

Diretrizes Diagnósticas e
Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin

Março/2020



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin

Brasília – DF
2020



2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto dos Santos



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.



Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Linfoma de Hodgkin é uma demanda proveniente da Portaria nº 12, de 11 de março de 2019 que incorporou o medicamento Brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde e mediante negociação de preço, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec presentes na 86ª reunião do plenário, realizada nos dias 04 e 05 de março de 2020, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.



ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS (DDT) DE LINFOMA DE HODGKIN

1. INTRODUÇÃO

O linfoma de Hodgkin é uma neoplasia linfo-proliferativa definida pela multiplicação clonal de células com padrão morfológico e imunofenotípico peculiar, conhecidas como células de Reed-Sternberg, derivadas da transformação maligna de linfócitos B do centro germinativo. Habitualmente, as células de Reed-Sternberg representam apenas 1-2% da massa tumoral do tecido afetado, e encontram-se rodeadas por uma população heterogênea de células reacionais não neoplásicas constituída principalmente por linfócitos T e B maduros, granulócitos, histiócitos e fibroblastos¹.

O linfoma de Hodgkin corresponde a aproximadamente 10% de todos os linfomas e a cerca de 0,6% de todos os cânceres². De acordo com os dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), para cada ano do biênio 2018/2019 estimou-se que fossem diagnosticados 2.530 novos casos de linfoma de Hodgkin (1.480 em homens e 1.050 em mulheres) no Brasil³.

A incidência do linfoma de Hodgkin apresenta distribuição etária bimodal, com primeiro pico no final da adolescência e início da idade adulta jovem e segundo pico em idosos. No entanto, é importante lembrar que a distribuição das idades dos pacientes varia de acordo com o subtipo histológico^{2, 4}. A incidência e distribuição dos subtipos histológicos de linfoma de Hodgkin também sofrem a influência de fatores geográficos, socioeconômicos e de exposição a infecção pelo vírus HIV. Embora o vírus Epstein-Barr (EBV) tenha sido associado à patogênese da doença, a detecção do genoma viral só é demonstrada em um subconjunto dos casos, sendo o risco absoluto de desenvolver linfoma de Hodgkin após infecção por EBV considerado como muito pequeno⁵.

Com a evolução do conhecimento sobre a doença e o desenvolvimento de novas modalidades de tratamento, desde o último século, o linfoma de Hodgkin deixou de ser uma enfermidade uniformemente fatal para se transformar em uma patologia curável em aproximadamente 75% dos pacientes em todo o mundo. A estratégia de tratamento do linfoma de Hodgkin evoluiu de tal forma que pacientes com doença em estágio inicial podem alcançar remissão de longo prazo com terapia menos intensiva, reservando-se as formas mais intensas de terapia para aqueles pacientes com doença em estágio avançado⁶.



Nos dias atuais, a terapêutica do linfoma de Hodgkin tem como alicerces principais a poliquimioterapia, radioterapia, anticorpos monoclonais e o transplante de células tronco hematopoiéticas. Estes “pilares do tratamento” podem ser utilizados de maneira isolada ou combinada e a escolha da melhor estratégia de manejo deve levar em conta o tipo histológico (clássico ou predomínio linfocítico nodular), o estadiamento clínico, os fatores prognósticos (fatores de risco) e a fase da doença (inicial ou em recidiva)⁶. Contudo, tendo em vista que a maioria dos pacientes passou a ser curada, as toxicidades relacionadas ao tratamento tornaram-se uma causa preocupante de morbimortalidade tardia. Como tal, a seleção da terapia deve equilibrar o desejo de manter uma alta taxa de cura e a necessidade de minimizar as complicações a longo prazo⁷.

A presente DDT visa apresentar diretrizes gerais para o diagnóstico, terapêutica e monitoramento de pacientes com linfoma de Hodgkin.

2. METODOLOGIA

A descrição da metodologia científica das presentes diretrizes (questões de pesquisas definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção das evidências científicas e as tabulações dos dados das características dos participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança, quando aplicável) encontra-se detalhada no ANEXO metodológico da DDT.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

Segundo a OMS, o linfoma de Hodgkin é dividido em duas classificações: “linfoma de Hodgkin clássico” (corresponde a aproximadamente 90% dos casos) e “linfoma de Hodgkin de predomínio linfocitário nodular” (cerca de 10% dos casos). O linfoma de Hodgkin clássico ainda pode ser subdividido em quatro subgrupos, sendo a esclerose nodular o subtipo mais comum, representando aproximadamente 70% a 80% de todos os casos. O subtipo de celularidade mista é o segundo subtipo mais comum responsável por 15% de todos os casos, enquanto que os subtipos ricos em linfócitos e esgotados de linfócitos são menos comuns⁸. Na presente DDT, serão considerados os subtipos do CID C81 – Doença de Hodgkin, segundo o quadro a seguir:



Quadro 1. Subtipos de linfoma de Hodgkin contemplados.

CID	Descrição
C81.0	Doença de Hodgkin, predominância linfocítica (predominância linfocítica-histocítica)
C81.1	Doença de Hodgkin, esclerose nodular
C81.2	Doença de Hodgkin, celularidade mista
C81.3	Doença de Hodgkin, depleção linfocítica
C81.7	Outra forma da doença de Hodgkin
C81.9	Doença de Hodgkin, não especificada

4. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

4.1. Diagnóstico clínico

A maioria dos pacientes se apresenta com doença nodal, ou seja, exclusiva ou predominantemente acometendo linfonodos. Na expressiva maioria dos casos, o linfoma de Hodgkin se inicia com linfonodomegalia progressiva na região supradiaphragmática, particularmente nas regiões laterais do pescoço. É incomum que o linfoma se apresente isoladamente na região infradiaphragmática, tanto intra-abdominal, quanto inguinal. A apresentação infradiaphragmática exclusiva, por razões desconhecidas, implica em pior prognóstico. Por isso, a cuidadosa palpação de todas as regiões linfonodais periféricas é muito importante⁹.

Na maioria das vezes pode-se palpar linfonodos na região cervical, mas também, dependendo da extensão da doença, linfonodos supra e infra-claviculares, axilares e inguinais podem mostrar-se aumentados. As características palpatórias geralmente diferem das doenças inflamatórias/infecciosas e de metástases de tumores sólidos, nestes casos, são amolecidos e dolorosos ou muito endurecidos, respectivamente. No linfoma de Hodgkin, os linfonodos costumam ser indolores e de consistência fibroelástica (parecida com borracha) e não fistulam, como pode ocorrer em algumas infecções como tuberculose^{9,10}.



Embora seja mais comum o envolvimento de linfonodos regionais, o linfoma de Hodgkin também pode acometer linfonodos locais extra nodais por invasão direta ou hematogênica. Os locais comuns que podem estar envolvidos incluem baço, fígado, pulmões e medula óssea. Há também os linfonodos internos, que muitas vezes, são diagnosticados mais tardiamente, por não poderem ser identificados pelo exame clínico. Quando ocorre um crescimento insidioso nestes linfonodos, ou seja, quando os linfonodos se tornam volumosos sem sintomas relatados, pode ocorrer compressão de estruturas adjacentes como as vias aéreas e a veia cava superior, ocasionando tosse, dispneia ou manifestações da síndrome da veia cava superior¹⁰.

4.2.3.1.1. Sinais e sintomas

Diversos sinais e sintomas podem ser observados em cerca de 40% dos casos de linfoma de Hodgkin (particularmente nos estádios avançados). Os fatores mais importantes são: febre acima de 38º C, perda de peso nos últimos seis meses maior que 10% do peso habitual e sudorese profusa à noite. Estes três, chamados de sintomas constitucionais, são os mais frequentes e têm relevância pois, quando presentes, têm impacto prognóstico negativo. Em país de clima tropical, como o Brasil, é importante analisar adequadamente a presença de sudorese noturna. Trata-se de sudorese intensa, que frequentemente molha a roupa, diferente das que o paciente possa ter experimentado anteriormente durante sua vida⁹.

Tosse e dispneia podem estar presentes, particularmente quando há acometimento de linfonodos mediastinais. Fadiga e prurido são outros dois sintomas que podem ser observados. O prurido é uma manifestação que deve estar no leque de diagnóstico diferencial, e quando persistente aumenta o risco de dificuldade de tratamento com comprometimento imunoalérgico^{9, 10}.

4.3. Diagnóstico histológico

O diagnóstico histopatológico deve ser feito de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) a partir de uma biópsia excisional (retirada completa) de linfonodo ou de uma amostra incisional cirúrgica para fornecer material para amostras congeladas e fixadas em formalina. A biópsia excisional de um linfonodo para exame histopatológico com imuno-histoquímica é o procedimento padrão para o diagnóstico¹¹.



É importante salientar que este procedimento deve ser realizado por cirurgião treinado e ciente da importância da obtenção de material representativo e adequado. Sempre que possível é conveniente haver contato prévio com o cirurgião para reforço destas recomendações e para a escolha, em comum acordo, do linfonodo a ser biopsiado. Por ser uma região mais sujeita a infecções locais, a biópsia de linfonodo inguinal deve ser evitada¹².

As amostras de aspiração por agulha fina ou biópsia com agulha central são geralmente inadequadas porque muitas vezes não removem o material suficiente para um diagnóstico definitivo e, portanto, impedem um diagnóstico preciso. A biópsia com agulha grossa dirigida por exame de imagem, apesar de ser menos frequente, pode ser usada nos casos de linfonodos internos e de difícil acesso^{13, 14}.

4.4. Avaliação laboratorial após diagnóstico histopatológico

Com base nos achados histopatológicos e imuno-histoquímicos, no linfoma de Hodgkin clássico (LHc), a presença de células Hodgkin e Reed-Sternberg (HRS) é definidora de doença, enquanto a detecção de células predominantes de linfócitos (PL) é necessária para o diagnóstico de linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico nodular (LHPLN)^{4, 11}.

Tipicamente, as células de Reed-Sternberg possuem pelo menos dois nucléolos em lobos nucleares separados e o imunofenótipo se caracteriza pela expressão de CD30 (100% dos casos) e CD15 (75-85% dos casos), sendo negativo para CD45. O imunofenótipo das células malignas no LHc e LHPLN difere significativamente. Ao contrário das células HRS que apresentam manchas consistentemente positivas para CD30 e CD15, ocasionalmente positivas para CD20 e negativas para CD45, as células PL são caracterizadas pela expressão de CD20 e CD45, mas carecem de CD15 e CD30¹¹.

4.5. Exames por imagem

A Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (do inglês, *Positron Emission Tomography – Computed Tomography - PET-CT*) de corpo inteiro é o exame considerado padrão ouro para a avaliação inicial de pacientes com linfoma de Hodgkin. A PET-CT deve ser realizada de acordo com as recomendações para estadiamento e avaliação da resposta no linfoma¹⁵.

Se a PET-CT não estiver disponível para o exame de diagnóstico, uma radiografia e uma tomografia computadorizada (TC) com contraste do pescoço, tórax e abdômen, assim como uma



biópsia da medula óssea podem ser solicitados^{9, 16}. Dada a alta sensibilidade do PET-CT para o envolvimento da medula óssea, uma biópsia da medula óssea não é indicada em pacientes submetidos à avaliação por PET-CT^{9, 16, 17}.

4.6. Outros exames

Os seguintes exames complementares são considerados essenciais na avaliação inicial do paciente com linfoma de Hodgkin⁶:

- Hemograma completo com plaquetas;
- Determinação da velocidade de hemossedimentação (VHS);
- Avaliação metabólica, incluindo dosagem de proteína C reativa (PCR), fosfatase alcalina (AP), lactato desidrogenase (LDH), enzimas hepáticas e albumina;
- Sorologias para HIV, hepatites B e C, sífilis;
- Rastreamento da hepatite B (HBV) e Infecção Latente por Tuberculose (ILTB) (18);
- Teste para gravidez – Dosagem de gonadotrofina coriônica β HCG (em mulheres em idade fértil);
- Outros exames, como provas de função pulmonar e ecocardiograma devem ser considerados na dependência do perfil do paciente e do tratamento proposto, antes do início do tratamento.

Como a quimioterapia e a radioterapia abdominal podem causar infertilidade permanente, deve ser oferecido a pacientes em idade reprodutiva o aconselhamento reprodutivo⁶.

4.7. Estadiamento

O estadiamento do linfoma de Hodgkin pode ser realizado de acordo com a classificação de Ann Arbor, que classifica os pacientes em quatro estádios, conforme representado no Quadro 1 (19). Os estádios de um a três indicam o grau de envolvimento linfonodal, enquanto o estágio quatro é indicativo de envolvimento disseminado de órgãos, que pode ser encontrado em 20% dos casos. Esta classificação também subdivide os pacientes de acordo com a presença de sintomas sistêmicos, como A ou B de acordo com a ausência ou presença de febre, sudorese ou emagrecimento (perda de > 10% do peso corporal em 6 meses)¹⁹.



Quadro 2. Sistema de estadiamento segundo Classificação de Ann Arbor/Cotswolds modificado.

Classificação de Ann Arbor / Cotswolds modificado¹⁹
<ul style="list-style-type: none">• Estádio I: envolvimento de uma cadeia linfonodal ou estrutura linfoide (baço, timo, anel de Waldeyer) ou sítio extra linfático (IE);• Estádio II: envolvimento de duas ou mais cadeias linfonodais localizadas no mesmo lado do diafragma, que pode ter contiguidade com um local extra linfático (IIE);• Estádio III: envolvimento de cadeias linfonodais em ambos os lados do diafragma, que pode estar associado a um local extra linfático (IIIE) ou envolvimento do baço (IIIS), ou ambos (IIIES);• Estádio IV: envolvimento disseminado de um ou mais órgãos extra linfáticos, ou ainda envolvimento de um local extra linfático com envolvimento linfonodal à distância. <p>A: Ausência de sintomas sistêmicos.</p> <p>B: Presença de sintomas sistêmicos (febre, sudorese noturna, perda de peso)</p> <p>X: Quando a massa linfonodal é ≥ 10 cm ou ocupa um diâmetro superior a 1/3 da caixa torácica.</p>

Outra opção para realizar o estadiamento é utilizar a classificação de Lugano, que incorpora o exame de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) no estadiamento inicial e na avaliação de resposta. Este exame é a melhor técnica de imagem para confirmar o acometimento esplênico em pacientes com linfoma de Hodgkin. Os achados positivos no PET-CT incluem captação difusa, massa solitária, lesões miliares ou nódulos, e na tomografia computadorizada aumento maior do que 13 cm na medida craniocaudal, presença de massa ou nódulos que não são císticos nem vasculares. Semelhante à avaliação para confirmação do acometimento esplênico, o PET-CT é recomendado para a avaliação do acometimento hepático e a captação difusa ou aumentada ou focal, com ou sem nódulos focais ou disseminados, confirma o acometimento hepático⁹.

Com a incorporação deste exame no sistema de classificação, há simplificação da avaliação de acometimento linfonodal, e do acometimento de órgãos, incluindo fígado ou baço, além de não ser necessária realização de biópsia de medula para o estadiamento (Quadro 3).



Quadro 3. Sistema de estadiamento segundo Classificação de Lugano.

Classificação de Lugano⁹
<p>Doença Localizada</p> <ul style="list-style-type: none">• Estádio I: acometimento de um sítio linfonodal.• Estádio IE: acometimento de um sítio extra nodal na ausência de envolvimento nodal.• Estádio II: acometimento de duas ou mais regiões linfonodais localizadas no mesmo lado do diafragma.• Estádio IIE: acometimento de um sítio extra nodal por contiguidade com ou sem acometimento de outras regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma.• Estádio II bulky^a: estágio II com a presença de grande massa.
<p>Doença Avançada</p> <ul style="list-style-type: none">• Estádio III: acometimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma; linfonodos acima do diafragma com acometimento esplênico• Estádio IV^b: acometimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extra nodais, com ou sem acometimento de linfonodo associado; ou acometimento de órgão extra nodal não contíguo em conjunto com doença nodal estágio II ou qualquer acometimento de órgão extra nodal na doença nodal estágio III.
<p>^a Estádio II <i>bulky</i> - pode ser considerado doença localizada ou avançada, com base na histologia do linfoma e em fatores prognósticos.</p> <p>^b Estádio IV inclui qualquer acometimento do líquido cefalorraquidiano, medula óssea, fígado ou múltiplas lesões pulmonares</p>

De acordo com a classificação de Lugano, a doença volumosa no linfoma de Hodgkin ocorre quando há uma única massa nodal de 10 centímetros ou maior do que um terço do diâmetro transtorácico, em qualquer nível das vértebras torácicas, determinado por uma tomografia computadorizada. O termo “X” não é mais utilizado nesta classificação. Os pacientes continuam a receber as designações A ou B na classificação de Lugano, pois determinar a ausência ou presença dos sintomas é importante para definir a estratégia de tratamento, principalmente naqueles pacientes com doença localizada⁹.



4.8. Definição de grupo de risco

Nos últimos anos, vários grupos desenvolveram índices ou escores prognósticos, na tentativa de identificar grupos de riscos que permitissem estratégias de tratamento adaptadas ao risco. A Organização Europeia para a Pesquisa e o Tratamento do Câncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* - EORTC), o Grupo de Estudo Alemão do Linfoma de Hodgkin (*German Hodgkin's Lymphoma Study Group* - GHSG), assim como a Rede Nacional Abrangente de Câncer (*National Comprehensive Cancer Network* – NCCN) classificam os pacientes com linfoma de Hodgkin em três grupos de risco²⁰⁻²²:

- Doença localizada sem fatores de riscos ou favorável;
- Doença localizada com fatores de riscos ou desfavorável;
- Doença avançada.

Os grupos são definidos de acordo com o estágio da doença e outros fatores prognósticos como por exemplo, o número de áreas linfonodais, a velocidade de hemossedimentação (VHS), o acometimento extra nodal e a presença de massa mediastinal (Quadro 4 e Quadro 5).

Quadro 4. Fatores de risco para estratificação de grupos de risco.

Fatores de risco	GHSG	EORTC	NCCN
Idade	-	≥ 50 anos	-
VHS e sintomas B	VHS > 50 mm/h sem sintomas B VHS > 30 mm/h com sintomas B	VHS > 50 mm/h sem sintomas B VHS > 30 mm/h com sintomas B	VHS ≥ 50 mm/h ou presença de sintomas B
Massa mediastinal	RMM > 0,33	RTM > 0,35	RMM > 0,33
Áreas linfonodais	>2*	>3*	>3
Acometimento extra nodal	Qualquer	-	-
Grande massa	-	-	>10cm



GHSB – *German Hodgkin’s Lymphoma Study Group*

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

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

RMM – razão da massa mediastinal: largura máxima da massa / diâmetro intratorácico máximo

RTM – razão torácica mediastinal: largura máxima da massa mediastinal / diâmetro intratorácico em T5-6

Sintomas B – sintomas sistêmicos (febre, sudorese noturna, perda de peso)

VHS – velocidade de hemossedimentação

* Vide Quadro 5

Quadro 5. Definição das regiões linfonodais segundo sistema de estadiamento ou grupos/ organizações em oncologia.

Regiões linfonodais	Ann Arbor	EORTC	GHSB
Cervical/SCL direito			
ICL/subpeitoral direito			
Axilar direito			
Cervical/SCL esquerdo			
ICL/subpeitoral esquerdo			
Axilar esquerdo			
Mediastino			
Hilo direito			
Hilo esquerdo			
Total	9	5	5
GHSB - Grupo de Estudo Alemão do Linfoma de Hodgkin			



EORTC - Organização Europeia para a Pesquisa e o Tratamento do Câncer

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*

SCL – supraclavicular;

ICL - infraclavicular

Nota:

As áreas linfonodais nos critérios estabelecidos pelo grupo alemão (*GHS*) e pelo grupo europeu (*EORTC*) não correspondem às regiões linfonodais da classificação de Ann Arbor, nem da classificação de Lugano (uma área linfonodal pode corresponder a várias regiões linfonodais). No *GHS* a região infraclavicular é incluída juntamente com a região cervical e supraclavicular ipsilateral, os linfonodos hilares são incluídos juntamente com o mediastino e o abdome é dividido em duas regiões: superior (hilo esplênico, hilo hepático e celíaco) e inferior.

Outro tipo de estratificação de risco prognóstico proposta para pacientes com linfoma de Hodgkin é o Escore Prognóstico Internacional (IPS) que foi proposto desde 1998 e tem sido utilizado em alguns centros para ajudar na escolha de um tratamento mais intenso, principalmente para pacientes com pior prognóstico²³.

O IPS foi desenvolvido a partir da análise de dados clínicos e laboratoriais, formado por 25 instituições e com a participação de 5.141 pacientes com linfoma de Hodgkin em estágio avançado²³. Sete fatores foram relacionados a uma menor sobrevida, que são:

- Sexo masculino;
- Idade superior a 45 anos;
- Estádio IV;
- Albumina sérica inferior a 4,0 g/dL;
- Hemoglobina inferior a 10,5 g/dL;
- Contagem de linfócitos inferior a 600/mm³ ou inferior a 8% do total de leucócitos;
- Contagem de leucócitos acima de 15.000/mm³.

Para interpretar o IPS, um escore igual a 3 fatores classifica como risco moderadamente alto, e representa uma sobrevida livre de progressão de 55% e sobrevida global de 70% em 5 anos. Um escore maior ou igual a 4, representa um risco alto, no qual a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em 5 anos são de 47% e 59%, respectivamente. Em síntese, cada



fator adicional, destes apresentados acima diminui a sobrevida livre de progressão em aproximadamente 8%²³.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes adultos (18 anos ou mais) com diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com idade inferior a 18 anos.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Os protocolos de tratamento para linfoma de Hodgkin têm sido modificados com o objetivo de se reduzir os efeitos da toxicidade relacionada ao tratamento e adaptando ao risco de cada paciente, principalmente com mudanças na abordagem do tratamento radioterápico, com o uso de drogas com um melhor perfil de toxicidade e a busca de terapias alvo (anticorpos monoclonais e os inibidores checkpoint). Questões terapêuticas relacionadas ao melhor regime terapêutico, ao número ideal de ciclos de quimioterapia e à dose ideal de radioterapia devem ser definidas pela equipe clínica dos centros de atenção em oncologia, que possuem autonomia na escolha da melhor opção para cada situação clínica, com base nas melhores evidências científicas disponíveis.

7.1. Principais regimes de tratamento para a forma clássica do Linfoma de Hodgkin

A quimioterapia e a radioterapia são os principais tratamentos para os pacientes com linfoma de Hodgkin clássico. Dependendo da fase da doença (inicial, intermediária ou avançada) e dos fatores prognósticos associados há variações sobre a dose, o número de ciclos de quimioterapia e da combinação de medicamentos prescritos.

O protocolo mais comum para tratar o linfoma de Hodgkin é uma combinação de quatro medicamentos denominado pela sigla ABVD (Doxorrubicina + Bleomicina + Vimblastina + Dacarbazina)²⁴. Para os pacientes com doença localizada desfavorável ou com doença avançada, uma outra combinação de medicamentos é mais indicada, denominado protocolo BEACOPP. Este protocolo é mais intenso e apresenta maior toxicidade aguda, só devendo ser realizado por



profissionais com experiência, em locais com cuidados de suporte apropriados, e em pacientes bem selecionados (IPS ≥ 3 e < 60 anos). No protocolo BEACOPP há uma variante que é formada pelos mesmos compostos, porém com doses intensificadas e denominada BEACOPP escalonado (Figura 1), com base na hipótese de que a resistência tumoral pode ser evitada pela administração de doses altas de quimioterápicos em rápida sucessão²⁵.

ABVD	BEACOPP Padrão	BEACOPP Escalonado
<ul style="list-style-type: none">• A – doxorubicina* 25mg/m² D1 e D15 IV• Bleomicina 10 UI/m² D1 e D15 IV• Vimblastina 6mg/m² D1 e D15 IV• Dacarbazina 375mg/m² D1 e D15 IV	<ul style="list-style-type: none">• Bleomicina 10 UI/m² D8 IV• Etoposídeo 100mg/m² D1 a D3 IV• A – doxorubicina* 25mg/m² D1 IV• Ciclofosfamida 650mg/m² D1 IV• O – vincristina* 1,4mg/m² D8 IV (max=2mg)• Procarbazina 100mg/m² D1 a D7 VO• Prednisona 40mg/m² D1 a D14 VO• G-CSF a partir do D8 SC	<ul style="list-style-type: none">• Bleomicina 10 UI/m² D8 IV• Etoposídeo 200mg/m² D1 a D3 IV• A – doxorubicina* 35mg/m² D1 IV• Ciclofosfamida 1250mg/m² D1 IV• O – vincristina* 1,4mg/m² D8 IV (max=2mg)• Procarbazina 100mg/m² D1 a D7 VO• Prednisona 40mg/m² D1 a D14 VO• G-CSF a partir do D8 SC
<small>*A corresponde à inicial do nome comercial da doxorubicina referência quando o protocolo foi estabelecido.</small>	<small>*A e O correspondem às iniciais dos nomes comerciais dos medicamentos referência quando o protocolo foi estabelecido.</small>	<small>*A e O correspondem às iniciais dos nomes comerciais dos medicamentos referência quando o protocolo foi estabelecido.</small>
Intervalo entre os ciclos: 28 dias	Intervalo entre os ciclos: 21 dias	

Figura 1. Principais regimes de tratamento para linfoma de hodgkin²⁶⁻²⁸.

7.2. Tratamento de doença recaída ou refratária

Apesar de uma alta probabilidade de sucesso com o tratamento de primeira linha, cerca de 10% dos pacientes com linfoma de Hodgkin, desenvolvem doença recaída ou refratária. Doença refratária é definida como progressão ou não resposta durante o tratamento de indução ou dentro de 90 dias após o término do tratamento, enquanto a doença recorrente, ou de recaída é definida como o reaparecimento da doença após o tratamento inicial e a resposta completa no local da doença anterior e / ou em novos locais²⁴.

As opções de tratamento com maior taxa de sobrevida para estes pacientes é a prescrição de altas as doses de quimioterapia (do inglês, *High Dose ChemoTherapy* - HDCT), utilizando esquemas multidrogas à base de platina, como ICE (Ifosfamida, Carboplatina e



Etoposídeo) ou DHAP (Dexametasona, Citarabina e Cisplatina)^{29,30}, seguidos por um transplante autólogo de células-tronco (do inglês, *autologous stem cell transplant* - ASCT), se o paciente tiver indicação³¹. Pacientes com recidivas após a ASCT devem ser tratados com brentuximabe vedotina, anticorpo monoclonal direcionado a CD30 ligado à monometil auristatina E, um agente antitubulina (Figura 2)³².

A dose recomendada de brentuximabe vedotina é 1,8 mg/kg, administrada como uma infusão intravenosa durante 30 minutos a cada três semanas. Os pacientes que apresentem uma doença estável ou melhora, devem receber um mínimo de oito doses e até um máximo 16 ciclos (aproximadamente um ano) por curso de tratamento. A dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência renal grave é 1,2 mg/kg, e os mesmos devem ser monitorados de perto quanto à ocorrência de eventos adversos. A dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência hepática é 1,2 mg/kg, e os mesmos devem ser monitorados de perto quanto à ocorrência de eventos adversos³³.

Recomenda-se também a obtenção de PET-CT para avaliar a resposta ao tratamento e o perfil de risco^{34,35}. Pacientes com características de alto risco (por exemplo, recidiva precoce ou recidiva extra nodal) devem ser considerados para brentuximabe vedotina (BV) pós-transplante e radioterapia de consolidação^{32, 36, 37}. Para os pacientes com linfoma de Hodgkin com risco aumentado de recidiva ou progressão após transplante autólogo de células-tronco, o tratamento de brentuximabe vedotina deve começar após a recuperação do transplante autólogo de células-tronco com base na avaliação médica. Estes pacientes devem receber até 16 ciclos. O tratamento com brentuximabe vedotina deve ser continuado até a progressão da doença ou ocorrência de toxicidade inaceitável. O brentuximabe vedotina não deve ser administrado em *bolus* intravenoso^{33, 38}.

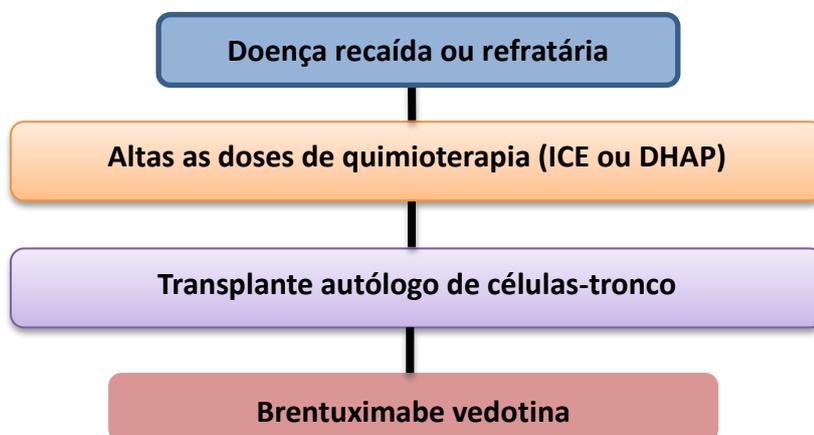


Figura 2. Fluxograma de tratamento de pacientes com doença recaída ou refratária.



7.3. Tratamento do Linfoma de Hodgkin com predomínio linfocitário nodular

As células malignas do linfoma de Hodgkin predominante em linfócitos nodulares (do inglês, *Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma* - NLPHL) são caracterizadas pela expressão obrigatória de CD20 juntamente com negatividade para CD30³⁹. Por ser uma doença rara, não há ensaios clínicos randomizados de NLPHL para a comparação diferentes abordagens de tratamento.

Com base na evidência disponível, o tratamento para pacientes com NLPHL em estágio IA, ou seja, de envolvimento de um único local linfático ou envolvimento localizado de um único órgão ou local extra linfático associado à ausência de sintomas de febre, sudorese noturna e perda de peso abrupta, recomenda-se apenas radioterapia (do inglês, *Involved-Nodal, RadioTherapy* - ISRT de 30 Gy), em que foram identificadas taxas de sobrevida livre de progressão em 91,9% dos casos e 99% de sobrevida global em oito anos⁴⁰.

A partir de um consenso de especialistas recomenda-se que todos os pacientes com NLPHL que possuem fatores de risco ou não estão no estágio IA devem ser tratados da mesma maneira que os pacientes com linfoma de Hodgkin clássico²⁴.

Foi relatado que a transformação histológica de NLPHL em linfoma difuso de células B grandes (do inglês, *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* - DLBCL) ocorre em aproximadamente 3-5% dos casos e pode ser concomitante ou consequente ao desenvolvimento de NLPHL. Neste caso, recomenda-se seguir o tratamento recomendado nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia - Linfoma difuso de grandes células B no adulto, publicada em 2014⁴¹.

7.4 Esquema Terapêutico

7.4.1 Estratégias de tratamento não adaptada ao exame de PET-CT

7.4.1.1 Linfoma de Hodgkin clássico: Doença localizada

Os pacientes com doença localizada devem ser tratados de acordo com as suas características prognósticas de apresentação. A modalidade combinada, que consiste em quimioterapia seguida de radioterapia em campo envolvido, é a melhor opção⁴²⁻⁴⁴.



A recomendação para o tratamento da doença localizada sem fatores de risco é de dois ciclos de ABVD seguidos de radioterapia em campo envolvido ou nodal. Para pacientes com doença localizada desfavorável, a terapia se baseia em quatro ciclos de ABVD seguidos de radioterapia (Figura 3)⁴⁴.

Pacientes com doença localizada tratados apenas com quimioterapia ainda apresentam um bom prognóstico global, podendo esta abordagem ser oferecida aos pacientes que apresentam alguma contraindicação à realização da radioterapia⁴⁵.

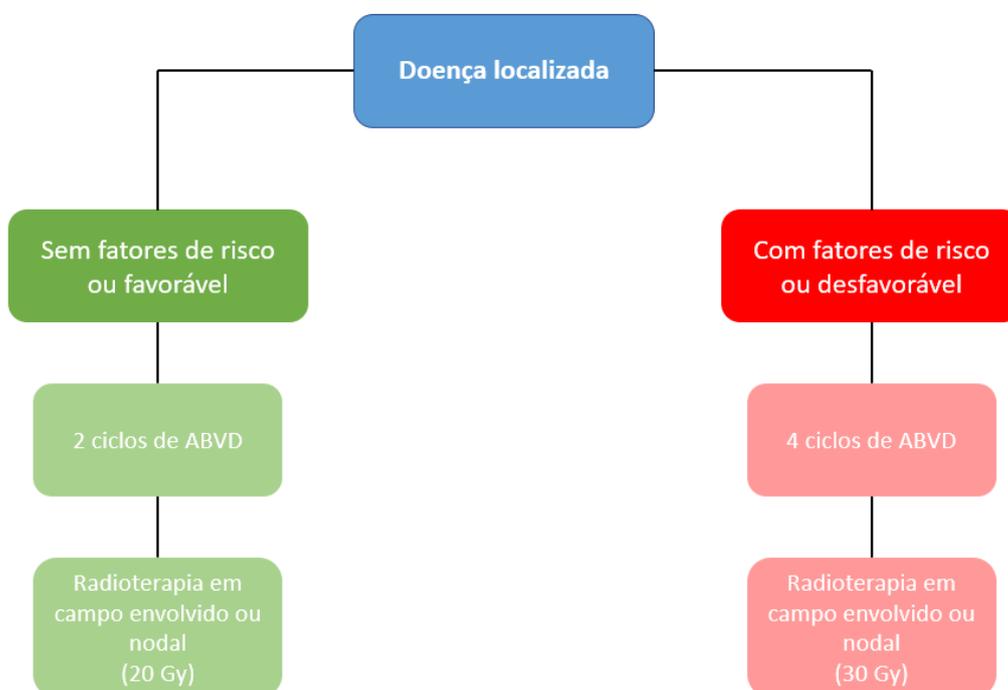


Figura 3. Fluxograma de tratamento de pacientes com doença localizada.

7.4.1.2 Linfoma de Hodgkin clássico: Doença avançada

Atualmente, o tratamento da doença avançada é com quimioterapia. A radioterapia é restrita aos pacientes com doença residual ou grandes massas. Entretanto, o papel da radioterapia no tratamento do linfoma de Hodgkin avançado ainda é controverso e pode aumentar a probabilidade de efeitos adversos.

Os dois principais protocolos de tratamento para doença avançada e doença localizada com fatores de risco ou desfavorável são o protocolo ABVD e o protocolo BEACOPP escalonado. Pacientes adultos entre 16 e 60 anos de idade com doença avançada se beneficiam em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, a partir de quimioterapia de primeira linha,



incluindo BEACOPP escalonado⁴⁶. No entanto, este tratamento pode ser mais tóxico do que o protocolo ABVD, sendo os dados de eventos adversos importantes a longo prazo ainda incipientes.

Recomenda-se o tratamento com 6 ciclos de ABVD e, caso haja doença residual superior a 2,5 cm, o paciente deve ser submetido à radioterapia com campo envolvido ou nodal (Figura 4)⁶.

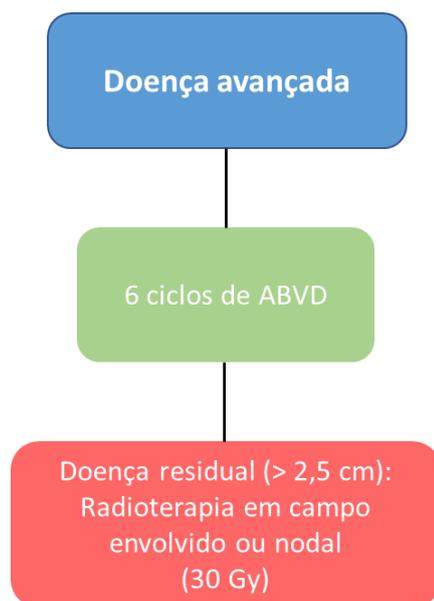


Figura 4. Fluxograma de tratamento para pacientes com doença avançada.

7.4.2 Estratégia de tratamento adaptada ao exame de PET-CT

O desafio do tratamento do linfoma de Hodgkin é o de maximizar a eficácia e minimizar as toxicidades precoces e tardias. Para minimizar a toxicidade do tratamento sem reduzir a sua eficácia, este deve ser ajustado ao risco de cada paciente. Uma das estratégias é avaliar a resposta ao tratamento por meio da PET-CT, segundo os Critérios de Deauville (DV). Trata-se de uma escala de 5 pontos em que se pontua a captação de maior intensidade no sítio inicial da doença, caso esteja presente⁴⁷:



Quadro 6. Pontuação segundo critérios de deauville.

Escore	Definição
1	Sem captação
2	Captação \leq mediastino
3	Captação $>$ mediastino, mas \leq fígado
4	Aumento moderadamente superior ao fígado
5	Aumento marcadamente superior ao fígado e/ ou novas lesões
X	Novas áreas de captação provavelmente não relacionadas ao linfoma

Fonte: Barrington et al., 2017⁴⁷.

7.4.2.1. Tratamento adaptado ao PET-CT doença localizada

No tratamento adaptado ao PET-CT, após os 2 ciclos iniciais de ABVD, em caso de PET-CT negativo, pode-se proceder a mais um ciclo de AVBD ou radioterapia. A escolha dependerá do critério de estratificação utilizado. Se o critério utilizado para estratificação do grupo de risco foi o critério do GHSG e PET-CT negativo com critérios de Deauville com valores de 1-3 pontos (DV:1-3) pode-se proceder direto para radioterapia. No caso da utilização de outros critérios de estratificação do grupo de risco, por exemplo EORTC e PET-CT negativo com critérios de Deauville com valores de 1-2 pontos (DV:1-2) há a orientação de mais um ciclo de quimioterapia.

Em contrapartida, se o PET-CT for positivo, pode-se proceder para quimioterapia com 2 ciclos de ABVD ou 2 ciclos de BEACOPP escalonado. A escolha entre um ou outro dependerá do centro onde o paciente está sendo tratado, já que o protocolo BEACOPP é mais intenso e apresenta maior toxicidade, só devendo ser realizado por profissionais com experiência, em locais com cuidados de suporte apropriados, e em pacientes bem selecionados (< 60 anos).

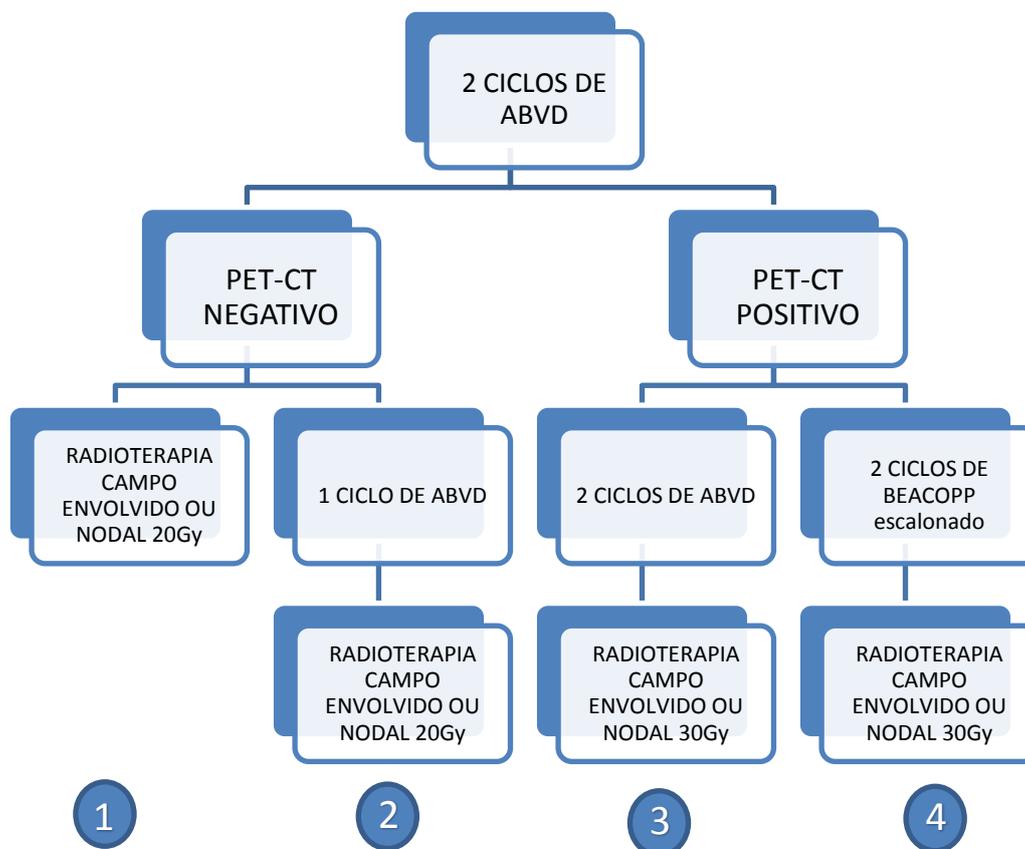


Figura 5. Recomendação tratamento adaptado ao PET-CT para doença localizada sem fatores de risco ou favorável.

Nota: Recomenda-se nova biópsia nos pacientes que apresentarem, de acordo com os critérios de Deauville, um valor de 5 pontos (DV:5). Os pacientes que apresentarem biópsia positiva, devem ser tratados como para doença refratária/recaída.

No caso de doença localizada com fatores de risco ou desfavoráveis, a escolha por ABVD e BEACOPP escalonado dependerá do centro onde o paciente está sendo tratado, já que o protocolo BEACOPP é mais intenso e apresenta maior toxicidade, só devendo ser realizado por profissionais com experiência, em locais com cuidados de suporte apropriados, e em pacientes com menos de 60 anos. Se PET-CT positivo com critério de Deauville com valor de 3 pontos (DV:3) prefere-se o ABVD e se PET-CT positivo com critério de Deauville com valor de 4 pontos (DV:4) prefere-se o BEACOPP escalonado.

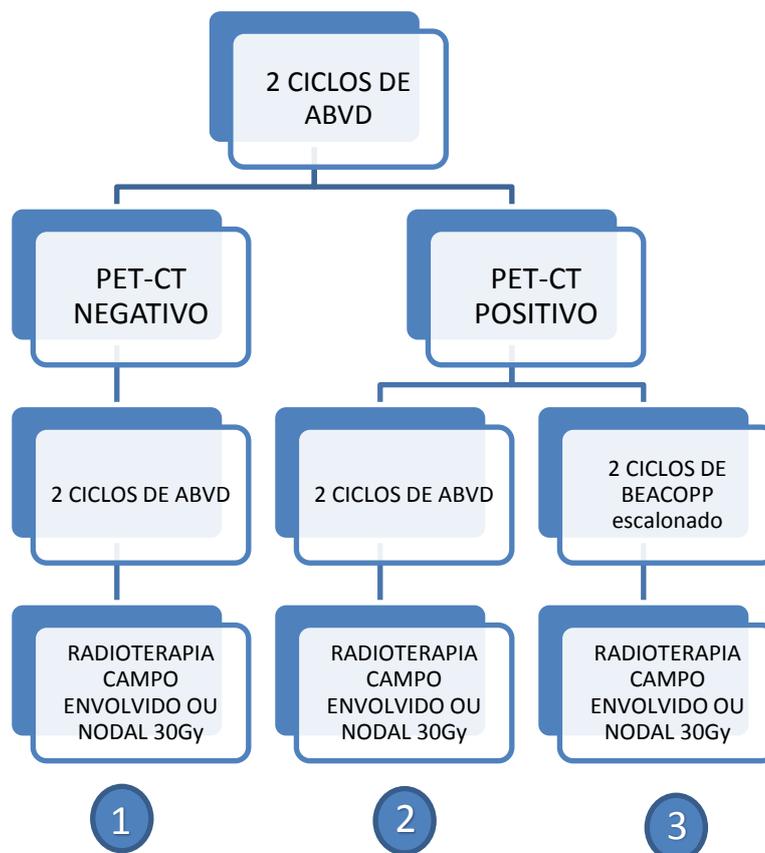


Figura 6. Recomendação tratamento adaptado ao PET-CT para doença localizada com fatores de risco ou desfavorável

Nota: Recomenda-se nova biópsia nos pacientes que apresentarem de acordo com os Critérios de Deauville um valor de 5 pontos (DV:5). Os pacientes que apresentarem biópsia positiva, devem ser tratados como doença refratária/recaída.

7.4.3 Tratamento adaptado ao PET-CT doença avançada

Até o momento, não há ensaios clínicos randomizados avaliando a intensificação do tratamento nos pacientes com PET-CT interino positivo com doença avançada, portanto, o efeito preciso da intensificação do tratamento permanece incerto, apesar dos controles históricos.

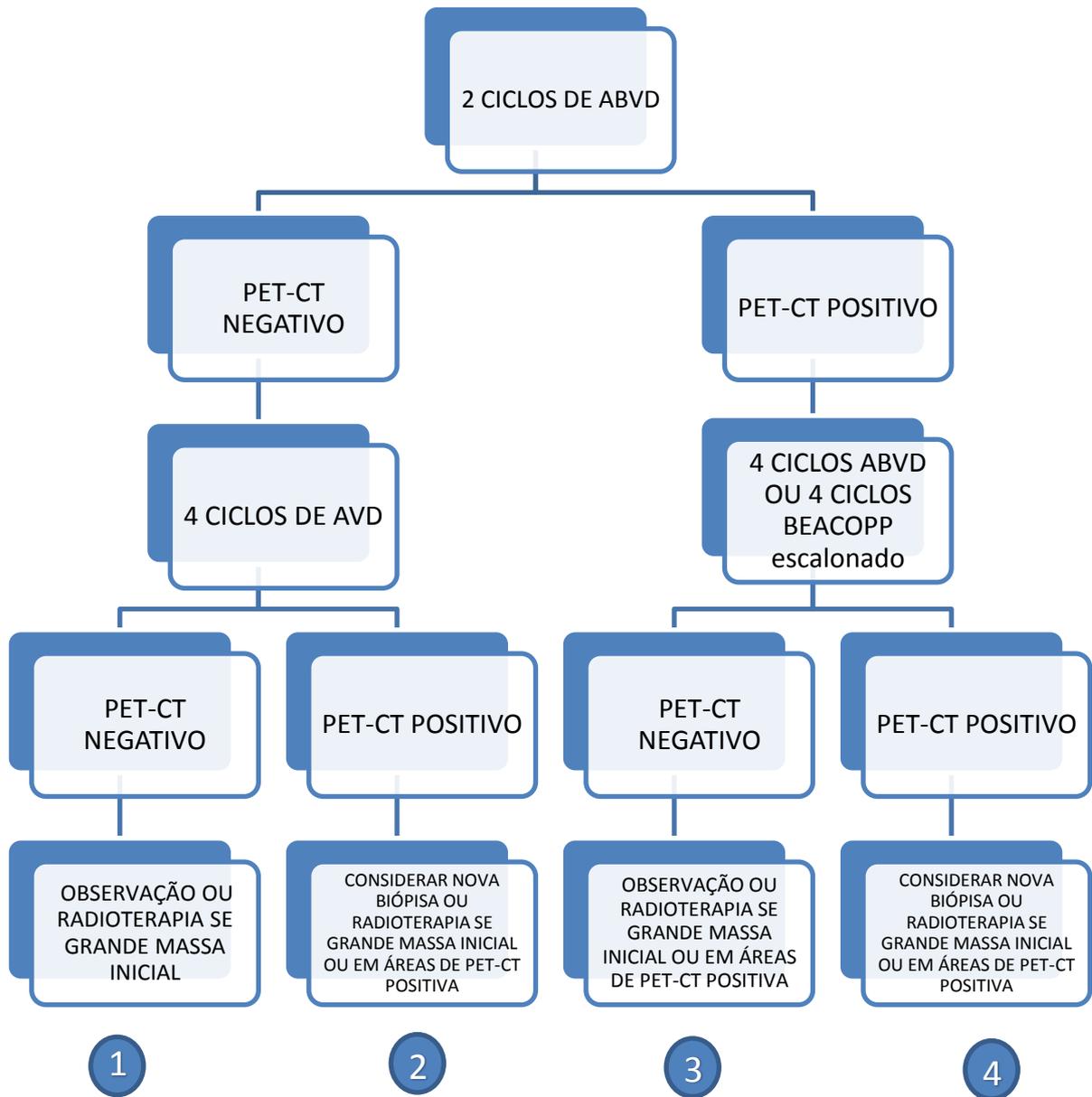


Figura 7. Recomendação tratamento adaptado ao PET-CT para doença avançada em pacientes tratados inicialmente com Protocolo ABVD.

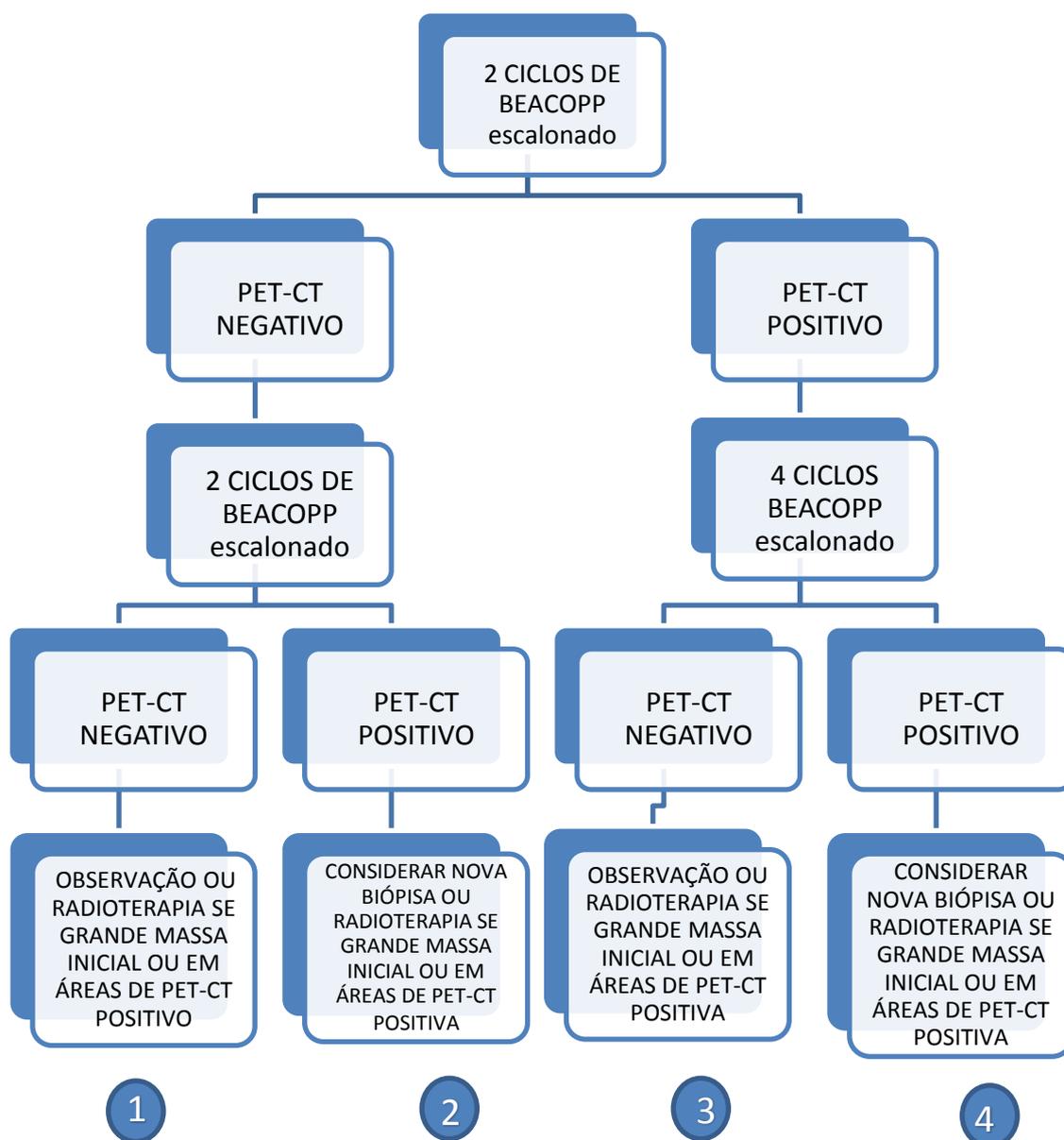


Figura 8. Recomendação tratamento adaptado ao PET-CT para doença avançada em pacientes tratados inicialmente como Protocolo BEACOPP escalonado (somente pacientes selecionados: IPS ≥ 4 e < 60 anos).

Nota: Recomenda-se nova biópsia nos pacientes que apresentarem, de acordo com os Critérios de Deauville, um valor de 5 pontos (DV:5). Os pacientes que apresentarem biópsia positiva, devem ser tratados como doença refratária/recaída.



7.5 Eventos Adversos

As recomendações para o tratamento de linfoma de Hodgkin englobam diferentes doses de quimioterapia e radioterapia, que podem ser realizados separadamente ou em conjunto, dependendo das características de cada paciente. Mesmo em baixas doses ou de forma isolada, esses tratamentos apresentam riscos de eventos adversos, como por exemplo, aumento do risco de desenvolver uma malignidade secundária⁴⁸.

A maioria dos eventos adversos relatados são semelhantes, tanto para quimioterapia quanto para radioterapia e envolvem efeitos hematológicos e toxicidades pulmonares⁴⁸. Quanto ao composto da quimioterapia, o tratamento com BEACOPP escalado causa um maior risco de eventos adversos, como anemia, neutropenia, trombocitopenia e infecções, quando comparado ao protocolo de ABVD⁴⁶. Até o momento não há dados em estudos relacionados à infertilidade⁴⁶. Em relação à mortalidade, há estudos que relataram risco de morte por infecção, mortalidade relacionada ao câncer e ou a doenças cardíacas, neste último caso devido à exposição à radiação, embora esses riscos de mortalidade não sejam altos^{45, 48-51}.

Disfunções da tireoide afetam aproximadamente 50% dos pacientes que recebem radioterapia no pescoço ou nas áreas do mediastino superior^{22, 52}. A síndrome da fadiga crônica também não deve ser ignorada, o que afeta o bem-estar físico e mental, além de ser um fator na avaliação da qualidade de vida e no retorno ao funcionamento social, familiar e profissional⁵³. O risco de câncer de mama feminino secundário à radioterapia é particularmente alto em mulheres que receberam radiação com menos de 30 anos de idade e permanece aumentado por décadas após a conclusão da radioterapia⁵⁴.

Pacientes que necessitam de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, bem como radioterapia, têm um risco aumentado de infecção devido à imunossupressão. Por outro lado, a neuropatia é a principal toxicidade não hematológica do tratamento com a brentuximabe vedotina. Apesar disso, a maioria dos pacientes que tiveram neuropatia pós linfoma de Hodgkin apresentaram melhora dos sintomas ao longo de um ano⁵⁵.



7.6 Casos Especiais

7.6.1 Gestantes

O linfoma de Hodgkin tem um pico de incidência que coincide com os anos reprodutivos (final da adolescência e início da idade adulta) e o estado gravídico concomitante pode estar presente em até 3% de todos os pacientes diagnosticados com a doença. Com uma relação de incidência estimada entre 1:1.000 e 1:3.000 partos, o linfoma de Hodgkin é a neoplasia hematológica mais comum da gravidez⁵⁶.

O maior desafio médico da concorrência entre linfoma de Hodgkin na gravidez é gerenciar a evolução de uma malignidade potencialmente fatal e ao mesmo tempo cuidar para que o feto tenha um desenvolvimento normal. Desse modo, o tratamento de uma paciente gestante com linfoma de Hodgkin requer uma abordagem multidisciplinar, combinando conhecimentos em oncologia médica, obstetrícia de alto risco e neonatologia, além de comunicação eficaz com a paciente e sua família. A biologia, o curso clínico e o prognóstico da doença são semelhantes aos observados em mulheres não grávidas^{56, 57}.

7.6.1.2 Estadiamento

O objetivo do estadiamento nesse cenário é fornecer ao onco-hematologista e à paciente as informações suficientes para orientar o tratamento, limitando os riscos ao feto. O uso de tomografia computadorizada e PET-CT está contraindicado por expor o feto a radiação potencialmente prejudicial⁵⁸. Por outro lado, a radiografia simples de tórax (com a devida proteção abdominal), a ultrassonografia e a ressonância magnética (sem uso de gadolínio) são métodos seguros de exames de imagem durante a gravidez⁵⁸⁻⁶⁰.

Deste modo, avaliação do estadiamento inicial para a paciente gestante com diagnóstico de linfoma de Hodgkin deve incluir^{56, 61, 62}:

- Estudos laboratoriais, incluindo hemograma completo, determinação de velocidade de hemossedimentação (VHS), dosagem sérica de ureia, creatinina, enzimas hepáticas e sorologia para HIV. Vale lembrar que o VHS se encontra frequentemente elevado durante a gravidez normal.



- Radiografia de tórax, preferencialmente apenas com projeção posterior-anterior e obrigatoriamente com blindagem abdominal adequada.
- Avaliação do abdome com ressonância magnética ou ultrassonografia.

7.6.1.3 Tratamento

A escolha do tratamento do linfoma de Hodgkin durante a gravidez depende da fase (trimestre) da gestação, bem como da localização e estágio clínico da doença. De modo geral, sempre que possível, a terapia deve ser adiada até pelo menos o início do segundo trimestre, uma vez que os riscos de comprometimento do feto são maiores durante os primeiros três meses do desenvolvimento. Pacientes que apresentam doença supra diafragmática assintomática, estável e não volumosa são candidatas a que a terapia seja adiada para além do primeiro trimestre de gestação. No entanto, em pacientes com doença sintomática, de acometimento sub diafragmático ou que apresentem tumores volumosos ou em progressão, o tratamento apropriado não deve ser postergado. Além disso, as situações em que o bem-estar imediato da mãe está comprometido (por exemplo, obstrução aguda das vias aéreas, compressão da medula espinhal ou de veia cava superior) requerem intervenção terapêutica emergente a qualquer momento^{56, 61, 62}.

7.6.1.4 Recomendações baseadas na fase (trimestre) da gestação:

A interrupção da gravidez raramente é indicada para pacientes com linfoma de Hodgkin recém-diagnosticado, dado que o tratamento quimioterápico (ABVD ou vimblastina em monoterapia) pode ser empregado com segurança até mesmo no primeiro trimestre de gestação. Da mesma forma, uma doença em recidiva após radioterapia isolada pode ser manejada satisfatoriamente com quimioterapia, sem necessidade precípua de interrupção da gravidez. Por outro lado, a interrupção da gestação é mais frequentemente indicada em pacientes gestantes acometidas de linfoma de Hodgkin em recidiva após uma linha completa de tratamento padrão, uma vez que neste contexto a quimioterapia em altas doses com suporte de células-tronco hematopoiéticas (transplante autólogo de medula óssea) deve ser a estratégia de preferência^{56, 61}.

1) Primeiro Trimestre

Para a maioria das mulheres com linfoma de Hodgkin diagnosticado durante o primeiro trimestre de gestação, a recomendação é adiar o tratamento até o segundo ou terceiro



trimestre, sempre que possível. Para pacientes com doença em progressão que necessitem de uma resposta tumoral rápida, recomenda-se o uso de quimioterapia com protocolo ABVD. Pacientes com doença sintomática, mas que não necessitam de uma rápida resposta do tumor, alternativamente ao ABVD, podem ser manejadas com vimblastina como agente único (na dose de 0,1mg/Kg/semana), mantendo o planejamento de administrar esquemas de quimioterapia combinada após o parto. Nos casos em que a quimioterapia está indicada logo no início do primeiro trimestre, a possibilidade de interrupção da gravidez deve ser discutida com a paciente e familiares, tanto quanto as opções e possíveis consequências do tratamento (Figura 5)^{56, 61}.

2) Segundo Trimestre

A recomendação para a maioria das mulheres com diagnóstico de linfoma de Hodgkin durante o segundo trimestre de gravidez é de tratamento com o protocolo ABVD. Ocasionalmente, diante de um cenário singular de doença supra-diafragmática, assintomática, estável e não volumosa, pode-se também optar pelo monitoramento clínico rigoroso e planejar a administração da quimioterapia para o período após o parto. Excepcionalmente, nas situações de maior gravidade (obstrução aguda das vias aéreas, compressão de veia cava superior), a radioterapia pode ser usada para controle local de doença supra diafragmática sintomática (Figura 5).

3) Terceiro Trimestre

Para pacientes diagnosticadas com linfoma de Hodgkin que já se encontrem no terceiro trimestre de gravidez, recomenda-se o adiamento do tratamento até o parto sempre que possível. Essa estratégia permite que a paciente seja submetida a avaliação completa de estadiamento clínico (com tomografias ou PET-CT), bem como a seleção da terapia apropriada após o parto. Contudo, para os casos de doença sintomática ou progressiva, especialmente com sinais de risco iminente para a mãe, que necessitem de tratamento imediato, mais uma vez a recomendação é de uso do protocolo ABVD. O protocolo BEACOPP durante a gravidez não é recomendado por conter agentes alquilantes em sua composição (Figura 5)⁵⁶.

A radioterapia pode oferecer controle local da doença, mas está associada à teratogênese fetal e a risco aumentado de malignidade infantil. Alguns princípios devem ser seguidos quando da escolha desta modalidade de tratamento (Figura 5)⁶²⁻⁶⁴:

- A radioterapia deve ser postergada até o segundo ou terceiro trimestre, sempre que possível;



- A dose corporal total de irradiação para o feto deve ser limitada a 0,10 Gy ou menos;
- O objetivo deve ser limitado ao controle de doença localizada (campo restrito) até o momento do parto.

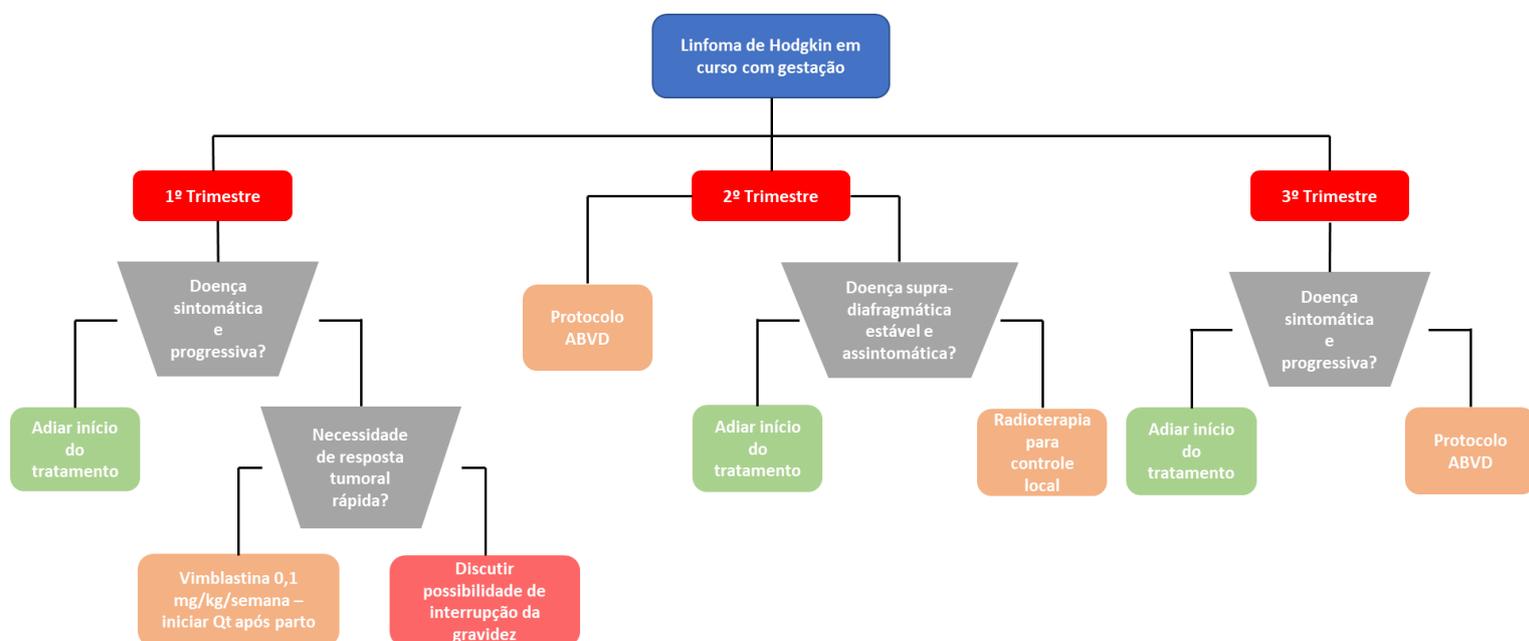


Figura 9. Fluxograma de tratamento para pacientes gestantes.

7.6.2 Idosos

A sobrevida de pacientes com linfoma de Hodgkin melhorou dramaticamente nas últimas décadas e continua a melhorar com o desenvolvimento de novas terapias, tais como os anticorpos monoclonais. Além disso, com o uso de estratégias de tratamento adaptadas à resposta (avaliada por *PET-CT* interino), a intensidade geral do tratamento para a maioria dos pacientes pode ser reduzida, minimizando as toxicidades aguda e tardia. Em pacientes idosos a tolerância à quimioterapia curativa geralmente é drasticamente reduzida, resultando em toxicidade excessiva e tratamento insuficiente devido a atrasos e reduções de dose no tratamento programado⁶⁵.

Ademais, pacientes idosos com linfoma de Hodgkin sofrem de uma doença biologicamente mais agressiva e menos responsiva ao tratamento, caracterizada por prevalência de fatores de pior prognóstico: estágio clínico mais avançado (Ann Arbor III e IV), VHS frequentemente mais elevado, maior associação com o vírus de Epstein-Barr, maior prevalência de sintomas B e do subtipo celularidade mista. Em comparação com a população mais jovem,



pacientes idosos enfrentam maiores taxas de recidiva de doença e de mortalidade relacionada ao tratamento, além de maior risco de exacerbação de comorbidades preexistentes, tais como insuficiência cardíaca e doenças pulmonares crônicas⁶⁵. Na prática clínica, a proporção de idosos entre os pacientes com linfoma de Hodgkin pode ser estimada entre 20 e 31% de todos os casos. Estes dados estão de acordo com a distribuição etária bimodal do linfoma de Hodgkin, com um pico de incidência na idade adulta jovem (por volta de 30 anos) e outro pico em idosos (com 70 anos ou mais)^{65, 66}.

7.6.2.1 Estadiamento

Assim como em pacientes mais jovens, a escolha da modalidade e intensidade do tratamento em pacientes idosos deve ser baseada na classificação de risco e no estadiamento clínico inicial, geralmente definido por meio de estudos com tomografia computadorizada e/ou PET-CT. No entanto, a presença de comorbidades e de disfunções orgânicas pré-existentes podem limitar o uso ou a intensidade da quimioterapia com potencial curativo (65).

Por conseguinte, além da história clínica detalhada, do exame físico completo, dos exames laboratoriais e procedimentos de estadiamento regulamentares, parte da avaliação inicial dos pacientes idosos deve incluir avaliação formal de comorbidades, triagem de fragilidade e avaliação de atividades da vida diária. A maioria dos estudos atuais com foco em pacientes idosos com linfoma de Hodgkin implementa uma avaliação geriátrica abrangente, com o objetivo de orientar as decisões terapêuticas e identificar pacientes que provavelmente não se beneficiarão da quimioterapia^{65, 67}.

7.6.2.2 Tratamento

A estratégia ideal de tratamento de idosos com linfoma de Hodgkin ainda não foi completamente estabelecida, uma vez que estes pacientes representam apenas uma minoria daqueles incluídos em ensaios clínicos randomizados. Apesar disso, sempre que possível os pacientes idosos devem receber terapia com intenção curativa, como aquela empregada para adultos mais jovens⁶⁵. No entanto, a possibilidade de cura da doença em idosos geralmente deve ser alcançada com a terapia de primeira linha, dado que as opções padrão de tratamento de segunda linha, como quimioterapia de altas doses seguida de ASCT, não são aplicáveis para a grande maioria dos pacientes idosos com linfoma de Hodgkin (Figura 6)²⁴.



De modo geral, o emprego de regimes mais intensos de quimioterapia (além do ABVD) não é viável para maioria dos pacientes idosos com linfoma de Hodgkin devido, principalmente, à toxicidade excessiva^{48,67}. Para pacientes idosos sem comorbidades significativas, o tratamento de modalidade combinada é uma opção viável e com potencial curativo. Do mesmo modo que a população mais jovem, pacientes idosos com doença em estágio inicial favorável (sem fatores de risco) devem receber tratamento com dois ciclos de ABVD, seguidos de radioterapia localizada na dose de 20 Gy (Figura 6).

Por outro lado, para os pacientes idosos com doença em estágio inicial desfavorável (com fatores de risco), a estratégia consiste em aplicar dois ciclos de ABVD, seguidos de dois ciclos de AVD (omitindo-se a bleomicina), seguidos por radioterapia localizada com 30 Gy. No caso dos pacientes idosos com linfoma de Hodgkin em estágio avançado, recomenda-se dois ciclos de ABVD, seguidos por quatro ciclos de AVD (omitindo-se a bleomicina), seguidos por radioterapia localizada nos sítios de doença residual ($\geq 2,5$ cm à tomografia ou PET-CT positivo), sempre que possível (Figura 7)^{48, 65}. A bleomicina deve ser usada com muito cuidado em pacientes idosos. No caso de função pulmonar reduzida preexistente antes do tratamento, o uso de bleomicina está associado a um potencial de toxicidade grave e, portanto, deve ser evitado⁴⁸. Exemplos de pacientes para os quais a bleomicina provavelmente deve ser omitida:

- Idade > 80 anos, muito frágil ou de cura improvável;
- Depuração da creatinina ≤ 5 ml/minuto;
- Fumantes ativos e/ou com doença pulmonar subjacente significativa.

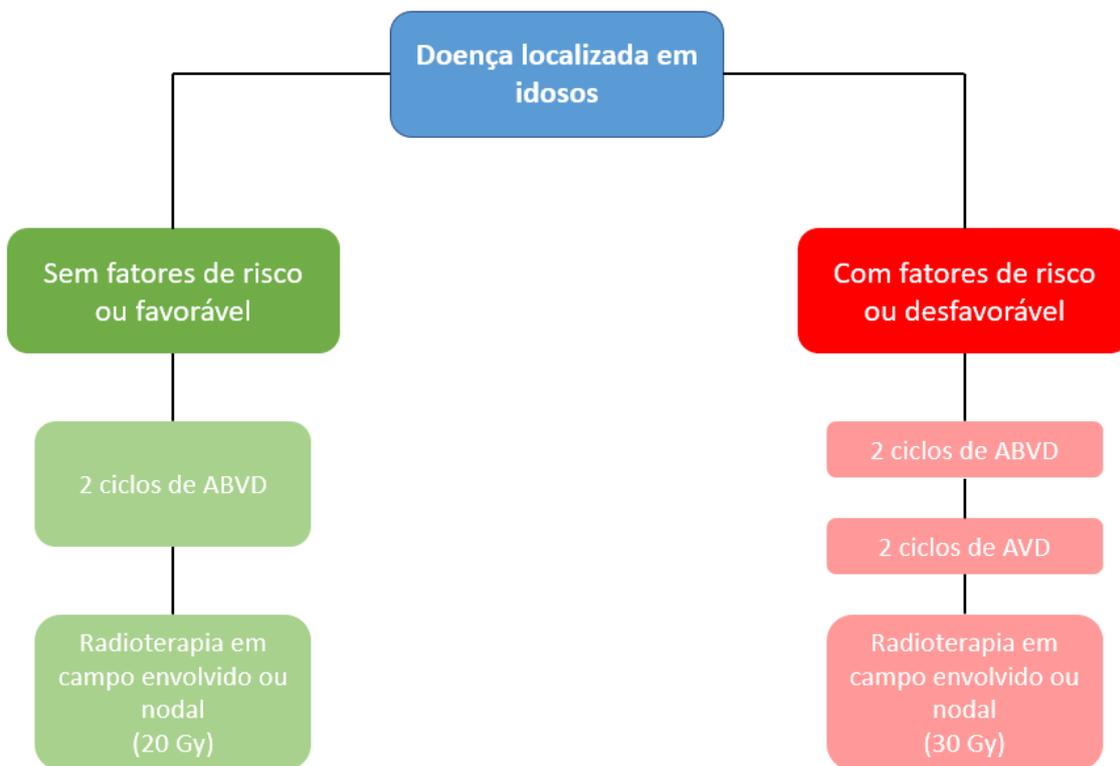


Figura 10. Fluxograma de tratamento para pacientes idosos com doença localizada.

7.6.3 Infecção pelo Vírus HIV

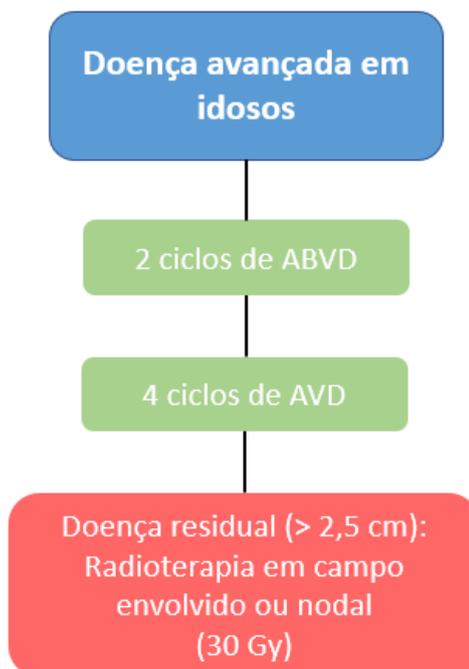


Figura 11. Fluxograma de tratamento para pacientes idosos com doença avançada.



A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) compromete a imunidade celular e predispõe o desenvolvimento de cânceres. De acordo com os dados dos registros norte-americanos, o linfoma de Hodgkin é o quinto câncer mais comum entre as pessoas infectadas pelo HIV, vindo logo atrás dos linfomas não-Hodgkin, do sarcoma de Kaposi, dos carcinomas de pulmão e da região anal. Diferentemente destas últimas neoplasias, o linfoma de Hodgkin não é considerado uma doença maligna definidora da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)⁶⁸. A incidência de linfoma de Hodgkin em indivíduos infectados pelo vírus HIV é de 5 a 20 vezes maior do que na população geral, a idade média ao diagnóstico é de 40 a 44 anos e o subtipo histológico mais prevalente é a celularidade mista⁶⁹.

À medida que a expectativa de vida dos portadores de HIV aumenta, as doenças malignas contribuem cada vez mais para a morbimortalidade nessa população. Desde a implementação rotineira da terapia antirretroviral (TARV), o câncer é diagnosticado em cerca de 40% das pessoas com HIV sendo responsável por até 28% das mortes relacionadas ao vírus⁴⁸. Diferentemente do observado em relação aos linfomas não-Hodgkin, a implementação da TARV não reduziu a incidência de linfoma de Hodgkin entre os portadores de HIV. Ainda assim, provavelmente devido à melhora da resposta imune, desde a implementação da TARV, o subtipo de esclerose nodular tem aparecido com maior frequência e já representa quase 50% dos casos⁶⁹.

A redução da carga viral e a melhora da função imune promovidas pela TARV reduziram drasticamente a ocorrência de infecções oportunistas, ampliaram significativamente a tolerância dos pacientes à quimioterapia e, conseqüentemente, melhoraram os resultados gerais do tratamento do linfoma de Hodgkin em portadores do HIV. Atualmente, a sobrevida global do linfoma de Hodgkin nos pacientes infectados pelo HIV assemelha-se à dos não infectados (70). Deste modo, a TARV é um componente essencial para o tratamento de pessoas com linfoma relacionado ao HIV e deve ser continuada durante o período da quimioterapia, tendo por objetivo reduzir a carga viral do HIV a níveis indetectáveis⁷¹.

Cabe ressaltar que os esquemas de TARV contendo inibidores de protease (CYP3A), a exemplo do ritonavir, podem potencializar a mielotoxicidade dos regimes de quimioterapia. Neste cenário, os inibidores da integrase (raltegravir, dolutegravir) representam uma boa alternativa, já que esses agentes têm menor potencial para interações medicamentosas⁶⁹.



Para mais informações sobre a TARV consultar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos^{72, 77}.

7.6.3.1 Estadiamento

Do mesmo modo que para os pacientes não infectados, a escolha da modalidade e intensidade do tratamento em portadores do HIV deve ser baseada na classificação de risco e no estadiamento clínico inicial, geralmente definido por meio de estudos com tomografia computadorizada e/ou PET-CT. Contudo, as comorbidades relacionadas ao HIV tem um amplo espectro de gravidade e merecem especial atenção durante o planejamento do tratamento quimioterápico⁶⁹.

Deve-se incluir na avaliação inicial e no seguimento aferição da carga viral HIV e a contagem de CD4. Além de servir de parâmetro de eficácia da TARV, a mensuração dos níveis de CD4 também pode orientar o uso e a escolha de profilaxia antibiótica durante o período de quimioterapia⁶⁹.

7.6.3.2 Tratamento

Pacientes infectados pelo HIV devem receber o mesmo tratamento planejado para os não infectados, acrescido da TARV. Deste modo, recomenda-se^{69, 73, 74}:

- Pacientes com linfoma de Hodgkin relacionado ao HIV devem receber o mesmo tratamento planejado para os não infectados, de acordo com avaliação da presença ou ausência de fatores prognósticos e sintomas, envolvendo os mesmos protocolos apresentados, acrescido da TARV.
- TARV deve ser iniciada antes ou concomitantemente com a quimioterapia e deve ser continuada durante o período de tratamento do linfoma de Hodgkin.
- A carga viral HIV e a contagem de CD4 devem ser aferidas com regularidade, antes e durante o período de quimioterapia.

Deve-se atentar para o fato de que, durante o período de quimioterapia, para redução do risco de infecções oportunistas, há necessidade de considerar também o uso de antibioticoprofilaxia. Deste modo, deve-se seguir o recomendado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em adultos⁷⁷.



8 MONITORAMENTO

O monitoramento pós tratamento para linfoma de Hodgkin é extremamente importante a fim de detectar precocemente possíveis toxicidades e até mesmo recorrência. O monitoramento cuidadoso da detecção precoce da recorrência é particularmente importante nos primeiros 5 anos após o final do tratamento, porque 90% de todas as recorrências se enquadram nesse período. Os pacientes com linfoma de Hodgkin precisam ser acompanhados quanto a história, exame físico e análise laboratorial regularmente: a cada 3 meses no primeiro ano após o tratamento, a cada 6 meses do segundo ao quarto ano e, posteriormente, anualmente²⁴.

Em cada exame de acompanhamento, é altamente recomendável perguntar ao paciente sobre sintomas que possam indicar sequelas tardias do tratamento. Por exemplo, a imagem radiológica não deve ser realizada rotineiramente em pacientes assintomáticos durante uma avaliação de acompanhamento após o término do tratamento. Porém, se houver suspeita de recorrência, é recomendável confirmá-la ou descartá-la por um PET-CT, se disponível, ou então por uma tomografia computadorizada, seguida de biópsia⁷⁵.

Pacientes assintomáticos que receberam quimioterapia contendo radioterapia mediastinal na dose de 20 Gy ou mais devem ser submetidos a eletrocardiografia, ecocardiografia e um exame para detectar ou descartar doença cardíaca coronariana⁷⁶. É recomendado que o nível sérico do hormônio estimulador da tireoide (TSH) seja medido uma vez por ano em pacientes submetidos a radioterapia nas proximidades da região da tireoide descartar disfunções⁵².

Pacientes submetidos à radioterapia pulmonar ou mediastinal devem ser submetidos a testes de função pulmonar, incluindo a medição da capacidade de difusão, 12 meses após o final do tratamento. Se houver suspeita de dano gonadal, este deve ser investigado em consulta, preferencialmente, com um especialista. Os pacientes com queixa de fadiga crônica devem ser encaminhados a um médico ou psicólogo com experiência no tratamento dessa condição²⁴.

9 GESTÃO E CONTROLE

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, adequado a estas



Diretrizes, destinado a orientar a tomada de decisão por doentes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica⁷⁷.

Pacientes adultos com diagnóstico de linfoma de Hodgkin devem ser preferencialmente atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de radioterapia e minimamente naqueles com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial/acompanhamento. Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessários para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos pacientes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Ações de controle e avaliação incluem, entre outras:

- Manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES);
- Autorização prévia dos procedimentos;
- Monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos);
- Verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica).

Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Com raras exceções, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS, assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência



oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. Portanto, as unidades de saúde credenciadas ao SUS e habilitadas em Oncologia (Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON e Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia – CACON) são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.

Os componentes que integram procedimentos hospitalares especiais em linfoma de Hodgkin no SUS estão apresentados no quadro abaixo, assim como podem ser acessados online na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS. O acesso online via SIGTAP pode ser realizado por código do procedimento ou nome do procedimento, ou por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Disponível no site (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp?first=10>).

O medicamento Brentuximabe vedotina foi incorporado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de célulastronco hematopoéticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, por meio da Portaria nº 12, de 11 de março de 2019, e também será fornecido por unidades de saúde credenciadas ao SUS e habilitadas em Oncologia (CACON e UNACON) seguindo o respectivo fluxo de medicamentos antineoplásicos, a partir da atualização do valor referente aos procedimentos de quimioterapia da Doença de Hodgkin, citadas no quadro 7.

Quadro 7. Procedimentos hospitalares especiais, em linfoma de Hodgkin, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS e os procedimentos ambulatoriais do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica da presente DDT.

Número do procedimento	Nome do procedimento
Quimioterapia	
03.04.06.001-1	QUIMIOTERAPIA DA DOENÇA DE HODGKIN - 1ª LINHA
03.04.06.003-8	QUIMIOTERAPIA DA DOENÇA DE HODGKIN - 2ª LINHA
03.04.06.004-6	QUIMIOTERAPIA DA DOENÇA DE HODGKIN - 3ª LINHA



Número do procedimento	Nome do procedimento
Radioterapia	
03.04.01.055-3	RADIOTERAPIA DE LINFOMA E LEUCEMIA
03.04.01.056-1	RADIOTERAPIA EM CORPO INTEIRO
Transplante	
05.05.01.007-0	TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA
05.05.01.008-9	TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO
Terapia medicamentosa	
03.04.080-012	FATOR ESTIMULANTE DO CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS / MACRÓFAGOS
Tratamento	
03.04.100-013	TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO
03.04.100-021	TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO
Exame diagnóstico	
02.06.01.009-5	TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET-CT)
02.06.01.001-0	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE COLUNA CERVICAL C/ OU S/ CONTRASTE
02.05.01.003-2	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA
02.11.08.006-3	PROVA DE FUNCAO PULMONAR SIMPLES
02.02.01.042-2	DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA
02.02.01.036-8	DOSAGEM DE DESIDROGENASE LATICA
02.02.03-020-2	DOSAGEM DE PROTEINA C REATIVA
02.02.02.015-0	DETERMINACAO DE VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTACAO (VHS)
02.02.05.009-2	DOSAGEM DE MICROALBUMINA NA URINA
02.02.03.030-0	PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI-HIV-1 + HIV-2 (ELISA)
02.02.03.063-6	PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA ANTIGENO DE SUPERFICIE DO VIRUS DA HEPATITE B (ANTI-HBS)
02.14.01.009-0	TESTE RÁPIDO PARA DETECÇÃO DE HEPATITE C
02.02.03.024-5	INTRADERMORREACAO COM DERIVADO PROTEICO PURIFICADO (PPD)



Número do procedimento	Nome do procedimento
02.14.01.007-4	TESTE RÁPIDO PARA SÍFILIS
02.02.06.021-7	DOSAGEM DE GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA (HCG, BETA HCG)
02.14.01.006-6	TESTE RÁPIDO DE GRAVIDEZ
02.02.02.038-0	HEMOGRAMA COMPLETO
Internação	
03.04.08.002-0	INTERNAÇÃO P/ QUIMIOTERAPIA DE ADMINISTRAÇÃO CONTÍNUA
03.04.01.011-1	INTERNAÇÃO P/ RADIOTERAPIA EXTERNA (COBALTOTERAPIA/ACELER. LINEAR)

10 REFERÊNCIAS

1. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. Chapter 102: Hodgkin's lymphoma: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
2. Cokkinides V, Albano J, Samuels A, Ward M, Thum J. American cancer society: Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society. 2019.
3. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA; 2017.
4. Laurent C, Do C, Gourraud PA, de Paiva GR, Valmary S, Brousset P. Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(25):e987.
5. Araujo I, Bittencourt AL, Barbosa HS, Netto EM, Mendonca N, Foss HD, et al. The high frequency of EBV infection in pediatric Hodgkin lymphoma is related to the classical type in Bahia, Brazil. *Virchows Arch*. 2006;449(3):315-9.
6. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29.



7. Spinner MA, Advani RH, Connors JM, Azzi J, Diefenbach C. New Treatment Algorithms in Hodgkin Lymphoma: Too Much or Too Little? Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018;38:626-36.
8. Sabattini E, Bacci F, Sagramoso C, Pileri SA. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. Pathologica. 2010;102(3):83-7.
9. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.
10. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. Cancer. 1993;71(6):2062-71.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008.
12. Alguirre PC MB. Skin Biopsy Techniques for the Internist. J Gen Intern Med. 1998;13(1):46-54.
13. Pappa VI, Hussain HK, Reznick RH, Whelan J, Norton AJ, Wilson AM, et al. Role of image-guided core-needle biopsy in the management of patients with lymphoma. J Clin Oncol. 1996;14(9):2427-30.
14. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. J Clin Oncol. 2004;22(15):3046-52.
15. BRASIL. PET-CT no Estadiamento e Avaliação da Resposta ao Tratamento dos Linfomas. In: Saúde Md, editor. Brasília2014.
16. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014;32(27):3048-58.
17. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission



tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4508-14.

18. BRASIL. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. In: Saúde Md, editor. 2ª Ed. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

19. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971;31(11):1860-1.

20. Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 2000;11 Suppl 1:81-5.

21. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, Monconduit M, Thomas J, Burgers MJ, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1993;11(11):2258-72.

22. National Comprehensive Cancer Network. Lymphomas: Hodgkin Lymphoma [Internet]. 2019 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf].

23. 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(21):1506-14.

24. Brockelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Hodgkin Lymphoma in Adults. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(31-32):535-40.

25. von Tresckow B, Engert A. Refractory Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2013;25(5):463-9.

26. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer*. 1975;36(1):252-9.

27. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2386-95.



28. Loeffler M, Hasenclever D, Diehl V. Model based development of the BEACOPP regimen for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 1998;9 Suppl 5:S73-8.
29. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002;13(10):1628-35.
30. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, 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(3):616-23.
31. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6):CD009411.
32. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, 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(18):2183-9.
33. TAKEDA PHARMA LTDA: ADCETRIS. Nova indicação de Adcetris (brentuximabe vedotina) [Available from: http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=adcetris-brentuximabe-vedotina-nova-indicacao&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=5555907&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content.
34. Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, Berryman RB, Advani RH, Chen R, et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2012;120(3):560-8.
35. Aldin A, Umlauff L, Estcourt LJ, Collins G, Moons KG, Engert A, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9:CD012643.



36. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):284-92.
37. Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M, Ghez D, Dupuis J, Marcais A, et al. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. *Haematologica.* 2016;101(4):474-81.
38. BRASIL. PORTARIA Nº 12, DE 11 DE MARÇO DE 2019. Torna pública a decisão de incorporar o brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de célulastronco hematopoéticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. In: Saúde Md, editor. 2019.
39. Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a unique disease deserving unique management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):324-8.
40. Eichenauer DA, Plutschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Boll B, Behringer K, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2857-62.
41. BRASIL. PORTARIA Nº 956, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B. In: Saúde Md, editor. 2014.
42. Gospodarowicz MK, Meyer RM. The management of patients with limited-stage classical Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:253-8.
43. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3495-502.
44. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(4):854-62.



45. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;366(5):399-408.
46. Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. 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.
47. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(Suppl 1):97-110.
48. Borchmann S, Engert A, Boll B. Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(5):308-16.
49. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1598-607.
50. Aviles A, Delgado S. A prospective clinical trial comparing chemotherapy, radiotherapy and combined therapy in the treatment of early stage Hodgkin's disease with bulky disease. *Clin Lab Haematol.* 1998;20(2):95-9.
51. Bloomfield CD, Pajak TF, Glicksman AS, Gottlieb AJ, Coleman M, Nissen NI, et al. Chemotherapy and combined modality therapy for Hodgkin's disease: a progress report on Cancer and Leukemia Group B studies. *Cancer Treat Rep.* 1982;66(4):835-46.
52. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1991;325(9):599-605.
53. Knobel H, Havard Loge J, Lund MB, Forfang K, Nome O, Kaasa S. Late medical complications and fatigue in Hodgkin's disease survivors. *J Clin Oncol.* 2001;19(13):3226-33.
54. Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, Koerner FC, Boivin JF, Willett CG. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer.* 1997;79(6):1203-10.



55. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016;128(12):1562-6.
56. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8(3):211-7.
57. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer*. 1992;65(1):114-7.
58. Zanotti-Fregonara P, Jan S, Taieb D, Cammilleri S, Trebossen R, Hindie E, et al. Absorbed 18F-FDG dose to the fetus during early pregnancy. *J Nucl Med*. 2010;51(5):803-5.
59. O'Connor SJ, Verma H, Grubnic S, Rayner CF. Chest radiographs in pregnancy. *BMJ*. 2009;339:b4057.
60. Connors JM. Challenging problems: coincident pregnancy, HIV infection, and older age. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:334-9.
61. Eyre TA, Lau IJ, Mackillop L, Collins GP. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Br J Haematol*. 2015;169(5):613-30.
62. Evens AM, Advani R, Press OW, Lossos IS, Vose JM, Hernandez-Ilizaliturri FJ, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4132-9.
63. Mazonakis M, Lyraraki E, Varveris C, Samara E, Zourari K, Damilakis J. Conceptus dose from involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma on a linear accelerator equipped with MLCs. *Strahlenther Onkol*. 2009;185(6):355-63.
64. Friedman E, Jones GW. Fetal outcome after maternal radiation treatment of supradiaphragmatic Hodgkin's disease. *CMAJ*. 1993;149(9):1281-3.
65. Boll B, Gorgen H. The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. *Br J Haematol*. 2019;184(1):82-92.
66. Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR. Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States. *Adv Hematol*. 2011;2011:725219.



67. Bjorkholm M, Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, Glimelius I, Dickman PW. Greater attention should be paid to developing therapies for elderly patients with Hodgkin lymphoma-A population-based study from Sweden. *Eur J Haematol*. 2018;101(1):106-14.
68. Deeken JF, Tjen ALA, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2012;55(9):1228-35.
69. Uldrick TS, Little RF. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus. *Blood*. 2015;125(8):1226-35; quiz 355.
70. Tan B, Ratner L. The use of new antiretroviral therapy in combination with chemotherapy. *Curr Opin Oncol*. 1997;9(5):455-64.
71. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, et al. Association of early HIV viremia with mortality after HIV-associated lymphoma. *AIDS*. 2013;27(15):2365-73.
72. Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, Fields P, Wilson A, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4111-6.
73. Hentrich M, Berger M, Wyen C, Siehl J, Rockstroh JK, Muller M, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4117-23.
74. Dryver ET, Jernstrom H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR. Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *Br J Cancer*. 2003;89(3):482-6.
75. Wongso D, Fuchs M, Plutschow A, Klimm B, Sasse S, Hertenstein B, et al. Treatment-related mortality in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2819-24.
76. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Manual de bases técnicas da oncologia - SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/manuais/manual-de-bases-tecnicas-da-oncologia-sia-sus>.



77. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em Adultos. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>.



APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A demanda por Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) de Linfoma de Hodgkin surgiu a partir da incorporação do brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin CD30+ refratário ou recidivado após transplante autólogo de células tronco, em março de 2013, sendo necessárias diretrizes para viabilização do acesso à tecnologia (38).

O desenvolvimento da DDT de Linfoma de Hodgkin teve início com reunião presencial para delimitação do escopo das diretrizes. Esta reunião foi composta por três membros do Comitê Gestor e por cinco membros do grupo elaborador, sendo dois especialistas hematologistas, dois metodologistas e a coordenadora administrativa do projeto PCDT no Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Todos os participantes externos ao Ministério da Saúde assinaram um formulário de Declaração de Conflitos de Interesse e confidencialidade.

Inicialmente, foram detalhadas e explicadas questões referentes ao desenvolvimento da DDT, sendo definida a macroestrutura do protocolo, embasado no disposto em Portaria N° 375, de 10 de novembro de 2009 (78) e nas Diretrizes de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde (79), sendo as seções do documento definidas.

Posteriormente, cada seção foi detalhada e discutida entre os participantes, com o objetivo de identificar tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Após a identificação de tecnologias já disponibilizadas no Sistema Único de Saúde, novas tecnologias puderam ser identificadas. Deste modo, as especialistas foram orientadas a elencar questões de pesquisa, que foram estruturadas segundo o acrônimo PICO (**Figura a**) para qualquer tecnologia não incorporada ao SUS ou em casos de dúvida clínica. Para o caso dos medicamentos, foram considerados apenas aqueles que tivessem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e indicação do uso em bula, além de constar na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Não houve restrição ao número de perguntas de pesquisa durante a condução desta reunião.



Figura a. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo pico.

P	<ul style="list-style-type: none">•População ou condição clínica
I	<ul style="list-style-type: none">•Intervenção, no caso de estudos experimentais•Fator de exposição, em caso de estudos observacionais•Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica
C	<ul style="list-style-type: none">•Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS
O	<ul style="list-style-type: none">•Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância

Estabeleceu-se que recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que envolvessem tecnologias já incorporadas ao SUS não teriam questões de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica já estabelecida, à exceção de casos de incertezas sobre o uso, casos de desuso ou possibilidade de desincorporação.

Caso fossem elencadas questões de pesquisa, acordou-se que a equipe de metodologistas envolvida no processo ficaria responsável pela busca, seleção e extração de dados provenientes da literatura, de acordo com padrões adequados para manter o rigor metodológico do processo. As evidências seriam avaliadas segundo metodologia GRADE, com avaliação do corpo de evidências para cada desfecho (80).

Para o desenvolvimento da presente DDT, não foram identificadas novas tecnologias que necessitassem ser avaliadas por meio de revisão sistemática. Deste modo, nenhuma pergunta PICO foi elencada para sua elaboração e uma única busca a respeito de diagnóstico, tratamento e recomendações relativas ao linfoma de Hodgkin (detalhada ao longo do anexo metodológico) foi feita para a escrita das diferentes seções das diretrizes.

A relatoria das seções foi distribuída entre os especialistas posteriormente à circulação da ata da reunião de escopo para que pudesse contemplar um dos especialistas hematologistas



que não pode estar presente na reunião de escopo. Como não foram elencadas questões de pesquisa, os especialistas foram orientados a proceder à escrita do texto baseados nas melhores e mais atuais evidências disponíveis acerca da doença, fazendo-se recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com as tecnologias já disponíveis no SUS com indicação para a condição. Também foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica e nos *guidelines* internacionais ou nas revisões sistemáticas construídos por meio de metodologia robusta.

Ao final, a escrita do texto da DDT contou com a participação de três especialistas hematologistas e de quatro metodologistas do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

A. Estratégia de Busca

Uma única busca foi realizada com o objetivo de localizar evidências disponíveis acerca do diagnóstico e tratamento do linfoma de Hodgkin. A busca foi realizada na base Epistemonikos e a estratégia pode ser vista no **Quadro a**, abaixo. Também foram utilizadas referências sugeridas pelos especialistas.

Quadro a. Estratégias de busca nas bases de dados.

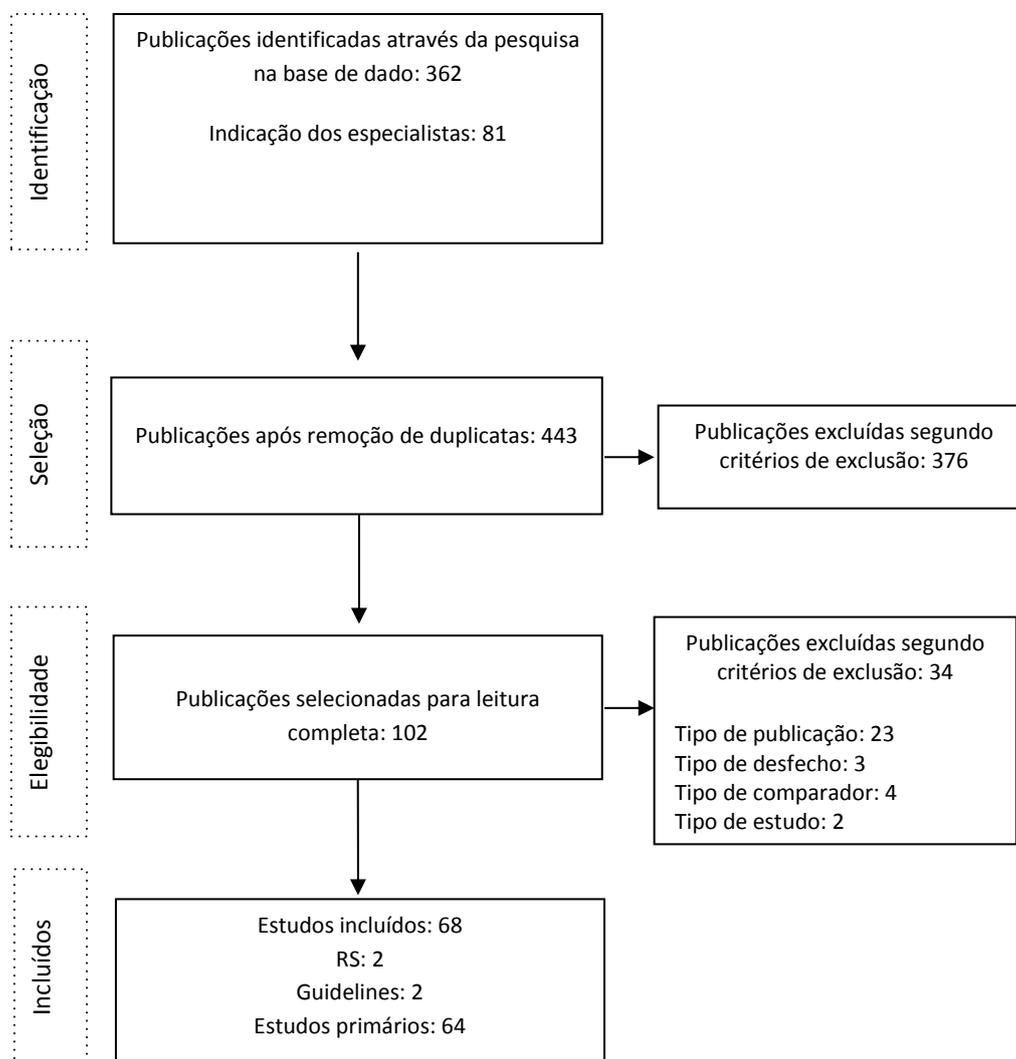
Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Epistemonikos	(title:(hodgkin lymphoma) OR abstract:(hodgkin lymphoma))	362

B. Seleção dos Estudos

Na seleção das evidências, foram priorizadas revisões sistemáticas e *guidelines* desenvolvidos por associações internacionais na área de oncologia. Caso houvesse mais de uma versão das publicações, considerou-se a versão mais atual e mais completa. Somadas a estas referências, foram incluídos os estudos indicados e utilizados pelos especialistas para a escrita do texto. O processo de seleção das evidências pode ser visto na **Figura b**.



Figura b. Fluxograma de seleção dos estudos.



Os estudos selecionados foram consultados como um todo para embasar a escrita do texto em suas diferentes seções. Deste modo, não foram extraídos dados específicos das publicações. No **Quadro b** constam os estudos utilizados para a escrita do texto.

Quadro b. Estudos selecionados para embasar a escrita da DDT.

Estudo	Referência
Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.	(9)



Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. <i>Cancer</i> . 1993;71(6):2062-71.	(10)
Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008.	(11)
Pappa VI, Hussain HK, Reznick RH, Whelan J, Norton AJ, Wilson AM, et al. Role of image-guided core-needle biopsy in the management of patients with lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> . 1996;14(9):2427-30.	(13)
Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2004;22(15):3046-52.	(14)
Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. <i>J Clin Oncol</i> . 2014;32(27):3048-58.	(16)
El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2012;30(36):4508-14.	(17)
Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. <i>Cancer Res</i> . 1971;31(11):1860-1.	(19)
Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. <i>Ann Oncol</i> . 2000;11 Suppl 1:81-5.	(20)
Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, Monconduit M, Thomas J, Burgers MJ, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. <i>J Clin Oncol</i> . 1993;11(11):2258-72.	(21)
National Comprehensive Cancer Network. Lymphomas: Hodgkin Lymphoma [Internet]. 2019 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf .	(22)
Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. <i>N Engl J Med</i> . 1998;339(21):1506-14.	(23)
Brockelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Hodgkin Lymphoma in Adults. <i>Dtsch Arztebl Int</i> . 2018;115(31-32):535-40.	(24)
von Tresckow B, Engert A. Refractory Hodgkin lymphoma. <i>Curr Opin Oncol</i> . 2013;25(5):463-9.	(25)



Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. <i>Ann Oncol.</i> 2002;13(10):1628-35.	(29)
Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, 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. <i>Blood.</i> 2001;97(3):616-23.	(30)
Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013(6):CD009411.	(31)
Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2012;30(18):2183-9.	(32)
Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, Berryman RB, Advani RH, Chen R, et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. <i>Blood.</i> 2012;120(3):560-8.	(34)
Aldin A, Umlauff L, Estcourt LJ, Collins G, Moons KG, Engert A, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2019;9:CD012643.	(35)
Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2015;16(3):284-92.	(36)
Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M, Ghez D, Dupuis J, Marcais A, et al. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. <i>Haematologica.</i> 2016;101(4):474-81.	(37)
Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a unique disease deserving unique management. <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program.</i> 2017;2017(1):324-8.	(39)
Eichenauer DA, Plutschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Boll B, Behringer K, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. <i>J Clin Oncol.</i> 2015;33(26):2857-62.	(40)
Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia - Linfoma difuso de grandes células B no adulto 2012 [Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/LinfomaDifuso_GrandesCelB.pdf .	(41)
Gospodarowicz MK, Meyer RM. The management of patients with limited-stage classical Hodgkin lymphoma. <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program.</i> 2006:253-8.	(42)



Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2007;25(23):3495-502.	(43)
Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2014;89(4):854-62.	(44)
Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. <i>N Engl J Med</i> . 2012;366(5):399-408.	(45)
Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2017;5:CD007941.	(46)
Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> . 2017;44(Suppl 1):97-110.	(47)
Borchmann S, Engert A, Boll B. Hodgkin lymphoma in elderly patients. <i>Curr Opin Oncol</i> . 2018;30(5):308-16.	(48)
Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. <i>N Engl J Med</i> . 2015;372(17):1598-607.	(49)
Aviles A, Delgado S. A prospective clinical trial comparing chemotherapy, radiotherapy and combined therapy in the treatment of early stage Hodgkin's disease with bulky disease. <i>Clin Lab Haematol</i> . 1998;20(2):95-9.	(50)
Bloomfield CD, Pajak TF, Glicksman AS, Gottlieb AJ, Coleman M, Nissen NI, et al. Chemotherapy and combined modality therapy for Hodgkin's disease: a progress report on Cancer and Leukemia Group B studies. <i>Cancer Treat Rep</i> . 1982;66(4):835-46.	(51)
Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. <i>N Engl J Med</i> . 1991;325(9):599-605.	(52)
Knobel H, Havard Loge J, Lund MB, Forfang K, Nome O, Kaasa S. Late medical complications and fatigue in Hodgkin's disease survivors. <i>J Clin Oncol</i> . 2001;19(13):3226-33.	(53)
Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, Koerner FC, Boivin JF, Willett CG. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. <i>Cancer</i> . 1997;79(6):1203-10.	(54)
Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> . 2016;128(12):1562-6.	(55)



Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. <i>Curr Hematol Malig Rep.</i> 2013;8(3):211-7.	(56)
Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. <i>Br J Cancer.</i> 1992;65(1):114-7.	(57)
Zanotti-Fregonara P, Jan S, Taieb D, Cammilleri S, Trebossen R, Hindie E, et al. Absorbed 18F-FDG dose to the fetus during early pregnancy. <i>J Nucl Med.</i> 2010;51(5):803-5.	(58)
O'Connor SJ, Verma H, Grubnic S, Rayner CF. Chest radiographs in pregnancy. <i>BMJ.</i> 2009;339:b4057 .	(59)
Connors JM. Challenging problems: coincident pregnancy, HIV infection, and older age. <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program.</i> 2008:334-9.	(60)
Eyre TA, Lau IJ, Mackillop L, Collins GP. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. <i>Br J Haematol.</i> 2015;169(5):613-30.	(61)
Evens AM, Advani R, Press OW, Lossos IS, Vose JM, Hernandez-Ilizaliturri FJ, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. <i>J Clin Oncol.</i> 2013;31(32):4132-9.	(62)
Mazonakis M, Lyraraki E, Varveris C, Samara E, Zourari K, Damilakis J. Conceptus dose from involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma on a linear accelerator equipped with MLCs. <i>Strahlenther Onkol.</i> 2009;185(6):355-63.	(63)
Friedman E, Jones GW. Fetal outcome after maternal radiation treatment of supradiaphragmatic Hodgkin's disease. <i>CMAJ.</i> 1993;149(9):1281-3.	(64)
Boll B, Gorgen H. The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. <i>Br J Haematol.</i> 2019;184(1):82-92.	(65)
Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR. Incidence patterns and outcomes for hodgkin lymphoma patients in the United States. <i>Adv Hematol.</i> 2011;2011:725219.	(66)
Bjorkholm M, Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, Glimelius I, Dickman PW. Greater attention should be paid to developing therapies for elderly patients with Hodgkin lymphoma-A population-based study from Sweden. <i>Eur J Haematol.</i> 2018;101(1):106-14.	(67)
Deeken JF, Tjen ALA, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. <i>Clin Infect Dis.</i> 2012;55(9):1228-35.	(68)
Uldrick TS, Little RF. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus. <i>Blood.</i> 2015;125(8):1226-35; quiz 355.	(69)
Tan B, Ratner L. The use of new antiretroviral therapy in combination with chemotherapy. <i>Curr Opin Oncol.</i> 1997;9(5):455-64.	(70)
Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, et al. Association of early HIV viremia with mortality after HIV-associated lymphoma. <i>AIDS.</i> 2013;27(15):2365-73.	(71)



Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, Fields P, Wilson A, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. J Clin Oncol. 2012;30(33):4111-6.	(73)
Hentrich M, Berger M, Wyen C, Siehl J, Rockstroh JK, Muller M, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2012;30(33):4117-23.	(74)
Dryver ET, Jernstrom H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR. Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. Br J Cancer. 2003;89(3):482-6.	(75)
Wongso D, Fuchs M, Plutschow A, Klimm B, Sasse S, Hertenstein B, et al. Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the german hodgkin study group. J Clin Oncol. 2013;31(22):2819-24.	(76)
Brasil. Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação AeCCGdSdI. Manual de bases técnicas da oncologia - SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais 2013 [Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual_oncologia_14edicao.pdf .	(77)

REFERÊNCIAS

1. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. Chapter 102: Hodgkin's lymphoma: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
2. Cokkinides V, Albano J, Samuels A, Ward M, Thum J. American cancer society: Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society. 2019.
3. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA; 2017.
4. Laurent C, Do C, Gourraud PA, de Paiva GR, Valmary S, Brousset P. Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. Medicine (Baltimore). 2015;94(25):e987.
5. Araujo I, Bittencourt AL, Barbosa HS, Netto EM, Mendonca N, Foss HD, et al. The high frequency of EBV infection in pediatric Hodgkin lymphoma is related to the classical type in Bahia, Brazil. Virchows Arch. 2006;449(3):315-9.



6. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29.
7. Spinner MA, Advani RH, Connors JM, Azzi J, Diefenbach C. New Treatment Algorithms in Hodgkin Lymphoma: Too Much or Too Little? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:626-36.
8. Sabattini E, Bacci F, Sagramoso C, Pileri SA. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica*. 2010;102(3):83-7.
9. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
10. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer*. 1993;71(6):2062-71.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008.
12. Alguirre PC MB. Skin Biopsy Techniques for the Internist. *J Gen Intern Med*. 1998;13(1):46-54.
13. Pappa VI, Hussain HK, Reznick RH, Whelan J, Norton AJ, Wilson AM, et al. Role of image-guided core-needle biopsy in the management of patients with lymphoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(9):2427-30.
14. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3046-52.
15. BRASIL. PET-CT no Estadiamento e Avaliação da Resposta ao Tratamento dos Linfomas. In: Saúde Md, editor. Brasília 2014.
16. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048-58.
17. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4508-14.



18. BRASIL. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. In: Saúde Md, editor. 2ª Ed. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
19. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860-1.
20. Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 2000;11 Suppl 1:81-5.
21. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, Monconduit M, Thomas J, Burgers MJ, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1993;11(11):2258-72.
22. National Comprehensive Cancer Network. Lymphomas: Hodgkin Lymphoma [Internet]. 2019 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.
23. 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(21):1506-14.
24. Brockelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Hodgkin Lymphoma in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(31-32):535-40.
25. von Tresckow B, Engert A. Refractory Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2013;25(5):463-9.
26. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer.* 1975;36(1):252-9.
27. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2386-95.
28. Loeffler M, Hasenclever D, Diehl V. Model based development of the BEACOPP regimen for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 1998;9 Suppl 5:S73-8.
29. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002;13(10):1628-35.



30. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, 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(3):616-23.
31. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD009411.
32. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, 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(18):2183-9.
33. TAKEDA PHARMA LTDA: ADCETRIS. Nova indicação de Adcetris (brentuximabe vedotina) [Available from: http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=adcetris-brentuximabe-vedotina-nova-indicacao&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=5555907&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content].
34. Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, Berryman RB, Advani RH, Chen R, et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(3):560-8.
35. Aldin A, Umlauff L, Estcourt LJ, Collins G, Moons KG, Engert A, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9:CD012643.
36. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):284-92.
37. Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M, Ghez D, Dupuis J, Marcais A, et al. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. *Haematologica*. 2016;101(4):474-81.
38. BRASIL. PORTARIA Nº 12, DE 11 DE MARÇO DE 2019. Torna pública a decisão de incorporar o brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de célulastronco hematopoéticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. In: Saúde Md, editor. 2019.



39. Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a unique disease deserving unique management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):324-8.
40. Eichenauer DA, Plutschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Boll B, Behringer K, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2857-62.
41. BRASIL. PORTARIA Nº 956, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B. In: Saúde Md, editor. 2014.
42. Gospodarowicz MK, Meyer RM. The management of patients with limited-stage classical Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:253-8.
43. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3495-502.
44. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(4):854-62.
45. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366(5):399-408.
46. Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. 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.
47. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(Suppl 1):97-110.
48. Borchmann S, Engert A, Boll B. Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(5):308-16.
49. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1598-607.
50. Aviles A, Delgado S. A prospective clinical trial comparing chemotherapy, radiotherapy and combined therapy in the treatment of early stage Hodgkin's disease with bulky disease. *Clin Lab Haematol*. 1998;20(2):95-9.



51. Bloomfield CD, Pajak TF, Glicksman AS, Gottlieb AJ, Coleman M, Nissen NI, et al. Chemotherapy and combined modality therapy for Hodgkin's disease: a progress report on Cancer and Leukemia Group B studies. *Cancer Treat Rep.* 1982;66(4):835-46.
52. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1991;325(9):599-605.
53. Knobel H, Havard Loge J, Lund MB, Forfang K, Nome O, Kaasa S. Late medical complications and fatigue in Hodgkin's disease survivors. *J Clin Oncol.* 2001;19(13):3226-33.
54. Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, Koerner FC, Boivin JF, Willett CG. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer.* 1997;79(6):1203-10.
55. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016;128(12):1562-6.
56. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013;8(3):211-7.
57. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer.* 1992;65(1):114-7.
58. Zanotti-Fregonara P, Jan S, Taieb D, Cammilleri S, Trebossen R, Hindie E, et al. Absorbed 18F-FDG dose to the fetus during early pregnancy. *J Nucl Med.* 2010;51(5):803-5.
59. O'Connor SJ, Verma H, Grubnic S, Rayner CF. Chest radiographs in pregnancy. *BMJ.* 2009;339:b4057.
60. Connors JM. Challenging problems: coincident pregnancy, HIV infection, and older age. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:334-9.
61. Eyre TA, Lau IJ, Mackillop L, Collins GP. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Br J Haematol.* 2015;169(5):613-30.
62. Evens AM, Advani R, Press OW, Lossos IS, Vose JM, Hernandez-Ilizaliturri FJ, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4132-9.
63. Mazonakis M, Lyraraki E, Varveris C, Samara E, Zourari K, Damilakis J. Conceptus dose from involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma on a linear accelerator equipped with MLCs. *Strahlenther Onkol.* 2009;185(6):355-63.



64. Friedman E, Jones GW. Fetal outcome after maternal radiation treatment of supradiaphragmatic Hodgkin's disease. *CMAJ*. 1993;149(9):1281-3.
65. Boll B, Gorgen H. The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. *Br J Haematol*. 2019;184(1):82-92.
66. Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR. Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States. *Adv Hematol*. 2011;2011:725219.
67. Bjorkholm M, Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, Glimelius I, Dickman PW. Greater attention should be paid to developing therapies for elderly patients with Hodgkin lymphoma-A population-based study from Sweden. *Eur J Haematol*. 2018;101(1):106-14.
68. Deeken JF, Tjen ALA, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2012;55(9):1228-35.
69. Uldrick TS, Little RF. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus. *Blood*. 2015;125(8):1226-35; quiz 355.
70. Tan B, Ratner L. The use of new antiretroviral therapy in combination with chemotherapy. *Curr Opin Oncol*. 1997;9(5):455-64.
71. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, et al. Association of early HIV viremia with mortality after HIV-associated lymphoma. *AIDS*. 2013;27(15):2365-73.
72. BRASIL. Ministério da Saúde. In: Saúde SdVà, editor. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017.
73. Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, Fields P, Wilson A, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4111-6.
74. Hentrich M, Berger M, Wyen C, Siehl J, Rockstroh JK, Muller M, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4117-23.
75. Dryver ET, Jernstrom H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR. Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *Br J Cancer*. 2003;89(3):482-6.
76. Wongso D, Fuchs M, Plutschow A, Klimm B, Sasse S, Hertenstein B, et al. Treatment-related mortality in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2819-24.



77. Brasil. Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação AeCCGdSdl. Manual de bases técnicas da oncologia - SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais 2013 [Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual_oncologia_14edicao.pdf].
78. BRASIL. PORTARIA Nº 375, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2009. In: Saúde Md, editor. Brasília2009.
79. BRASIL. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. In: Saúde Md, editor. Brasília2016.
80. Guyatt GH OA, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7560):924.