



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia

YVE CARDOSO DE OLIVEIRA

ASSOCIAÇÃO ENTRE LINFOMA DE HODGKIN E
LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICO, SOE – RELATO DE CASO

Rio de Janeiro

2023

YVE CARDOSO DE OLIVEIRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE LINFOMA DE HODGKIN E
LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICO, SOE – RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Hematologia e Hemoterapia

Orientador: Alexandre Gustavo Apa

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2023

O48a Oliveira, Yve Cardoso de
Associação entre Linfoma de Hodgkin e Linfoma de células T periférico, SOE. / Yve Cardoso de Oliveira. – Rio de Janeiro, 2023.
18 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia) – Instituto Nacional de Câncer, 2023.

Orientador: Dr. Alexandre Gustavo Apa
Revisora: Dra. Shirley Burburan

1. Neoplasias Hematológicas Positiva. 2. Doença de Hodgkin. 3. Linfoma de Células T Periférico. 4. Células de Reed-Sternberg; Linfoma. I. Apa, Alexandre Gustavo (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616. 994 19

Catálogo na fonte
Núcleo de Sistema Integrado de Bibliotecas / INCA
Kátia Simões CRB7/5952

YVE CARDOSO DE OLIVEIRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE LINFOMA DE HODGKIN E
LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICO, SOE – RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer
como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica
em Hematologia e Hemoterapia

Aprovado em 27 de fevereiro de 2023.

Banca examinadora:

Alexandre Gustavo Apa (Orientador)

Yung Bruno de Mello Gonzaga (Avaliador)

Rio de Janeiro

2023

AGRADECIMENTOS

Todos os clichês a parte, mas não teria como iniciar um agradecimento sem agradecer a Deus e Maria que sempre iluminaram meus caminhos e foram meus condutores durante esta jornada; que agora eu possa servir como seu instrumento e usar o que aprendi para amenizar a dor e sofrimento de vossos filhos.

À minha mãe, Sildésia, ao meu Pai, Carlos Eduardo, e ao meu irmão, Pedro, obrigada por serem minha base e por sempre cuidarem de mim, nunca me deixando fraquejar em meus objetivos.

Ao meu noivo Tito, obrigada por me acompanhar durante esses 10 anos (6 anos de faculdade, 2 anos de Clínica Médica e 2 anos de Hematologia) abraçando os meus sonhos e fazendo deles os nossos sonhos, por vibrar comigo em cada conquista e por, principalmente, sempre me alertar que a nossa profissão é só uma pequena parte da nossa vida, e que temos uma vida muito linda para se viver e ser vivida. Obrigada por ser minha fonte de força e alegria.

À Renata Binatto e à Dra Eliana Abdelhay, meu muito obrigada, vocês foram o pontapé inicial de toda essa história. Antes de entrar na Medicina, eu já queria ser hematologista. Mesmo sabendo muito pouco o real significado dessa especialidade e o que me esperava na longa jornada até a conquista do título, eu sempre tive um olhar muito curioso quando a palavra “leucemia” estava presente em algum assunto. Então, nesse momento de conclusão desse ciclo, não posso deixar de agradecer a quem, lá no início, me mostrou o “mundo” das leucemias e despertou a minha curiosidade sobre esse tema tão rico.

Aos meus amigos e à minha família, obrigada por sempre entenderem as minhas ausências em encontros e aniversários por conta dos intermináveis plantões e incontáveis visitas. Obrigada por fazerem que cada momento junto valesse por dois, sempre me mostrando que eu teria vocês para me apoiar.

Entre meus amigos e família, gostaria de agradecer especialmente à Daniela Passos e Emanuelle Cardoso, que no meu primeiro dia na Residência de Hematologia, quando eu pensei em desistir, não deixaram eu abaixar a cabeça, acreditaram mais em mim do que eu mesma estava acreditando e me deram força para voltar ao hospital no dia seguinte com “sangue nos olhos” para enfrentar estes longos e loucos 2 anos.

RESUMO

DE OLIVEIRA, Yve Cardoso. **Associação entre Linfoma de Hodgkin e Linfoma de Células T periférico, SOE – Relato de Caso.** Trabalho de Conclusão de Curso. Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia) — Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2023.

Os Linfomas de Hodgkin (LH) são neoplasias linfoides nas quais células malignas estão envoltas por uma população heterogênea de células inflamatórias não neoplásicas. O LH é uma doença principalmente nodal, com envolvimento frequente mediastinal, mas pode ter extensão para outros órgãos e tecidos. Pacientes com LH têm um risco aumentado de desenvolver tumores sólidos e malignidades hematológicas quando comparados com a população geral, o que tem um impacto significativo na sobrevida. Neste trabalho, relata-se o caso de uma paciente feminina, 51 anos que, em outubro de 2021, foi diagnosticada com Linfoma de Hodgkin clássico, esclerose nodular. A paciente realizou 6 ciclos do tratamento quimioterápico padrão com ABVD, em que o PET após o tratamento demonstrou resposta parcial. Em abril de 2022, a mesma apresentou evidências de progressão de doença, e uma nova biópsia agora demonstrava o diagnóstico de Linfoma de células T periférico, SOE (PTCL, SOE). Tanto PTCL, SOE, quanto o LH podem conter células semelhantes às células de HRS associadas a um fundo inflamatório. Raramente, PTCL, SOE pode expressar CD30 e raramente é positivo para CD15, o que são marcadores tipicamente positivos nos LH. No entanto, PTCL, SOE é diferenciado de LH pela ausência de PAX5, um fator específico de células B observado na maioria dos casos de LH, e pela expressão de receptores de células T alfa/beta e outros marcadores de células T. O subtipo histológico de cLH e os efeitos imunossupressores do cLH podem influenciar o risco do desenvolvimento de um Linfoma não Hodgkin (LNH). Sendo assim, o microambiente inflamatório constante e uma resposta imunossupressora ocasionada pelo tratamento quimioterápico podem ter sido as causas para a associação vista no caso de Linfoma de Hodgkin e Linfoma de células T periféricas, SOE.

Palavras-chave: células de reed-sternberg; linfoma de Hodgkin; linfoma de células T periférico; neoplasias hematológicas.

ABSTRACT

DE OLIVEIRA, Yve Cardoso. **Association between Hodgkin's Lymphoma and Peripheral T-Cell Lymphoma, NOS – Case Report.** Final Paper (Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia) — Brazilian Cancer Institute, Rio de Janeiro, 2023.

Hodgkin's Lymphomas (HL) are lymphoid neoplasms in which malignant cells are surrounded by a heterogeneous population of non-neoplastic inflammatory cells. HL is mainly a nodal disease, with frequent mediastinal involvement, but it can extend to other organs and tissues. Patients with HL have an increased risk of developing solid tumors and hematological malignancies when compared to the general population, which has a significant impact on survival. In this work, we report the case of a 51-year-old female patient, who, in October 2021, was diagnosed with classic Hodgkin's Lymphoma, nodular sclerosis. She went through 6 cycles of standard chemotherapy treatment, performed with ABVD, in which the PET after treatment showed partial response. In April 2022, she presented symptoms that the disease was spreading, and a new biopsy was performed, which now showed the diagnosis of Peripheral T-cell Lymphoma, NOS (PTCL, NOS). Both PTCL, NOS and LH may contain HRS-like cells associated with an inflammatory background. Rarely, PTCL, NOS can express CD30 and is rarely positive for CD15, which are typically positive pointers on LH. However, PTCL, NOS is differentiated from HL by the absence of PAX5, a B-cell specific factor seen in most cases of HL, and by the expression of alpha/beta T cell receptors and other T cell markers. The histological subtype of cLH and the immunosuppressive effects of cLH may influence the risk of developing a Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). Therefore, the constant inflammatory microenvironment and an immunosuppressive response caused by the chemotherapy treatment may have been the causes for the association seen in the case of Hodgkin's Lymphoma and Peripheral T-cell Lymphoma, NOS.

Keywords: reed-sternberg cells; lymphoma; hematological neoplasms; Hodgkin's disease; peripheral T-cell lymphoma;

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1	LINFOMA DE HODGKIN	2
2.2	LINFOMA NÃO HODGKIN	3
2.3	LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICO	4
2.3.1	<i>LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICO, SOE</i>	4
3	RELATO DE CASO	6
4	DISCUSSÃO	7
5	CONCLUSÃO	8
	REFERÊNCIAS	9

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, os linfomas são a oitava causa mais comum de câncer, com incidência em torno de 6 pessoas a cada 100 mil habitantes, havendo leve predominância de homens em relação à incidência nas mulheres. O risco de óbito por linfoma é de cerca de 2 para cada 100 mil pessoas (1,95/100.000 para mulheres e 2,47/100.000 para homens) (MS, 2022).

Os linfomas são um grupo de doenças causadas por linfócitos malignos que se acumulam nos linfonodos e órgãos linfoides e produzem quadro clínico característico de linfonodopatias, podendo também invadir o sangue ("fase leucêmica") ou infiltrar órgãos fora do tecido linfoide (HOFFBRAND & MOSS, 2013).

Existem mais de 40 subtipos de linfomas. Inicialmente dividimos em dois grandes grupos: os Linfomas de Hodgkin (LH) e os Linfomas não-Hodgkin (LNH) (MS, 2022). A Organização Mundial de Saúde (OMS) divide os LH em: LH clássico (LHc) e LH de predomínio linfocítico-nodular (LHPLN). Já os LNH foram agrupados segundo a OMS conforme a célula linfocítica, do tipo B ou T, e de acordo com o prognóstico em: indolentes, agressivos e muito agressivos.

O LH e o LNH têm sido tradicionalmente considerados como duas entidades distintas. No entanto, existem raros relatos de pacientes que, ao longo do tempo, desenvolvem ambos. É questionado se a origem das duas doenças é do mesmo clone celular (HERBERTSON & HANCOCK, 2005). Quando a combinação entre os linfomas aparece, pode ser vista no mesmo órgão (linfomas compostos) ou em locais separados, simultaneamente ou em sequência (YEHUDA, *et al.*, 2012).

O presente trabalho pretende, através da apresentação de um caso clínico de uma paciente com diagnóstico de associação entre dois Linfomas distintos, mostrar que sempre que houver a suspeita de progressão/recidiva de doença é necessário a confirmação diagnóstica para ser tomada a melhor decisão quanto abordagem terapêutica e avaliação prognóstica. Para tal, desenvolvemos um Relato de Caso com revisão do prontuário e uma revisão da literatura, com o objetivo de entender melhor a fisiopatologia da associação entre duas patologias hematológicas e seu impacto prognóstico.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LINFOMA DE HODGKIN

O LH, anteriormente chamado de Doença de Hodgkin, é uma malignidade hematológica na qual células displásicas mononucleares e multinucleadas estão rodeadas por células maduras, não neoplásicas, inflamatórias e fibrose (HERBERTSON & HANCOCK, 2005).

Existem duas categorias principais de LH: O LHc que é responsável por aproximadamente 90 a 95% dos casos e o LHPLN que responde pelo restante (HERBERTSON & HANCOCK, 2005).

O LHc geralmente se apresenta com adenopatia periférica indolor em uma ou duas áreas e pode estar associado a adenopatia mediastinal, envolvimento esplênico, envolvimento abdominal e a sintomas B (febre, sudorese noturna, perda de peso). Existem quatro categorias de LHc: Esclerose nodular (LHc EN), Rico em linfócitos (LHc RL), Celularidade mista (LHc CM) e Depleção de linfócitos (LHc DL) (HERBERTSON & HANCOCK, 2005).

As células malignas do LHc são chamadas de células de Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) e representam apenas uma pequena fração do infiltrado celular (estimado em 0,1 a 10 por cento) (HERBERTSON & HANCOCK, 2005). As células HRS são derivadas de linfócitos B do centro germinativo (GC) que se transformaram durante a maturação, tendo perdido a capacidade de expressar imunoglobulinas e fatores de transcrição que definem as células B normais. HRS não corresponde a nenhum estágio identificado de desenvolvimento normal de células B (HANSMANN, *et al*, 2013).

A aparência microscópica característica das células HRS é uma morfologia binucleada com grandes nucléolos semelhantes a inclusões que se assemelham a olhos de coruja; variantes de células HRS em LHc podem ser mononucleares ou multinucleares (HANSMANN, *et al.*, 2013).

O infiltrado celular na LHc consiste em uma mistura heterogênea de células inflamatórias não malignas, que inclui linfócitos, macrófagos, eosinófilos, neutrófilos, plasmócitos e mastócitos. As células inflamatórias são atraídas através da sinalização das células HRS malignas (HANSMANN, *et al.*, 2013). Por sua vez, as células inflamatórias suportam o crescimento das células malignas e induzem reações

estromais variáveis (por exemplo, ativação de fibroblastos e deposição de colágeno). Dessa forma, as células imunes do hospedeiro não conseguem eliminar as células malignas devido a fatores imunossupressores presentes no microambiente tumoral (HANSMANN, *et al.*, 2013).

Seu imunofenótipo característico distingue as células HRS dos linfócitos B normais e de outros tipos de linfoma. As células HRS normalmente expressam CD30 e CD15, e não possuem CD45. As células HRS geralmente expressam baixos níveis de PAX5, um fator de transcrição restrito às células B. As colorações imuno-histoquímicas para a maioria dos outros marcadores de células B (ex: CD 20, BCL6) e antígenos de células T são geralmente negativas (WHO, 2017).

A prevalência de infecções por EBV varia com o subtipo histológico de LH e as características do paciente. O EBV parece contribuir para a patogênese do LHc, substituindo uma ou mais das alterações genéticas necessárias para o seu desenvolvimento (BRÄUNINGER, *et al.*, 2007).

A infecção por EBV nas células HRS é latente e o genoma viral é transportado como um epissomo (uma configuração circular fisicamente separada do DNA cromossômico). A configuração dos epissomas é idêntica em cada célula HRS de um tumor, e a natureza clonal do EBV no LH indica que a infecção viral precedeu a transformação celular e a expansão clonal (BRÄUNINGER, *et al.*, 2007). Células tumorais infectadas por EBV expressam um subconjunto de genes de EBV, alguns dos quais são suspeitos de contribuir para sinalização aberrante, supressão de apoptose e evasão imune por células HRS (BRÄUNINGER, *et al.*, 2007).

2.2 LINFOMA NÃO HODGKIN

Os LNH compreendem um grupo diverso de malignidades hematológicas que são derivados de progenitores de células B, progenitores de células T, células B maduras, células T maduras e, raramente, células natural killer. O LNH é visto em pacientes de todas as idades, raças e status socioeconômico. A apresentação clínica do LNH varia com o subtipo histológico e os locais de envolvimento (HOFFMAN, *et al.*, 2015).

Os linfomas agressivos ou altamente agressivos comumente se apresentam de forma subaguda ou aguda com uma massa de crescimento rápido, sintomas B e/ou síndrome de lise tumoral estão associados. São exemplos de LNH agressivo:

linfoma difuso de grandes células B, linfoma de Burkitt, leucemia/linfoma linfoblástico precursor B e T, leucemia/linfoma de células T do adulto e alguns outros linfomas de células T periféricas (HOFFMAN, *et al.*, 2015).

Os linfomas indolentes costumam ser insidiosos, apresentando-se com linfadenopatia de crescimento lento ao longo de meses ou anos, hepatomegalia, esplenomegalia e/ou citopenias. São exemplos de LNH indolente: linfoma folicular, leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de células pequenas e linfoma da zona marginal esplênico (HOFFMAN, *et al.*, 2015).

2.3 LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICO

Os linfomas de células T periférico (LCTP) são um grupo heterogêneo de neoplasias geralmente agressivas que constituem menos de 15% de todos os linfomas não-Hodgkin em adultos (WHO, 2017). São representantes desse grupo: Linfoma de células T periférico, sem outra especificação, Linfoma anaplásico de células grandes, Linfoma de células T angioimunoblástico, Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal, Linfoma subcutâneo de células T paniculitesímile, Linfoma de células T associado a enteropatia, Linfoma hepatoesplênico de células T (WHO, 2017).

O linfoma de células T periféricas, sem outra especificação (LCTP, SOE) é um grupo heterogêneo de linfomas de células T predominantemente nodais derivados de vários tipos de células T maduras. Embora uma variedade de subtipos morfológicos tenha sido descrita, nenhuma característica imunofenotípica, genética ou clínica consistente foi associada a uma grande fração do LCTP (HOFFBRAND & MOSS, 2013).

2.3.1 LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICO, SOE

O LCTP, SOE é o subtipo mais comum de LCTP nos países ocidentais, representando aproximadamente 30% dos LCTP e aproximadamente 4% dos LNH em geral. A maioria dos pacientes são adultos com idade mediana no momento do diagnóstico de 60 anos. O diagnóstico é mais comum em homens do que em mulheres em uma proporção de aproximadamente 2:1 (FLOWERS, *et al.*, 2008).

A maioria dos pacientes com LCTP, SOE apresenta linfadenopatia generalizada com ou sem doença extranodal, sendo a pele e o trato gastrointestinal

os locais extranodais mais envolvidos. A medula óssea está envolvida em 20% dos casos e muitos demonstraram infiltração do fígado e/ou baço (HOFFBRAND & MOSS, 2013). Embora possam ser observadas células da doença circulantes, apresentações leucêmicas são raras. Sintomas sistêmicos B estão presentes em aproximadamente 35% dos pacientes (WEISENBURGER, *et al.*, 2011).

Os gânglios linfáticos geralmente demonstram apagamento da arquitetura normal por lâminas de células linfoides atípicas em um padrão paracortical ou difuso. As células tumorais não têm características morfológicas marcantes e normalmente são compostas por misturas variáveis de células atípicas pequenas, intermediárias e grandes (FELLER, *et al.*, 1987). Tipicamente, há um número variável de eosinófilos misturados, células plasmáticas, células B em repouso ou ativadas e macrófagos ativados (FELLER, *et al.*, 1987).

Não há imunofenótipo característico para LCTP, SOE, estando os antígenos associados às células T expressos de forma variável (CD3+/-, CD2+/-, CD5+/-, CD7-/+). Esses tumores são geralmente negativos para antígenos associados a células B, mas tumores raros podem expressar CD20, às vezes levando à confusão diagnóstica (BYRNE, *et al.*, 1986). Na maioria dos casos, um ou mais antígenos de células T "maduros" são perdidos, como CD5 ou CD7. A expressão de CD4 e CD8 é variável. A maioria dos tumores expressa apenas CD4, mas alguns tumores podem ser CD4-/CD8-, CD4-/CD8+ ou CD4+/CD8+. A maioria dos casos expressa receptores de células T alfa/beta (TCR beta positivo), enquanto uma minoria expressa receptores de células T gama/delta (TCR delta positivo) (BYRNE, *et al.*, 1986).

Embora aproximadamente 90% dos LCTP demonstrem anormalidades citogenéticas, nenhuma é específica para LCTP, SOE. As translocações cromossômicas mais comuns são t(7;14), t(11;14), inv(14) e t(14;14) (ASTER, *et al.*, 2021).

Também foram descritos dois subgrupos de LCTP, SOE, com perfis de expressão gênica distintos conduzidos pelos fatores de transcrição TBX-21 ou GATA-3, que normalmente desempenham um papel na diferenciação de células T CD4+ em células auxiliares TH1 e TH2, respectivamente (ASTER, *et al.*, 2021).

3 RELATO DE CASO

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA sob o parecer CAEE 68707123.1.0000.5274.

MMB, feminina, 51 anos, com quadro de colúria, acolia, icterícia, dor epigástrica e perda ponderal de 35 kg em 3 meses associado a linfonodomegalias pétreas e aderidas em cadeia supraclaviculares bilaterais e massa de aproximadamente 7cm indo de hipocôndrio direito a epigástrio. PET-CT de 27/10/2021 demonstrava captação em linfonodos e linfonodomegalia cervicais, supraclaviculares, mediastinal, hilares, pericelíacos, periesplênicos, retroperitoneais, hilo hepático, periportal e áreas focais em parênquima hepático. Biópsia de linfonodo supraclavicular demonstrou através de estudo histopatológico se tratar de Linfoma de Hodgkin clássico, esclerose nodular (CD30+, PAX5(fraco), CD15+; CD20- e CD3-). Realizou 6 ciclos de quimioterapia padrão com esquema ABVD (Doxirrubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina) apresentando PET-CT pós tratamento, de 13/04/2022, com resposta parcial. Dois meses após, paciente apresenta sinais de progressão de doença sendo realizado PET-CT, em 05/07/2022, que evidenciou surgimento de hipermetabolismo em múltiplas novas lesões hipodensas esparsas no parênquima hepático. Realizada biópsia por trucut hepática que demonstrava através de estudo histopatológico se tratar de Linfoma de células T periféricas, SOE (CD3+, CD56+; CD20-, CD30-, PAX5-, ALK-, CD15-). Decidido, então, por início de protocolo de resgate com GDP (Gencitabina, Cisplatina, Dexametasona). Realizou 6 ciclos, com último em janeiro de 2023, apresentando boa resposta. Até a última avaliação clínica, em 08/02/2023, apresentava-se sem sinais de doença ativa aguardando realização de PET-CT pós tratamento.

4 DISCUSSÃO

Tanto o LCTP, SOE quanto LH podem conter células semelhantes às células de Reed-Sternberg associadas a um fundo inflamatório. Raramente, LCTP, SOE pode expressar CD30 e raramente é positivo para CD15, marcadores que são tipicamente positivos nos LH. No entanto, LCTP, SOE se difere do LH pela ausência de PAX5, um fator específico de células B observado na maioria dos casos de LH, e pela expressão de receptores de células T alfa/beta (TCR beta positivo) e outros marcadores de células T (KOCHER, *et al.*, 2001).

O desenvolvimento do segundo Linfoma pode estar relacionado em parte ao diagnóstico do próprio LH, e não ao seu tratamento. Em particular, o subtipo histológico de LHc e os efeitos imunossupressores do LHc podem influenciar o risco de desenvolvimento de um LNH (THE AMERICAN CANCER SOCIETY MEDICAL AND EDITORIAL CONTENT TEAM, 2020).

Sendo assim, o microambiente inflamatório constante e uma resposta imunossupressora ocasionada pelo tratamento quimioterápico podem ter sido as causas para a associação vista no caso de Linfoma de Hodgkin e Linfoma de células T periféricas, SOE.

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho, descrevemos um caso clínico de apresentação e comportamento incomum, onde uma paciente de idade mediana desenvolve um LH, entra em remissão parcial após tratamento de primeira linha e evolui, três meses depois, com o diagnóstico de LCTP, SOE, cuja prevalência é bastante baixa. Os sinais de progressão de doença nessa paciente poderiam ter sido interpretados como uma recidiva do LH, o que é relativamente comum no curso desta doença, caso não tivesse sido realizada uma nova biópsia com estudo histopatológico e imunohistoquímico. Este último exame permitiu não só o diagnóstico de um novo linfoma, como o estabelecimento do tratamento adequado para o novo tipo específico, obtendo uma satisfatória resposta terapêutica.

Dessa maneira, ao estudar o caso conseguimos revisar conceitos importantes sobre os diferentes tipos de linfoma, sua patogênese e como o microambiente e estímulos externos podendo se associar para o desenvolvimento das doenças hematológicas.

REFERÊNCIAS

ASTER, JON C. *et al.* **Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified.** UpToDate, 2021, https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-peripheral-t-cell-lymphoma-not-otherwise-specified?search=Linfoma%20t%20periferi%20o%20,%20SOE&source=search_res ult&selectedTitle=1~150&usage_type=default&displa. Acesso em 13 janeiro 2023

BRÄUNINGER, ANDREAS. *et al.* **The aberrant coexpression of several receptor tyrosine kinases is largely restricted to EBV-negative cases of classical Hodgkin's lymphoma.** PubMed, 1 June 2007, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17330841/>. Acesso em 13 de janeiro de 2023

BYRNE, GE. *et al.* **The phenotypic diversity of peripheral T-cell lymphomas: the Southeastern Cancer Study Group experience.** PubMed, 1986, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3011639/>. Acesso em 01 de fevereiro de 2023.

DOGAN, AHMET. *et al.* **Bone marrow histopathology in peripheral T-cell lymphomas.** PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15461619/>. Acesso em 15 de janeiro de 2023.

FELLER, AC. *et al.* **Histopathology and immunohistochemistry of peripheral T cell lymphomas: a proposal for their classification.** PubMed, 1987, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3312308/>. Acesso em 12 de fevereiro de 2023.

FLOWERS, CHRISTOPHER R. *et al.* **Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States.** PubMed, 2008, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19021052/>. Acesso em 16 de fevereiro de 2023.

HANSMANN, MARTIN-LEO. *et al.* **Incomplete cytokinesis and re-fusion of small mononucleated Hodgkin cells lead to giant multinucleated Reed-Sternberg cells.** PubMed, 17 December 2013, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24302766/>. Acesso em 25 de fevereiro de 2023

HERBERTSON, R., B. W. HANCOCK. **Hodgkin Lymphoma in adolescents.** PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15951118/>. Acesso em 20 de janeiro de 2023.

HOFFBRAND, VICTOR A., PAULA A. H. MOSS. **Fundamentos em Hematologia.** 6ª ed., Artmed, 2013.

HOFFMAN, R. *et al.* **Hematology Basic Principles And Practice.** 7th ed., vol. 1, Elsevier, 2015.

KOCHER, O. *et al.* **Hodgkin's lymphoma of T-cell type: clonal association with a CD30+ cutaneous lymphoma.** PubMed, 2001, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11727269/>. Acesso em 17 de setembro 2022.

RIBEIRO, KAROL. **Ministério da Saúde reforça conscientização e combate ao linfoma — Ministério da Saúde**. Portal Gov.br, 25 August 2022, <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/agosto/ministerio-da-saude-reforca-conscientizacao-e-combate-ao-lymfoma>. Acesso em 12 de dezembro de 2022.

SWERDLOW, STEVE H. *et al.* **World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. Revised 4th ed., International Agency for Research on Cancer Lyon, 2017.

THE AMERICAN CANCER SOCIETY MEDICAL AND EDITORIAL CONTENT TEAM. **Second Cancers After Hodgkin Lymphoma**. American Cancer Society, 9 June 2020, <https://www.cancer.org/cancer/hodgkin-lymphoma/after-treatment/second-cancers.html>. Acesso em 17 de setembro de 2022.

VOSE, JULIE. *et al.* **International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes**. PubMed, 1 September 2008, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18626005/>. Acesso em 10 de novembro de 2022.

WEISENBURGER, DENNIS D. *et al.* **Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project**. PubMed, 24 March 2011, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21270441/>. Acesso em 10 de novembro de 2022.

YEHUDA, DINA BEN. *et al.* **Separate diagnoses of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma in an individual patient might not signify a common clonal origin**. PubMed, 2012, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22659385/>. Acesso em 25 de fevereiro de 2023.