



Academia de Ciência e Tecnologia

PÓS GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE

**LINFOMAS: A HEMATOLOGIA NA OTIMIZAÇÃO DA
CLASSIFICAÇÃO, DIAGNÓSTICO E CONDUTA TERAPÊUTICA**

São José do Rio Preto – SP

2020

KAREN KAROLYNY ALVES DA SILVA MAGALHÃES

**LINFOMAS: A HEMATOLOGIA NA OTIMIZAÇÃO DA
CLASSIFICAÇÃO, DIAGNÓSTICO E CONDUTA TERAPÊUTICA**

ARTIGO APRESENTADO COMO
TRABALHO DE CONCLUSÃO PARA
OBTENÇÃO DE TÍTULO DO CURSO DE
PÓS GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA E
BANCO DE SANGUE PELA ACADEMIA DE
CIÊNCIA E TECNOLOGIA.

INTRODUÇÃO

As células cancerígenas são tumores ou neoplasias malignas e benignas, com crescimento acelerado e disfuncionais, que como consequência provocam uma injúria ao tecido desencadeando um processo inflamatório. Estas ativam e inativam genes responsáveis pelo adequado processo de desenvolvimento celular: proliferação, maturação e apoptose (morte celular).¹

As neoplasias podem se apresentar fixas geralmente nos estágios iniciais do câncer, ou também podem se disseminar (metástase) por locais fora de seu microambiente celular em estágios mais avançados da doença.¹

O processo de desenvolvimento celular envolve uma série de vias de sinalização química e física com liberação de citocinas e quimiocinas para a promoção de um equilíbrio do sistema imunológico, ou seja: qualquer interferência, seja por excesso ou falta de um desses mecanismos, poderá acarretar na qualidade, sobrevivência e funções dessas células, ficando suscetível a sofrer processos inflamatórios, infecciosos e neoplásicos.^{1,2}

Durante a diferenciação celular recebe uma sinalização externa, através de um estímulo químico e físico, começam a alterar sua expressão gênica para se tornar especialista numa determinada função. Esse processo de divisão celular também conta com a interação de fatores de crescimento e hormônios (fator estimulador de colônias de granulócitos – G-CSF) dando origem as células. A origem dessas células podem ser hematopoiéticas ou estromais/mesenquimais.²

O Sistema linfático é um tipo de tecido conjuntivo constituído por uma variedade de células especializadas (linfócitos B, T e NK) que percorrem todo o corpo através de um líquido chamado linfa.^{3,4}

Os órgãos linfoides, portanto, são os principais locais onde ocorre o processo de proliferação e amadurecimento desses linfócitos, se dividem em órgãos primários sendo medula óssea e timo, e órgãos linfoides secundários como os linfonodos, baço, tonsilas faríngea que se localiza na região do teto nasal, faringe e base de língua. Anatomicamente os linfonodos também se encontram na região da axila, virilha, ao longo dos grandes vasos do pescoço, no tórax e abdômen.^{3,4}

Além disso, o sistema linfático é responsável pela filtração do excesso de fluidos intersticiais no sistema cardiovascular que transportam a linfa, ductos coletores e gânglios.^{3,4}

De acordo com a organização mundial da saúde (OMS) Em 2030, Podem ser previstos 27 milhões de casos de câncer, 17 milhões o número de mortes relacionadas.⁵

Os linfomas se originam do sistema linfático. São consideradas neoplasias de origem linfoproliferativa maligna, com desenvolvimento de massas tumorais sólidas (adenomegalias, e/ou nódulos), onde os gânglios linfáticos aumentam de tamanho e não são dolorosos. Possuem grau variável de agressividade e comportamento celular desordenado, típico de neoplasias malignas, acometendo tanto tecidos ósseos quando tecidos moles.⁶

Os linfomas geralmente surgem em um linfonodo e podem ou não se disseminar, surgindo em locais extranodais incomuns de sua origem como: ovários, tireoide, fígado, pulmões, glândulas salivares, pele, mucosas e cavidade oral.^{6,7}

OBJETIVO

O presente estudo visa apresentar aspectos gerais sobre os Linfomas de Hodgkin (LH), Linfomas Não Hodgkin (LNH) e suas variações, abordando os métodos de diagnóstico, classificação e conduta terapêutica, evidenciando a Hematologia como suma importância é de grande auxílio neste processo.

ETIOLOGIA DOS LINFOMAS

Vários fatores de risco internos e externos estão ligados à etiologia dos linfomas, a causa exata ainda é desconhecida, pois envolve uma série de fatores ambientais, ocupacionais e dietéticos.²

- **Potenciais carcinogênicos:** Exposição química, exposição a altas doses de radiação, Imunodeficiências como a hipogamaglobulinemia, síndrome de Wiskott Aldrich e a ataxiateleangiectasia, doenças infecciosas, pré disposição genética hereditária, o uso abusivo de álcool e tabaco, contato com herbicidas e alimentação inadequada como conservantes de carnes e embutidos em geral.^{2,8}

SINAIS E SINTOMAS

Manifestações clínicas mais comuns são: Aumento dos linfonodos e pescoço provocando tosse, dispneia ou manifestações da síndrome da veia cava superior, ulceração, alteração de cor da mucosa ou até mesmo parestesia.⁹

Também é comum o aparecimento palpável de aumento de linfonodos nas axilas e virilha, bem como sudorese noturna excessiva, cansaço, febre acima de 38° C, prurido (coceira na pele); perda de peso devido à falta de apetite (geralmente em torno de 6 meses ocorre uma diferença de peso alarmante).^{9,10}

CLASSIFICAÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 1995 a classificação dos linfomas foi estabelecida por membros da sociedade de hematopatologia e da associação Européia de hematopatologistas que dividem em linfomas de Hodgkin e linfomas não Hodgkin.¹¹

O LNH engloba também cerca de 40 subtipos. É possível diferenciá-los através das características Histológicas, moleculares, genéticas, perfil clínico e fisiopatológicas do paciente.¹¹

Essa nomenclatura “Hodgkin” se dá devido ao médico que descobriu a doença em 1832 chamado Thomas Hodgkin. Em seguida, no ano de 1865 Samuel Wilks analisando um determinado número de pacientes que apresentavam semelhanças, manifestações clínicas típicas da doença onde serviu como base para se ter os primeiros registros de identificação sobre os linfomas.³

Posteriormente em 1898, o pesquisador patologista Carl Sternberg seguida por Dorothy Reed em 1902, observaram pela primeira vez as características morfológicas das células então nomeadas de reed sternberg.³

LINFOMAS DE HODGKIN (LH)

A OMS define que o linfoma de Hodgkin (LH) possui dois tipos principais: o linfoma de Hodgkin nodular linfocítico predominante e o linfoma de Hodgkin clássico, este último se subdivide em quatro subtipos: esclerose nodular, celularidade mista, depleção linfocitária e rico em linfócitos.¹²

Linfoma de Hodgkin com predomínio linfocitário nodular: Mais comum em jovens, tem os sintomas comuns de linfoma e raramente é encontrado fora dos

nódulos linfáticos. Frequentemente, afeta o pescoço e o tórax (mediastino). É altamente curável.^{12,13}

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO:

1. **Esclerose Nodular:** Mais frequente em mulheres jovens na região do tórax como o mediastino.^{12,13}
2. **Celularidade mista:** É também comum encontrar despeças ao fundo uma celularidade mista com outra população heterogenia, de aspectos reativos porém não neoplásicos, como fibroblastos , eosinófilos, mastócitos, linfócito B e T.^{12,13}
3. **Depleção linfocitária:** Mais raro e de incidência maior em idosos, está associado ao vírus da imunodeficiência Humana (HIV).^{12,13}
4. **Rico em linfócitos:** Possui um padrão de células difícil de distinguir dos outros tipos de LH por ter características muito semelhantes a estes, porém sabe-se que é mais comuns em idosos, atingindo a região superior do corpo.^{12,13}

Os linfomas de Hodgkin são considerados um câncer hematológico de origem do sistema linfático. Portanto, ao se observar em microscópio o esfregaço sanguíneo, demonstra polimorfismo celular com granuloma inflamatório e com presença de fibrose no tecido, é comum aparecimento de grandes células mononucleares e multinucleadas (Reed-Sternberg), originado a partir dos linfócitos B.³

Estas células sofreram transformação em seus genes gerando clones malignos. Seu núcleo lembra um aspecto de “Olhos de Corujas” e essa impressão deve-se ao espelhamento do núcleo, com uma multiplicação celular descontrolada.³

As células NK possuem grande relação com infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) causador da mononucleose infecciosa, Helycobacter Pylori e também vírus causador da imunodeficiência humana (HIV) devido à imunossupressão pelo uso de medicamentos e imunoterapias. Outras causas seriam o tratamento que o paciente tenha sido submetido ao longo da vida como quimioterapia e/ou radioterapia contribuindo para o desenvolvimento de linfomas.^{14,6}

Existem 3 picos de incidência de linfomas LH ocorrendo na fase inicial da adolescência em menores de 15 anos, outro pico na fase inicial da vida adulta em

torno de 30 anos e outro pico em pacientes idosos na faixa dos 55 anos. Diante disso, em termos estatísticos sua incidência é considerada bimodal, o que pode variar de acordo com, fatores geográficos e socioeconômico.⁶

Estimativa de novos casos: 2.640, sendo 1.590 homens e 1.050 mulheres (2020 - INCA). Número de mortes: 523, sendo 282 homens e 241 mulheres (2018 - Atlas de Mortalidade por Câncer - SIM).¹⁵

LINFOMAS NÃO HODGKIN (LNH)

O LNH geralmente são derivados das células B porém não tem um tipo celular característico nessa classificação de linfoma. Podem ser indolentes com sobrevida longa, agressivos intermediários e muito agressivos. O sistema nervoso central (SNC) e medula óssea são os locais mais acometidos.^{3, 13, 16, 17}

O linfoma plasmablastico (LNH) ocorre quase que exclusivamente em pacientes com infecção pelo vírus HIV, aonde 50% vão a óbito e outros 50% apresentam uma progressão ou recidiva da doença linfocitária. Em contrapartida, o linfoma plasmablastico se mostra com menor incidência em relação aos outros tipos de LNH.^{3, 13, 16, 17}

De acordo com dados epidemiológicos disponibilizados em literatura a estimativa de novos casos é 12.030, sendo 6.580 homens e 5.450 mulheres (2020 - INCA) O número de mortes está em torno de 4.516, 2.426 sendo homens e 2.090 mulheres (2018 - Atlas de Mortalidade por Câncer – SIM).¹⁸

DIAGNÓSTICO

Geralmente a conduta para o diagnóstico e diferenciação de linfomas se dá a partir da correlação da manifestação clínica. depois segue para identificação específica através de uma biopsia incisional do tecido acometido para avaliação histopatológica, sendo retirado parcialmente ou todo o linfonodo a fim de determinar a morfologia celular e grau de estagiamento, verificando se houve ou não infiltração na medula óssea e determinando as variantes da doença (LH) ou (LNH).^{3, 6}

- **Imunohistoquímica:** É uma técnica que utiliza a reação anticorpo-antígeno para a detecção e caracterização de molécula. No caso dos linfomas é identificado CD10+, bcl-2+, CD23+/-, CD43-, CD5- CD20+, Ciclina D1- Raros casos podem ser CD10-, bcl-2.¹⁹

- **Imunofenotipagem:** É avaliado através da citometria de fluxo com positividade de CD45, CD20 e EMA (> 50%), PAX5 e BCL6 e negatividade de CD15 e CD30, Além do conteúdo celular do DNA, várias características celulares como tamanho, granularidade, antígenos de superfície e intracelulares também podem ser avaliados simultaneamente.²⁰
- **Citogenética:** Realiza a avaliação dos cromossomos para detectar alguma alteração estrutural, numérica, funcional, molecular para investigação de anomalias cromossômicas. É utilizada uma técnica convencional ou molecular de Hibridização fluorescente in situ (FISH) caso invasão da medula óssea.²¹
- **Mielograma:** Averigua qualitativamente e quantitativamente a funcionalidade das células, método clássico para estimar o percentual de blastos já que em contrapartida a citometria de fluxo não é uma técnica precisa para avaliar o percentual quando se trata de células ainda imaturas.²²
- **Genética molecular:** Pesquisa a origem das linhagens celulares malignas (Linfócitos B, T ou NK), identificando através dos marcadores de superfície das células neoplásicas.¹⁷
- **Exames de imagem:** Raio X, ultrassonografia, ressonância magnética, e tomografia computadorizada de corpo inteiro (PET-CT), investigação de tórax, abdômen e pelve, se necessário é solicitado outras regiões.⁶
- **Exames laboratoriais convencionais:** também podem ser solicitados uma avaliação metabólica renal e hepática no setor de Bioquímica Clínica como: Cálcio, ácido úrico, dosagem de proteína C reativa (PCR), fosfatase alcalina (FA), lactato desidrogenase (LDH), enzimas hepáticas e albumina;, sorologias para HIV e HTLV, hepatites B e C, sífilis e também na área hematológica como hemograma completo, Velocidade de hemossedimentação (VHS) para verificar a presença de inflamação e exames para detecção de infecção pela

tuberculose. Se houver comprometimento do SNC é necessário análise citológica do líquido cefalorraquidiano.⁶

TRATAMENTO

- Quimioterapia
- Radioterapia
- TMO autólogo
- Ciclo de medicamentos

Antes de iniciar qualquer tipo de tratamento ao paciente indica-se como prevenção seguir um protocolo padrão de Elevação da cabeceira, oxigeno terapia, diuréticos, corticosteroides e principalmente hidratação, para evitar submeter o paciente a um risco desnecessário como anormalidades eletrolíticas de hipercalemia, hipocalemia sintomática, hiperfosfatemia e síndrome de lise tumoral, principalmente para aqueles que estão em estágios mais avançados, por isso é recomendado hidratações endovenosas para reposição de ácido úrico e fosfato.²¹

É importante que haja o monitoramento dos sinais vitais e condições da filtração glomerular nos rins para se evitar um excesso de acido úrico e fosfato causados durante o ciclo de quimioterapias como consequência, sendo prescrito o uso de hipouricemicos como alopurinol e rasburicase, afim de evitar riscos de lesão renal.²¹

O objetivo do tratamento da doença é reestabelecer o equilíbrio do microambiente celular saudável. Com a terapêutica adequada, aumenta-se a produção de células de defesa no organismo, diminuindo a produção de células malignas e aumentando as chances de cura.⁶

Na conduta médica de tratamento de linfomas é recomendado poliquimioterapia (2-4 ciclos) seguida de radioterapia (20-30 Gy), anticorpos monoclonais e o transplante de células tronco hematopoiéticas, que envolve toda uma engenharia do tecido podendo se fazer o tratamento de forma isolada ou combinada destes. Esse padrão de tratamento também pode variar em cada país. Essa variação se dá devido a diferenças de condições socioeconômicas no acesso a serviços públicos de saúde e recursos limitados.²²

ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

Atualmente, pessoas acometidas por linfomas possuem bom prognóstico e respondem bem ao tratamento. A intensidade terapêutica varia de acordo com o grau de estadiamento da doença (inicial, intermediária ou avançada) sendo que os estágios iniciais é realizado um tratamento a longo prazo porém de menor intensidade, ao passo que os de estágio avançado são mais agressivos em um período reduzido do tratamento.²³

Essa determinação do grau de estadiamento, é feita através da classificação de Ann Arbor modificada de Cotswolds que se divide em 4 fases de estágio. O critério identifica anatomicamente os locais que estão com os linfomas, se estão fixas num local ou se houve disseminação das células malignas (metástase) ²³

Estágio 1 - dano aos nódulos linfáticos em uma única área; ²³

Estágio 2 - Os nódulos linfáticos de duas ou mais áreas do mesmo lado estão danificados ²³

Estágio 3 - Dano a um grupo de linfonodos em ambos os lados do diafragma ²³

Estagio 4- Ocorre uma disseminação de um ou mais órgãos ²³

Pacientes nos estágios iniciais (estágio I a II) recebem quimioterapia de curto prazo, geralmente dois ciclos de ABVD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina), seguido por radioterapia restrita em áreas relacionadas, ciclo de CHOP anticorpo monoclonal anti CD-20 (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona), anticoagulação se o linfoma for de origem trombótica ^{14, 23}

Em casos mais graves, se não houver resposta às terapias tradicionais, indica-se seguir um protocolo mais agressivo como BEACOP que pode ser padrão ou escalonado. Entretanto, o paciente pode sofrer efeitos toxicidades aguda. ²⁴

Pode-se utilizar também o uso de imunoterapia, uso do anticorpo monoclonal rituximabe, que age contra CD-20 e induz através das células B a citotoxicidade celular, promovendo a resposta imune que leva a apoptose causando a morte dessas células tumorais. ²⁴

Após o término do tratamento é importante estar sempre reavaliando o paciente. É solicitado que o mesmo retorne e repita alguns exames para verificar a resposta a terapêuticos ou se houve uma recidiva da doença. Geralmente quando

ocorre recidiva em um intervalo de dois anos após o término do tratamento, indica-se transplante alogênico em ambos os tipos de linfomas LH ou LNH. ²³

Conclusão

Apesar dos linfomas serem considerados um câncer de origem hematológica, geralmente quando o paciente apresenta sintomas iniciais da doença, como aumento de gânglios a procura pela especialidade fica em sua maioria como uma medicina paliativa e secundária neste processo de classificação, diagnóstico e conduta terapêutica.

As manifestações clínicas principalmente nos estádios iniciais dos linfomas, como aumento dos linfonodos tem características em comum de outras doenças como toxoplasmose e tuberculose, dificultando a agilidade do diagnóstico preciso por ser uma doença de origem hematológica são imprescindíveis que haja o encaminhamento a profissionais da área.

Quanto a Linfomas mais avançados o ciclo de CHOP continua sendo o protocolo padrão mais bem tolerado e de fácil acesso aos serviços de saúde pública e privada. A resposta terapêutica também depende da capacidade de resistência celular ao tratamento, sendo assim quanto mais precocemente for diagnosticado as chances de cura aumentam.

O câncer é um problema de saúde mundial que requer sólida capacitação de profissionais, recursos e agilidade para um bom resultado em exames, por isso deve-se estar sempre avaliando testes diagnósticos e tratamentos mais específicos em aspectos de sensibilidade e especificidade e capacidade de resposta terapêutica, aumentando cada vez mais a qualidade de um bom prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - **NAOUM, Paulo Cesar. IMUNOLOGIA DO CÂNCER.**
- 2 - **PRADO, Bernardete Bisi Franklin do. INFLUÊNCIA DOS HÁBITOS DE VIDA NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER. Ciência e Cultura, v. 66, n. 1, p. 21-24, 2014.**
- 3- **MESQUITA, Juliene Lima. LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO: PERFIL DE DUAS DÉCADAS DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM FORTALEZA-CEARÁ. 2020.**
- 4 - **MARQUES, T. M. L. S.; SILVA, A. G.. ANATOMIA E FISIOLOGIA DO SISTEMA LINFÁTICO: PROCESSO DE FORMAÇÃO DE EDEMA E TÉCNICA DE DRENAGEM LINFÁTICA. Scire Salutis, v.10, n.1, p.1-9, 2020. DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2236-9600.2020.001.0001>**
- 5- **DE MIRANDA PINHEIRO, Lindamaria Oliveira et al. HÁBITOS DE VIDA DOS PACIENTES COM LINFOMA NÃO HODGKIN: Revisão Integrativa.**
- 6- **TERAPÊUTICAS, E. DIRETRIZES. DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS DO LINFOMA DE HODGKIN. 2020.**
- 7- **NOVAS CONDUTAS TERAPÊUTICAS PARA O LINFOMA NÃO HODGKIN**
<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/187/115>
- 8- **COSTA, Vanessa Indio do Brasil da; MELLO, Márcia Sarpa de Campos de; FRIEDRICH, Karen. EXPOSIÇÃO AMBIENTAL E OCUPACIONAL A AGROTÓXICOS E O LINFOMA NÃO HODGKIN. Saúde em Debate, v. 41, p. 49-62, 2017.**
- 9- **MONTEIRO, Talita Antônia Furtado et al. Linfoma de Hodgkin: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E SUBTIPOS DIAGNOSTICADOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ, BRASIL. Revista Pan-Amazônica de Saúde, v. 7, n. 1, p. 5-5, 2016.**
- 10- **DE FREITAS, Camila Tatyenne Santos et al. REVISÃO DOS ASPECTOS MORFOLÓGICOS E IMUNOISTOQUÍMICOS DO LINFOMA DIFUSO DE GRANDES**

CÉLULAS B (LDGCB) COM ÊNFASE EM BOCA. Revista da Faculdade de Odontologia-UPF, v. 24, n. 2, p. 299-308, 2019.

11- DE LIMA ARAÚJO, Luiz Henrique et al. **LINFOMA NÃO-HODGKIN DE ALTO GRAU-REVISÃO DA LITERATURA.** Revista brasileira de cancerologia, v. 54, n. 2, p. 175-183, 2008.

12-MACHADO, Mariana et al. **LINFOMA DE HODGKIN–CONCEITOS ACTUAIS. MEDICINA INTERNA,** v. 11, n. 4, p. 208, 2004.

13- **ABRALE, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMAS E LEUCEMIA**
Disponível em: <https://www.abrale.org.br/doencas/linfomas/lh/subtipos/> Acesso: out,2020

14- KASEB, Hatem; BABIKER, Hani M. **HODGKIN LYMPHOMA.**

15- INCA, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER MINISTÉRIO DA SAÚDE LINFOMA DE HODGKIN disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-de-hodgkin> Acesso: nov, 2020

16- RODRIGUES, Iago Barbosa Pinto et al. **LINFOMA PLASMABLÁSTICO EM PACIENTE COM INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA.** Brasília Med, v. 56, p. 45-47, 2019.

17-CAIRES, Luana Freitas Caires. **ESTUDO RETROSPECTIVO DE LINFOMAS ATENDIDOS NO CENTRO DE ONCOLOGIA DO ESTADO DE SERGIPE.** 2016.

18- **INCA, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER MINISTÉRIO DA SAÚDE LINFOMA NÃO DE HODGKIN** Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-nao-hodgkin> Acesso em: Nov, 2020

19- FERRO, Amadeu Borges. Imunohistoquímica. 2014.

20- COSTA, Flávia PS et al. **A UTILIDADE DA CITOLOGIA POR PUNÇÃO COM AGULHA FINA ALIADA À IMUNOFENOTIPAGEM NO DIAGNÓSTICO DOS LINFOMAS NÃO-HODGKIN.** Rev. bras. hematol. hemoter, p. 16-20, 2005.

21- **DO SEIXO, José Carlos Lima. Laboratório de Citogenética. 2018.**

22- **BERNARDINO, GABRIELA ALVES. ESTUDO COMPARATIVO DA CONTAGEM DIFERENCIAL DO ESFREGAÇO DO ASPIRADO DE MEDULA ÓSSEA RECÉM-COLHIDA PARA COM A AMOSTRA DO TUBO DESTINADA À IMUNOFENOTIPAGEM. 2018.**

21-NADAS, Gabriella Barbosa et al. **INTERCORRÊNCIAS ONCO-HEMATOLÓGICAS. 2020.**

22- **GAIOLLA, Rafael Dezen. HODGKIN'S LYMPHOMA IN DEVELOPING COUNTRIES: CAN WE GO FURTHER?. REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, v. 39, n. 4, p. 299-300, 2017.**

23- **DE LIMA ARAÚJO, Luiz Henrique et al. LINFOMA NÃO-HODGKIN DE ALTO GRAU-REVISÃO DA LITERATURA. REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, v. 54, n. 2, p. 175-183, 2008.**

24- **PASQUALETTO, Francieli Carolini; DE MATTOS SORIANO, Lidiane Regi; STUCHI, Nathália Maciel Maniezzo. NOVAS CONDUTAS TERAPÊUTICAS PARA O LINFOMA NÃO HODGKIN. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 11, n. 2, p. e187-e187, 2019.**

25 – Associação Brasileira de Linfomas e Leucemias **DIFERENÇAS ENTRE O LINFOMA DE HODGKIN E NÃO-HODGKIN** Disponível em: <https://revista.abrale.org.br/diferenca-entre-linfoma-hodgkin-e-nao-hodgkin/> acesso: Nov,2020