e de resgate

Diversos agentes demonstraram atividade contra o LH, incluindo inibidores da histona desacetilase (HDAC)[84] (por exemplo, panobinostat,[85] entinostat,[86] e mocetinostat[87]), inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) (por exemplo, everolimo[88]), bem como lenalidomida[89] e bendamustina.[90]

Recomendações

Monitoramento

Durante o monitoramento da quimioterapia e da radioterapia, exames simples de sangue e de imagem devem ser realizados no período basal e monitorados durante o tratamento. O hemograma completo com diferencial é monitorado para avaliar a supressão da medula óssea induzida pelo tratamento. Perfil metabólico e velocidade de hemossedimentação (VHS) são incluídos, se houver indicação clínica. O teste de função tireoidiana (TFT) deve ser realizado no período basal e anualmente após o tratamento, se o paciente tiver feito radioterapia no pescoço.

Radiografia torácica e tomografia computadorizada (TC) são feitas no período basal e depois, quando clinicamente indicado, durante o tratamento.

Diversos estudos mostraram que exames de sangue e de imagem de rotina são de pequena importância para os pacientes assintomáticos que voltam para o acompanhamento de rotina.^{[108] [109] [110]} A maioria das recorrências é detectada por meio da investigação de sintomas, com anamnese, exame físico e exames de imagem adequados.

Recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados a cada 3 meses nos 2 primeiros anos após o tratamento, a cada 6 meses pelos 3 anos seguintes e anualmente a partir de então. Exames de sangue e de imagem de rotina não são necessários, a menos que os pacientes apresentem sintomas preocupantes ou anormalidades no exame clínico. Exames da tireoide devem ser realizados anualmente nos pacientes que fizeram radioterapia no pescoço, devido à alta incidência de hipotireoidismo nessa população.

Nas mulheres que fizeram radioterapia no tórax ou no pescoço, o rastreamento de câncer de mama deve ser iniciado 5 a 10 anos após o tratamento ou aos 40 anos, o que ocorrer primeiro. Há controvérsias sobre o método ideal de rastreamento das pacientes. A mamografia é o padrão, mas a ressonância nuclear magnética (RNM) pode ser mais sensível, especialmente nas mulheres jovens com mamas densas.

Os pacientes em risco de cardiopatias (exposição à antraciclina, radioterapia mediastinal) devem ser avaliados regularmente quanto aos fatores de risco cardíaco (tabagismo, hipercolesterolemia, intolerância à glicose). Exames de acompanhamento por ecocardiografia e angiografia sincronizada multinuclear (MUGA) devem ser feitos se houver suspeita de cardiopatia ou monitorados se essa já tiver sido diagnosticada.

Os testes de função pulmonar (TFPs) devem ser repetidos durante e após o tratamento, se houver indicação clínica, especialmente naqueles pacientes que podem ter apresentado sinais de toxicidade pulmonar durante o tratamento.

Instruções ao paciente

Após um tratamento bem-sucedido do linfoma de Hodgkin (LH), os pacientes precisam ser alertados sobre as possíveis toxicidades relacionadas ao tratamento e sobre outras sequelas da doença. A importância do abandono do hábito de fumar, do rastreamento do câncer de mama e do manejo agressivo dos fatores de risco cardíaco precisa ser reforçada nos encontros de acompanhamento.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
anormalidades da tireoide relacionadas à radioterapia	longo prazo	alta
Diversas anormalidades da tireoide foram relatadas após o tratamento de LH, incluindo hipotireoidismo, doença de Graves, nodularidade benigna e câncer de tireoide. O hipotireoidismo é, de longe, a mais comum, ocorrendo em cerca de 50% dos pacientes, dependendo da dose de radioterapia aplicada.[106] Os pacientes que fizeram radioterapia no pescoço devem ser questionados sobre os sintomas do hipotireoidismo e ser submetidos a exames regulares da tireoide.		
malignidades secundárias relacionadas à quimioterapia e à radioterapia	longo prazo	média
É provável que o aumento do risco de malignidades secundárias após o tratamento do linfoma de Hodgkin (LH) seja multifatorial, com contribuições de susceptibilidade genética subjacente, sistema imune alterado e efeitos da radioterapia e da quimioterapia. Os agentes alquilantes aumentam o risco de leucemia secundária. O prognóstico dos pacientes com leucemia aguda é desfavorável, mas, felizmente, essa é uma ocorrência relativamente rara com os regimes ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina) ou Stanford V (doxorrubicina, vimblastina, clometina, vincristina, bleomicina, etoposídeo, prednisolona).[96] [97] O risco de leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica secundárias é maior com BEACOPP (bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisolona) com dose escalonada, em comparação com ABVD.[67] [68] O risco de tumores sólidos, câncer de mama e câncer de pulmão, em especial, é mais intimamente relacionado com a radioterapia e continua a crescer com o acompanhamento contínuo (ao contrário do risco de leucemia). Entretanto, os resultados de uma revisão Cochrane sugerem um aumento do risco de leucemias agudas secundárias com a consolidação da radioterapia em comparação com a quimioterapia isoladamente.[68] Alguns estudos sugerem que campos menores de radiação e doses mais baixas podem ser associados com menor risco, mas as evidências atuais não são conclusivas.[98] [99] [68] A redução do risco (abandono do hábito de fumar) e o rastreamento de rotina (mamografia ± ressonância nuclear magnética [RNM]) são recomendados.		
doença cardíaca relacionada à quimioterapia e à radioterapia	longo prazo	média
A doença cardíaca é uma causa importante de morbidade e mortalidade elevadas após o tratamento do LH. O risco de doenças do pericárdio está relacionado com a dose e com o volume cardíaco irradiado; com as doses e os campos modernos, essa é, atualmente, uma complicação rara.[100] O risco de valvopatia e de doença arterial coronariana (DAC) é maior nos pacientes tratados para LH e neles ocorre mais precocemente, em comparação com o público em geral.[101] [102] [103] As doses mais baixas de radioterapia usadas nos regimes modernos de terapia de modalidades combinadas vão, provavelmente, reduzir o risco dessas complicações. O efeito da quimioterapia, em particular os regimes à base de antraciclina, sobre as doenças cardíacas não é claro, mas é provável que seja um fator contribuinte para elas.[104] Nos pacientes tratados com antraciclina e/ou radioterapia mediastinal, é aconselhável um manejo agressivo dos fatores de risco cardíaco.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
toxicidade pulmonar relacionada à quimioterapia e à radioterapia	variável	média
<p>A toxicidade pulmonar está associada tanto à radioterapia mediastinal quanto à quimioterapia, especialmente por bleomicina. Aproximadamente 20% dos pacientes tratados com ABVD desenvolvem toxicidade pulmonar por bleomicina, necessitando de monitoramento cuidadoso da capacidade de difusão para monóxido de carbono durante o tratamento.^[105] Geralmente a bleomicina é descontinuada se surgir toxicidade pulmonar significativa durante o tratamento. A radioterapia mediastinal a volumes pós-quimioterapia reduz o volume do pulmão que é irradiado e tende a diminuir o risco de complicações pulmonares.</p>		
disfunção ovariana relacionada à quimioterapia e à radioterapia	variável	média
<p>O risco de disfunção ovariana depende da intensidade da quimioterapia, da dose usada na radioterapia e da idade da paciente. As pacientes mais jovens (<30 anos) têm menor probabilidade de desenvolver disfunção ovariana (com radioterapia ou com quimioterapia) que as pacientes mais velhas. As pacientes devem ser alertadas sobre o risco de infertilidade e sobre as opções para preservação da fertilidade.^[107]</p>		
disfunção testicular relacionada à quimioterapia e à radioterapia	variável	baixa
<p>Tanto a quimioterapia quanto a radioterapia podem provocar a esterilidade. Comparado ao MOPP (clormetina, vincristina, procarbazina, prednisolona), o ABVD tem um risco substancialmente mais baixo de esterilização, embora a azoospermia temporária seja comum. Mesmo doses baixas (1 a 2 Gy) de radioterapia podem provocar a esterilização. Doses muito mais altas são necessárias para ter impacto sobre as células de Leydig, produtoras da testosterona, de modo que, com bloqueio adequado, os níveis de testosterona não devem ser afetados. As pacientes devem ser alertadas sobre o risco de infertilidade e sobre as opções para preservação da fertilidade.^[107]</p>		
imunidade debilitada	variável	baixa
<p>Sabe-se que os pacientes com LH apresentam deficiências imunológicas no diagnóstico, particularmente, quanto à imunidade celular. Historicamente, era frequente realizar a esplenectomia, que colocava os pacientes em maior risco de septicemia por bactérias encapsuladas, em particular, por <i>Streptococcus pneumoniae</i>. A esplenectomia não é mais realizada como rotina. Contudo, após o tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia, os pacientes têm uma resposta deficiente dos anticorpos à estimulação antigênica e apresentam, também, aumento do risco de infecções que normalmente são controladas pelo sistema imunológico mediado por células (varicela, pneumocistose, fungos). Os pacientes precisam ser orientados sobre sua susceptibilidade a infecções e sobre a necessidade de avaliação imediata se sintomas preocupantes surgirem.</p>		

Prognóstico

Linfoma de Hodgkin (LH) inicial favorável (estádios I a II sem fatores de risco)

O prognóstico em longo prazo para pacientes com LH inicial favorável é excelente, com um controle de 85% a 90% da doença em longo prazo após quimioterapia breve seguida de radioterapia dos campos envolvidos com dose baixa.[30] [72] [77] Embora a recorrência do LH seja a principal causa de óbito nos primeiros 15 anos depois do tratamento, a maior probabilidade de óbito dos pacientes com acompanhamento contínuo é por malignidades secundárias ou por doença cardíaca.[91] Ensaios clínicos em andamento estão tentando reduzir a intensidade do tratamento, mas mantendo as altas taxas de cura.

LH inicial desfavorável (estádios I a II com fatores de risco)

A maior parte dos fatores de risco para o LH foi identificada na época em que a radioterapia era usada isoladamente como tratamento. Não se tem certeza se esses fatores de risco ainda são pertinentes quando a terapia de modalidades combinadas é utilizada.

O fator prognóstico adverso mais consistente no LH em estágio inicial é a adenopatia mediastinal volumosa, que foi definida pela modificação de Cotswolds ao sistema de estadiamento Ann Arbor como uma massa mediastinal que excede um terço da medida intratorácica no interespaço T5-T6. Outros fatores de risco incluem idade avançada, sintomas B, quantidade de locais nodais e subtipo histológico. A definição de desfavorável varia entre as instituições e os grupos cooperativos.

A terapia de modalidades combinadas promove altas taxas (80% a 90%) de controle da doença em longo prazo, mesmo nos pacientes com condições desfavoráveis.[72] [77] Assim como para o LH favorável, os ensaios clínicos em andamento estão tentando reduzir a intensidade do tratamento para diminuir o risco de complicações relacionadas a ele em longo prazo.

LH avançado (estádios III a IV, com ou sem fatores de risco)

O LH avançado é uma doença heterogênea. De modo geral, o controle da doença em longo prazo, após a quimioterapia isolada ou depois da terapia de modalidades combinadas, é de aproximadamente 60% a 80%.[92] [93] [94] Foi desenvolvido um sistema de escores de prognóstico no qual 7 fatores adversos com valor prognóstico independente (baixo nível de albumina, baixo nível de hemoglobina, leucocitose, linfocitopenia, sexo masculino, idade avançada, doença em estágio IV) podem ser usados para prever a ausência de progressão.[95] Sem fatores de risco, a probabilidade de 5 anos sem progressão é de 84% contra 42% para os pacientes com 5 ou mais fatores de risco. Ensaios clínicos em andamento estão tentando adaptar o tratamento com base nos fatores de risco.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Haematological cancers: improving outcomes

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2015

Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2014

Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up

Publicado por: Italian Society of Hematology; Italian Society of Experimental Hematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation

Última publicação em:
2009

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: Hodgkin lymphoma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

ACR appropriateness criteria: follow-up of Hodgkin lymphoma

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2014

Diretrizes de tratamento

Europa

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Europa

Haematological cancers: improving outcomes

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2015

Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2014

Long term follow up of survivors of childhood cancer: a national clinical guideline

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2013

Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up

Publicado por: Italian Society of Hematology; Italian Society of Experimental Hematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation

Última publicação em:
2009

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: Hodgkin lymphoma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

ACR appropriateness criteria: Hodgkin's lymphoma - unfavorable clinical stage I and II

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2015

ACR appropriateness criteria: follow-up of Hodgkin's lymphoma

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2014

Hodgkin lymphoma

Publicado por: British Columbia Cancer Agency

Última publicação em:
2013

Artigos principais

- Eich HT, Diehl V, Görge H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:4199-4206. [Resumo](#)
- Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363:640-652. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:1598-1607. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, et al. Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol*. 2009;27:5390-5396. [Resumo](#)
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1791-1799. [Resumo](#)
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2065-2071. [Resumo](#)
- Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4548-4554. [Resumo](#)

Referências

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-2390. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol*. 2002;55:162-176. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Cotterill SJ, Parker L, Malcolm AJ, et al. Incidence and survival for cancer in children and young adults in the North of England, 1968-1995: a report from the Northern Region Young Person's Disease Registry. *Br J Cancer*. 2000;83:397-403. [Resumo](#)
4. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: Hodgkin lymphoma. <http://www.seer.cancer.gov> (last accessed 21 September 2017). [Texto completo](#)
5. Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. *Hematol Oncol*. 2004;22:11-26. [Resumo](#)

6. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1324-1332. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Kerzin-Storrar L, Faed MJ, MacGillivray JB, et al. Incidence of familial Hodgkin's disease. *Br J Cancer*. 1983;47:707-712. [Resumo](#)
8. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood*. 2000;95:1443-1450. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Portis T, Ikeda M, Longnecker R. Epstein-Barr virus LMP2A: regulating cellular ubiquitination processes for maintenance of viral latency? *Trends Immunol*. 2004;25:422-426. [Resumo](#)
10. Kilger E, Kieser A, Baumann M, et al. Epstein-Barr virus-mediated B-cell proliferation is dependent upon latent membrane protein 1, which simulates an activated CD40 receptor. *EMBO J*. 1998;17:1700-1709. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA, et al. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1989;320:502-506. [Resumo](#)
12. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, et al. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer*. 1997;70:375-382. [Resumo](#)
13. Mueller N, Evans A, Harris NL, et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med*. 1989;320:689-695. [Resumo](#)
14. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med*. 1995;332:413-418. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Grufferman S, Cole P, Smith PG, et al. Hodgkin's disease in siblings. *N Engl J Med*. 1977;296:248-250. [Resumo](#)
16. Clarke CA, Glaser SL, Keegan TH, et al. Neighborhood socioeconomic status and Hodgkin's lymphoma incidence in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1441-1447. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Westergaard T, Melbye M, Pedersen JB, et al. Birth order, sibship size and risk of Hodgkin's disease in children and young adults: a population-based study of 31 million person-years. *Int J Cancer*. 1997;72:977-981. [Resumo](#)
18. Oza AM, Tonks S, Lim J, et al. A clinical and epidemiological study of human leukocyte antigen-DPB alleles in Hodgkin's disease. *Cancer Res*. 1994;54:5101-5105. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Diepstra A, van Imhoff GW, Karim-Kos HE, et al. HLA class II expression by Hodgkin Reed-Sternberg cells is an independent prognostic factor in classical Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:3101-3108. [Resumo](#)

20. Gutensohn NM. Social class and age at diagnosis of Hodgkin's disease: new epidemiologic evidence for the "two-disease hypothesis." *Cancer Treat Rep.* 1982;66:689-695. [Resumo](#)
21. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:571-578. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25:579-586. [Resumo](#)
23. Tubiana M, Attié E, Flamant R, et al. Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 1971;31:1801-1810. [Resumo](#)
24. Isasi CR, Lu P, Blafox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer.* 2005;104:1066-1074. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 2002;112:262-268. [Resumo](#)
26. Cheng G, Alavi A. Value of 18F-FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2013;34:25-31. [Resumo](#)
27. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989 Nov;7(11):1630-6. [Resumo](#)
28. German Hodgkin Study Group. Disease stages and risk factors. <http://en.ghsg.org> (last accessed 21 September 2017). [Texto completo](#)
29. Laskar S, Gupta T, Vimal S, et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? *J Clin Oncol.* 2004;22:62-68. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005;23:4634-4642. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Noordijk EM, Thomas J, Ferme C, et al. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *J Clin Oncol.* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. 2005;23(suppl):6505.
32. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD

- alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood*. 2004;104:3483-3489. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD007110. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Eich HT, Diehl V, Görge H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:4199-4206. [Resumo](#)
35. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363:640-652. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385:1418-1427. [Resumo](#)
37. Böll B, Goergen H, Behringer K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood*. 2016;127:2189-2192. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:907-913. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Connors JM. The case for chemotherapy alone for limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Oncologist*. 2012;17:1011-1013. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Hill-Kayser CE, Plastaras JP, Tochner Z, et al. The case for combined-modality therapy for limited-stage Hodgkin's disease. *Oncologist*. 2012;17:1006-1010. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366:399-408. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Raemaekers JM, André MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:1188-1194. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:1598-1607. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, et al. Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol*. 2009;27:5390-5396. [Resumo](#)
45. Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al; HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced

- Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. J Clin Oncol. 2009;27:805-811. [Resumo](#)
46. Skoetz N, Will A, Monsef I, et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(5):CD007941. [Texto completo](#) [Resumo](#)
 47. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). J Clin Oncol. 2013;31:684-691. [Resumo](#)
 48. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2003;348:2396-2406. [Texto completo](#) [Resumo](#)
 49. DeVita VT Jr. Hodgkin's disease - clinical trials and travails. N Engl J Med. 2003;348:2375-2376. [Resumo](#)
 50. Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S, et al. Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. Ann Intern Med. 1994;120:903-912. [Resumo](#)
 51. Prosnitz LR. Consolidation radiotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease: is it dead? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56:605-608. [Resumo](#)
 52. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2016;374:2419-2429. [Texto completo](#) [Resumo](#)
 53. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2012;379:1791-1799. [Resumo](#)
 54. Nogova L, Reineke T, Eich HT, et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). Ann Oncol. 2005;16:1683-1687. [Texto completo](#) [Resumo](#)
 55. Josting A, Nogova L, Franklin J, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2005;23:1522-1529. [Texto completo](#) [Resumo](#)
 56. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet. 1993;341:1051-1054. [Resumo](#)
 57. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002;359:2065-2071. [Resumo](#)

58. Baetz T, Belch A, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol.* 2003;14:1762-1767. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood.* 2001;97:616-623. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007;92:35-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;385:1853-1862. [Resumo](#)
62. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30:2183-2189. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372:311-319. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1283-1294. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 27 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
66. Anderlini P, Champlin RE. Reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: where do we stand? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:599-602. [Resumo](#)
67. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol.* 2009;27:4548-4554. [Resumo](#)
68. Franklin J, Eichenauer DA, Becker I, et al. Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival: individual participant data analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; (9):CD008814. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011;365:203-212. [Texto completo](#) [Resumo](#)

70. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, et al. Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol. 2016;34:1175-1181. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPP escalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. J Clin Oncol. 2016;34:2028-2036. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2006;24:3128-3135. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Press OW, LeBlanc M, Lichter AS, et al. Phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 2001;19:4238-4244. [Resumo](#)
74. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, et al. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. J Clin Oncol. 1998;16:830-843. [Resumo](#)
75. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. J Clin Oncol. 2002;20:3765-3771. [Resumo](#)
76. Herbst C, Rehan FA, Brillant C, et al. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. Haematologica. 2010;95:494-500. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2003;21:3601-3608. [Resumo](#)
78. Zittoun R, Audebert A, Hoerni B, et al. Extended versus involved fields irradiation combined with MOPP chemotherapy in early clinical stages of Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1985;3:207-214. [Resumo](#)
79. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. J Clin Oncol. 2004;22:2835-2841. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Loeffler M, Diehl V, Pfreundschuh M, et al. Dose-response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate-stage Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1997;15:2275-2287. [Resumo](#)

81. Johnson PW, Sydes MR, Hancock BW, et al. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol*. 2010;28:3352-3359. [Resumo](#)
82. Bartlett NL, Rosenberg SA, Hoppe RT, et al. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. *J Clin Oncol*. 1995;13:1080-1088. [Resumo](#)
83. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;119:1665-1670. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Adams H, Obermann EC, Dirnhofer S, et al. Targetable molecular pathways in classical Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20:141-151. [Resumo](#)
85. Sureda A, Younes A, Ben-Yehuda D, et al. Final analysis: phase II study of oral panobinostat in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients following autologous hematopoietic stem cell transplant. *American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts*. 2010;116:419.
86. Younes A, Hernandez F, Bociek RG, et al. The HDAC inhibitor entinostat (SNDX-275) induces clinical responses in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: results of ENGAGE-501 multicenter phase 2 study. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego; 2011.
87. Younes A, Bociek RG, Kuruvilla J, et al. Mocetinostat (MGCD0103), an isotype-selective histone deacetylase (HDAC) inhibitor, produces clinical responses in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (HL): update from a phase II clinical study. 52nd ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando; 2010.
88. Johnston PB, Pinter-Brown L, Rogerio J, et al. Open-label, single-arm, phase II study of everolimus in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts*. 2011;118:2717.
89. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;118:5119-5125. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Moskowitz A, Hamlin P, Gerecitano J, et al. Updated results of a phase II trial of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2011;22(suppl 4):180-181.
91. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol*. 2002;20:2101-2108. [Resumo](#)
92. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:2386-2395 (erratum in: *N Engl J Med*. 2005;353:744 dosage error in article text). [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med*. 1992;327:1478-1484. [Resumo](#)
94. Gobbi PG, Levis A, Chisesi T, et al. ABVD versus modified Stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma:

final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. J Clin Oncol. 2005;23:9198-9207. [Texto completo](#) [Resumo](#)

95. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998;339:1506-1514. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. J Clin Oncol. 2002;20:630-637. [Resumo](#)
97. Delwail V, Jais JP, Colonna P, et al. Fifteen-year secondary leukaemia risk observed in 761 patients with Hodgkin's disease prospectively treated by MOPP or ABVD chemotherapy plus high-dose irradiation. Br J Haematol. 2002;118:189-194. [Resumo](#)
98. Koontz BF, Kirkpatrick JP, Clough RW, et al. Combined-modality therapy versus radiotherapy alone for treatment of early-stage Hodgkin's disease: cure balanced against complications. J Clin Oncol. 2006;24:605-611. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. J Clin Oncol. 2009;27:4239-4246. [Resumo](#)
100. Stewart JR, Fajardo LF. Dose response in human and experimental radiation-induced heart disease. Application of the nominal standard dose (NSD) concept. Radiology. 1971;99:403-408. [Resumo](#)
101. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. J Am Coll Cardiol. 2003;42:743-749. [Resumo](#)
102. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. JAMA. 2003;290:2831-2817. [Texto completo](#) [Resumo](#)
103. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. JAMA. 1993;270:1949-1955. [Resumo](#)
104. Aviles A, Neri N, Nambo JM, et al. Late cardiac toxicity secondary to treatment in Hodgkin's disease. A study comparing doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone in combined therapy. Leuk Lymphoma. 2005;46:1023-1028. [Resumo](#)
105. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23:7614-7620. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. N Engl J Med. 1991;325:599-605. [Resumo](#)
107. Schmidt KT, Andersen CY; ISFP Practice Committee. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas. J Assist Reprod Genet. 2012;29:473-477. [Resumo](#)

108. Dryver ET, Jernstrom H, Tompkins K, et al. Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. Br J Cancer. 2003;89:482-486. [Resumo](#)
109. Radford JA, Eardley A, Woodman C, et al. Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. BMJ. 1997;314:343-346. [Resumo](#)
110. Torrey MJ, Poen JC, Hoppe RT. Detection of relapse in early-stage Hodgkin's disease: role of routine follow-up studies. J Clin Oncol. 1997;15:1123-1130. [Resumo](#)

Imagens

IMAGES

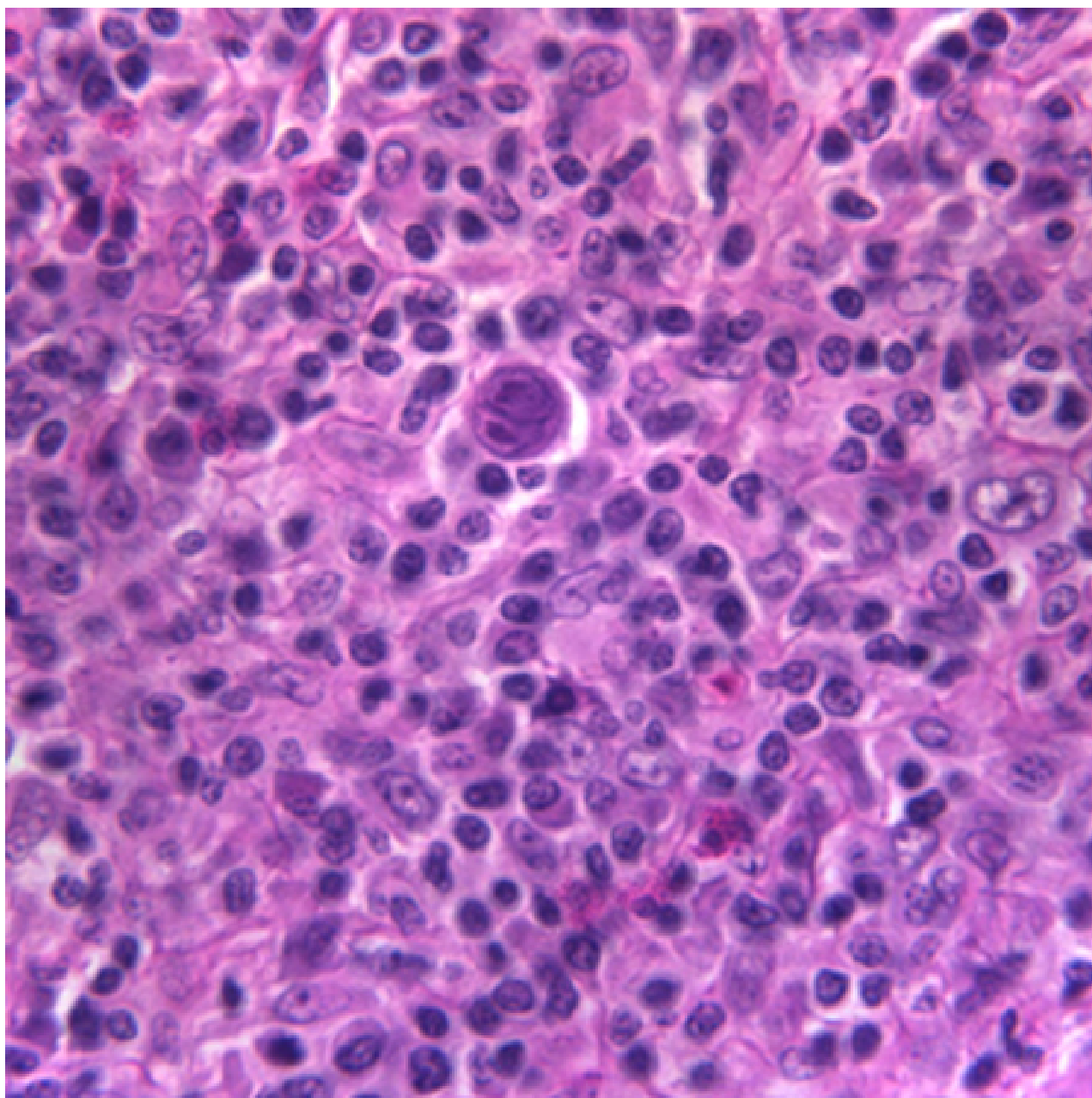


Figura 1: Célula de Reed-Sternberg diagnóstica observada no centro da imagem

Do acervo pessoal de CR Kelsey



Figura 2: Radiografia torácica de paciente com dispneia, mostrando mediastino alargado e deslocamento da traqueia

Do acervo pessoal de CR Kelsey



Figura 3: Tomografia computadorizada (TC) de paciente com linfoma de Hodgkin do tipo esclerose nodular, mostrando uma massa de 11 cm no mediastino anterior

Do acervo pessoal de CR Kelsey

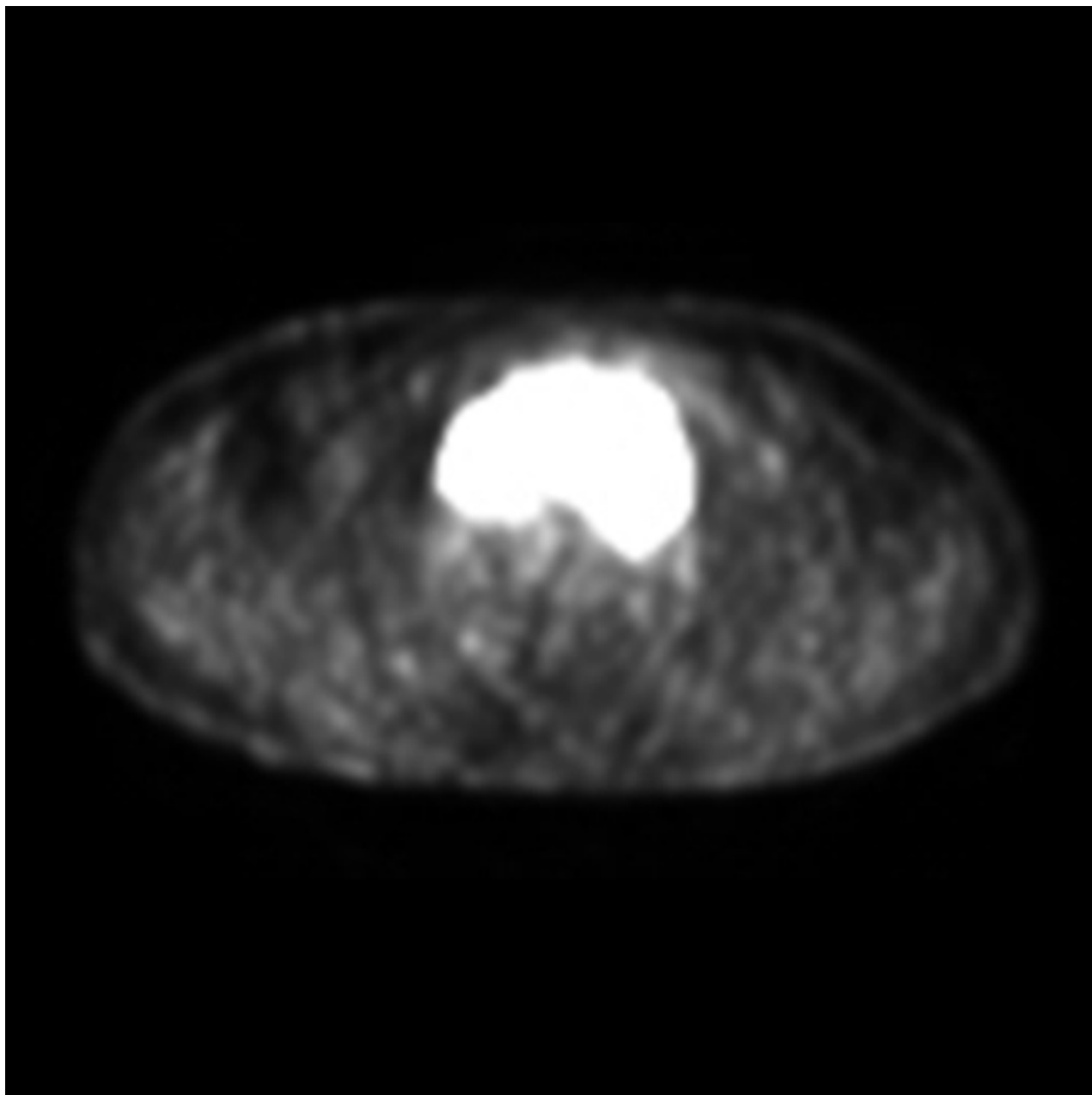
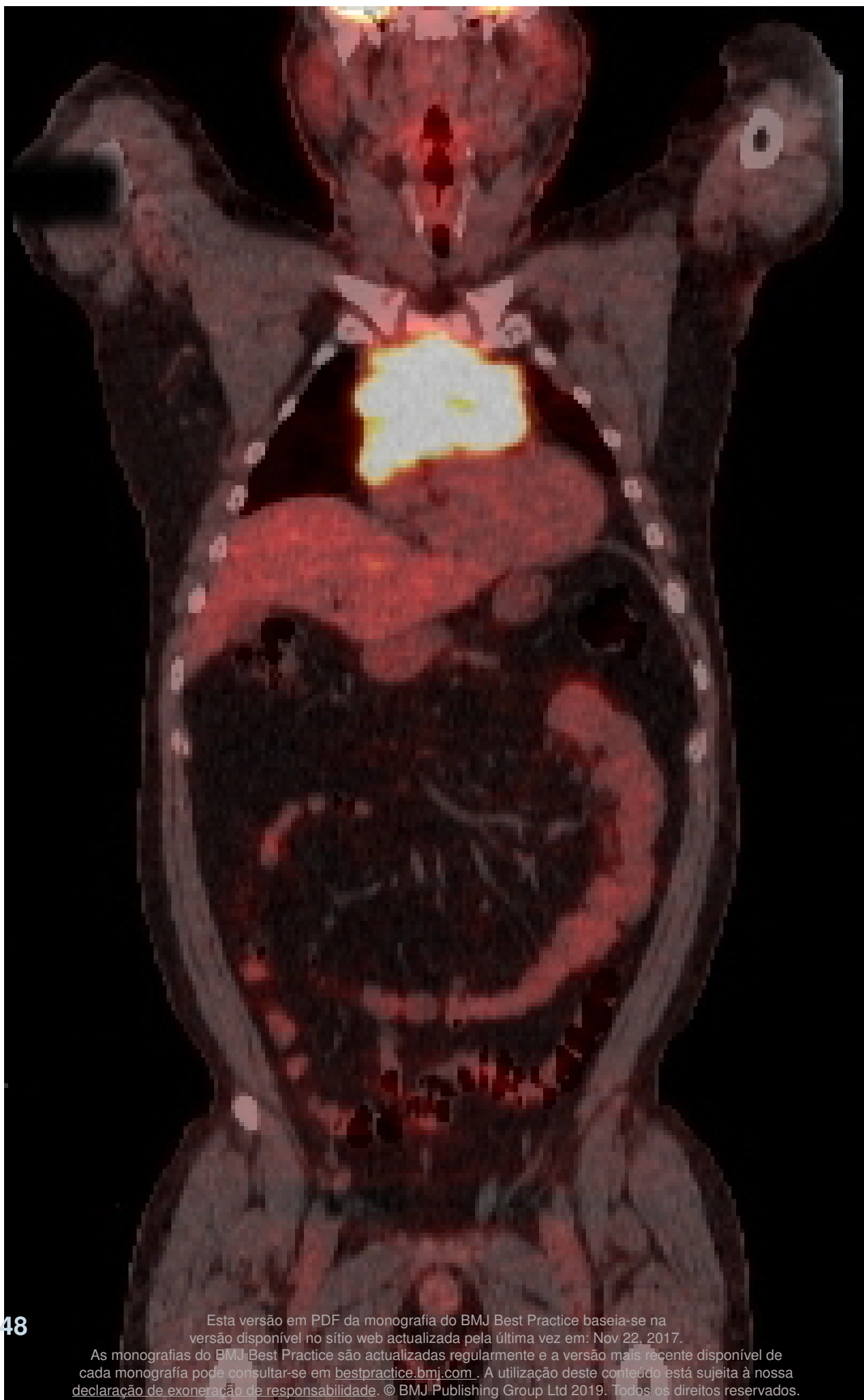


Figura 4: Tomografia por emissão de pósitrons (PET) (axial) mostrando massa ávida por fluordesoxiglucose (FDG) no mediastino anterior

Do acervo pessoal de CR Kelsey



Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Nov 22, 2017.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Alison Moskowitz, MD

Assistant Attending

Lymphoma Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York City, NY

DIVULGAÇÕES: AM has received honoraria for serving on advisory boards for Seattle Genetics, BMS, Merck, and Erytech. She has received honoraria from Seattle Genetics and Takeda for educational lectures.

// Reconhecimentos:

Dr Alison Moskowitz would like to gratefully acknowledge Dr Chris R. Kelsey, Dr Leonard R. Prosnitz, and Dr Timothy M. Zagar, the previous contributors to this monograph. CRK, LRP, and TMZ declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Joachim Yahalom, MD

Radiation Oncologist

Director of Postgraduate Education, Department of Radiation Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY

DIVULGAÇÕES: JY declares that he has no competing interests.

Rebecca Connor, MD

Chief Fellow

Section of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, NC

DIVULGAÇÕES: RC declares that she has no competing interests.

Kirit Ardeshta, MD, MA (Cantab), MB, BChir, FRCP, FRCPath

Consultant Haematologist

University College London Hospitals, London, UK

DIVULGAÇÕES: KA declares that he has no competing interests.