


## STATUS IMUNOLÓGICO E PROGNÓSTICO NO LINFOMA DE HODGKIN: IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS E EVOLUÇÃO CLÍNICA

### IMMUNOLOGICAL STATUS AND PROGNOSIS IN HODGKIN'S LYMPHOMA: THERAPEUTIC IMPLICATIONS AND CLINICAL EVOLUTION

 <https://doi.org/10.63330/armv1n9-034>

Submetido em: 21/11/2025 e Publicado em: 26/11/2025

**Thalita de Oliveira Cornélio**

Bacharel em Biomedicina

Centro Universitário Instituto de Ensino Superior de Brasília - IESB

E-mail: [thalita.ocornelio@gmail.com](mailto:thalita.ocornelio@gmail.com)

**Fernando Vianna Cabral Pucci**

Doutor em Ciências Genômicas e Biotecnologia pela UCB

Professor no Instituto De Ensino Superior De Brasília - IESB

E-mail: [fernandovcpucci@gmail.com](mailto:fernandovcpucci@gmail.com)

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/8550727427412662>

#### RESUMO

**Introdução:** O Linfoma de Hodgkin é uma neoplasia maligna rara, caracterizada pelas células de Hodgkin e Reed-Sternberg, cuja evolução clínica depende das interações no microambiente tumoral. Apesar das altas taxas de cura, casos refratários e recidivantes ainda representam um desafio, com fatores imunológicos afetando a resposta ao tratamento. **Objetivo:** avaliar a relação entre o perfil imunológico dos pacientes e o prognóstico da doença, investigando de que forma o status imunológico pode influenciar a resposta ao tratamento e a evolução clínica. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada entre fevereiro e novembro de 2025, empregou-se descritores do DeCs nas bases de dados como Scielo e PubMed selecionando estudos publicados nos últimos cinco anos que abordassem biomarcadores imunológicos no LH. **Resultados:** Foram identificados 6.332 estudos. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão selecionou-se 12 artigos. O desenvolvimento e progressão do LH dependem de uma complexa rede de interações celulares no microambiente tumoral, que sustenta a evasão imunológica. O desequilíbrio imunológico e predominância de elementos imunossupressores associam-se a piores desfechos, enquanto certos perfis celulares podem indicar melhor resposta terapêutica. Altos níveis de macrófagos e PD-L1 correlacionam-se a um prognóstico desfavorável, enquanto a presença de células T reguladoras e células T CD4+ auxiliares tem sido relacionada a um melhor prognóstico. **Conclusões:** A compreensão do perfil imunológico é essencial para aprimorar o prognóstico e personalizar tratamentos. Embora haja avanços significativos, são necessários novos estudos que identifiquem biomarcadores mais precisos e integrem essas informações aos protocolos clínicos, contribuindo para estratégias terapêuticas mais eficazes e individualizadas.

**Palavras-chave:** Linfoma de Hodgkin; Prognóstico; Perfil imunológico; Imunidade; Microambiente.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Hodgkin Lymphoma is a rare malignant neoplasm, characterized by Hodgkin and Reed-Sternberg cells, whose clinical evolution depends on the interactions within the tumor microenvironment. Despite high cure rates, refractory and relapsed cases still represent a challenge, with immunological factors affecting the treatment response. **Objective:** To evaluate the relationship between the immunological profile



of patients and the disease prognosis, investigating how the immunological status can influence treatment response and clinical evolution. Methodology: This is an integrative review carried out between February and November 2025, using DeCS descriptors in databases such as Scielo and PubMed, selecting studies published in the last five years that addressed immunological biomarkers in HL. Results: A total of 6,332 studies were identified. After applying the inclusion and exclusion criteria, 12 articles were selected. The development and progression of HL depend on a complex network of cellular interactions in the tumor microenvironment, which supports immune evasion. Immunological imbalance and the predominance of immunosuppressive elements are associated with worse outcomes, while certain cellular profiles may indicate better therapeutic response. High levels of macrophages and PD-L1 correlate with an unfavorable prognosis, while the presence of regulatory T cells and auxiliary CD4<sup>+</sup> T cells has been linked to a better prognosis. Conclusions: Understanding the immunological profile is essential for refining the prognosis and personalizing treatments. Although there are significant advances, new studies are needed to identify more precise biomarkers and integrate this information into clinical protocols, contributing to more effective and individualized therapeutic strategies.

**Keywords:** Hodgkin Lymphoma; Prognosis; Immunologic profile; Immunity; Microenvironment.



## 1 INTRODUÇÃO

O Linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia maligna rara que afeta o sistema linfático, caracteriza-se pela proliferação clonal de linfócitos T ou B em diferentes estágios de diferenciação (Silva et al., 2023). Representando cerca de 15% de todos os diagnósticos de linfoma, foi descrito pela primeira vez em 1832 pelo médico inglês Thomas Hodgkin, suas observações evidenciaram que se tratava de uma doença caracterizada pelo aumento indolor dos linfonodos. Já em 1856, Samuel Wilks, mencionou a esplenomegalia também como um sintoma comum. Porém foram os patologistas, Carl Sternberg e Dorothy Reed, que descreveram as células multinucleadas distintas (nomeadas então como células de Reed–Sternberg) como patognomônicas para o Linfoma de Hodgkin clássico (Munir et al., 2023).

O LH é caracterizado por células de Hodgkin mononucleadas únicas e células gigantes multinucleadas de Reed-Sternberg (RS), em conjunto são conhecidas como células de Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS), circundadas por inflamação (Munir et al., 2023). Autores descrevem essas células como sendo o citoplasma de forma irregular e geralmente com margens definidas. O núcleo grande apresenta uma membrana nuclear bem definida, com muitos afloramentos e dobras que resultam uma aparência multinucleada. O espaço central nuclear é uma zona clara, pobre em cromatina e contém nucléolo arredondado (Horta et al., 2020).

Embora o linfoma não esteja entre os cânceres mais comuns no Brasil, o Linfoma de Hodgkin ocupa a 20ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes. Em homens, é o 16º mais frequente em todas as regiões, já para as mulheres, ocupa a 19ª posição (Inca, 2023). De acordo com as estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o triênio 2023–2025, são esperados aproximadamente 3.080 casos novos de LH por ano no país, correspondendo a um risco estimado de 1,41 casos por 100 mil habitantes, sendo 1.500 casos em homens e 1.580 em mulheres. A doença pode ocorrer em qualquer faixa etária; porém, é mais comum entre adolescentes e adultos jovens (15 a 29 anos), adultos (30 a 39 anos) e idosos (a partir de 75 anos) (Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva, 2022).

Nas últimas décadas, o papel do sistema imunológico no desenvolvimento e controle do câncer tem sido amplamente estudado. Em neoplasias hematológicas como o Linfoma de Hodgkin, o microambiente tumoral desempenha um papel central na progressão tumoral e na resposta ao tratamento. As células de Reed-Sternberg são altamente dependentes do suporte de células do sistema imune, incluindo linfócitos T, macrófagos, células dendríticas e citocinas inflamatórias (Csizmar; Ansell, 2021).

O Linfoma de Hodgkin apresenta altas taxas de cura, mas ainda impõe desafios importantes nos casos refratários ou recidivantes, que acometem parte significativa dos pacientes. Estudos recentes como de Turbatu et al. (2023) mostram que o microambiente tumoral e o perfil imunológico desempenham papel decisivo na evasão tumoral, na resposta terapêutica e no prognóstico, reforçando a necessidade de



abordagens mais personalizadas, assim como a crescente incorporação da imunoterapia no tratamento do LH reforça a necessidade de compreender o impacto do status imunológico no manejo da doença.

Diante disso, este estudo tem como objetivo avaliar a correlação existente entre o perfil imunológico de pacientes com linfoma de Hodgkin e o prognóstico da doença, investigando de que forma o status imunológico pode influenciar a resposta ao tratamento e a evolução clínica da doença. Para isso, busca-se: descrever sua fisiopatologia, compreender o impacto das condições imunológicas na eficácia de diferentes tratamentos, especialmente a imunoterapia, identificar e relacionar marcadores imunológicos com desfechos clínicos relevantes e discutir o potencial do perfil imunológico como ferramenta preditiva para a tomada de decisões terapêuticas, podendo contribuir para adoção de novas abordagens diagnósticas e terapêuticas no SUS ou em protocolos clínicos.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa elaborada a partir da síntese e análise crítica de estudos com o intuito de interpretar e discutir sobre o tema “Status imunológico e prognóstico no Linfoma de Hodgkin”, com foco em estudos que investigam e correlacionam a imunologia com suas implicações terapêuticas e evolução clínica da doença. O levantamento bibliográfico ocorreu entre os meses Fevereiro e Novembro de 2025, com uma busca estruturada realizadas nas bases de dados Scielo, PubMed Central e sites de órgãos governamentais, utilizando-se os seguintes descritores obtidos a partir da busca nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Hodgkin Lymphoma*, *Prognosis*, *Immunologic Profile*, *Immunity* e *Microenvironment*, que foram combinados com o conector Booleano AND. Foram realizadas as seguintes buscas estruturadas: *Hodgkin Lymphoma* AND *prognosis* e *Hodgkin Lymphoma* [title] AND *immunity* AND *prognosis* selecionando artigos publicados nos últimos 5 anos.

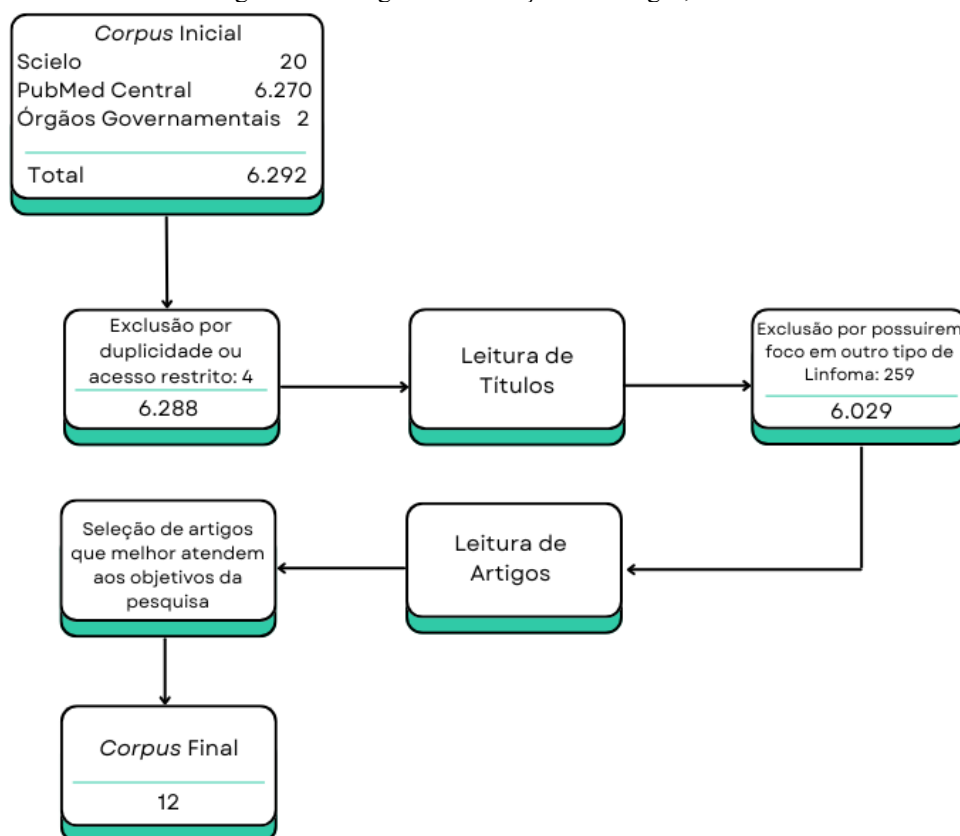
A análise dos artigos foi realizada a partir da triagem quanto à adequação dos critérios de inclusão e exclusão e posteriormente foram avaliados com base na qualidade metodológica e relevância para os objetivos da revisão. Os critérios de inclusão adotados foram artigos disponíveis na íntegra que abordem a relação entre sistema imunológico, biomarcadores imunológicos e evolução clínica do Linfoma de Hodgkin. Como critérios de exclusão consideram-se artigos duplicados ou com acesso restrito e com foco em outros tipos de linfoma.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca estruturada realizada nos bancos de dados, foram identificados 6.332 estudos. Por meio da leitura de títulos, resumos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão selecionou-se 12 artigos (Figura 1) para o *corpus* de análise.



Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos, 2025.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025

Entre os 12 artigos selecionados para revisão, foram pesquisados diferentes marcadores imunológicos para correlacionar com o prognóstico em pacientes com Linfoma de Hodgkin, investigando como o status imunológico pode influenciar a resposta terapêutica e a evolução clínica. Detalhes dos artigos avaliados estão disponíveis (informações quanto ao título, autores, ano de publicação, objetivos e resultados) no Quadro 1.

Quadro 1. Características dos artigos científicos selecionados, segundo título, autores, ano de publicação, objetivo e resultados, 2025.

Título	Autores	Ano	Objetivos	Resultados
Immune Microenvironment Features and Dynamics in Hodgkin Lymphoma	Bertuzzi, Clara; Sabattini, Elena; Agostinelli, Claudio	2021	Revisar e caracterizar as principais características do microambiente imunológico no Linfoma de Hodgkin, destacando os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na progressão da doença e as interações entre células neoplásicas e células imunes.	O estudo evidencia que o microambiente tumoral do LH é imunossupressor, influenciado pelas células de Reed-Sternberg, pela via PD-1/PD-L1 e por desequilíbrios entre células T e macrófagos, impactando diretamente a progressão da doença e a resposta ao tratamento.
Engaging the Innate and Adaptive	Csizmar, C.M.; Ansell, S.M.	2021	Revisar os mecanismos de evasão imune, as vias atuais para otimizar as respostas	Destaca o papel do microambiente tumoral e de células de defesa na modulação



Antitumor Immune Response in Lymphoma			imunes inata e adaptativa antitumoral e os desafios restantes na imunoterapia para linfoma.	da resposta antitumoral; é crucial desenvolver tratamentos que superem as barreiras de evasão imune facilitadas pelas interações entre células de linfoma e o TME.
Unraveling the Immune Microenvironment in Classic Hodgkin Lymphoma: Prognostic and Therapeutic Implications	Georgoulis, V. et al.	2023	Explorar as características e os componentes celulares e moleculares do microambiente tumoral no linfoma de Hodgkin clássico (LHC) e suas implicações prognósticas e terapêuticas. Assim como o potencial de novas terapias direcionadas.	Identifica que o equilíbrio entre células T reguladoras, macrófagos e células B influencia o prognóstico; sugerindo que o perfil imune pode direcionar terapias personalizadas.
Prevalência de Linfoma de Hodgkin numa população brasileira	Horta, R.D. et al.	2020	Descrever a prevalência e características demográficas dos casos de linfoma de Hodgkin em uma população brasileira.	O estudo revelou maior incidência em adultos jovens e associação com bom prognóstico; reforça a importância da vigilância epidemiológica nacional.
Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil	Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva (INCA)	2022	Apresentar a estimativa de incidência de diversos tipos de câncer, incluindo o Linfoma de Hodgkin, no Brasil para o ano de 2023.	Aponta o linfoma de Hodgkin como uma neoplasia hematológica de baixa incidência, mas com bom potencial de cura quando diagnosticado precocemente
Linfoma de Hodgkin	Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva	2022	Fornecer informações gerais e atualizadas sobre o Linfoma de Hodgkin: sintomas, diagnóstico e tratamento para o público e profissionais de saúde.	Ressalta a alta taxa de cura com terapias combinadas e importância do diagnóstico precoce; descrevendo os subtipos e fatores prognósticos.
Overview of lymphoma diagnosis in Brazilian public health system patients: Open data analysis for health care planning	Martins, D.P. et al.	2022	Analisar a situação do diagnóstico de linfoma em pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, utilizando dados abertos (DataSUS) para planejar políticas públicas.	Identificou desigualdades regionais no diagnóstico e a necessidade de melhoria no acesso a exames especializados.
Prognostic markers within the tumour microenvironment in classical Hodgkin lymphoma	Martynchyk, A. et al.	2023	Investigar os avanços na compreensão dos biomarcadores prognósticos no microambiente tumoral do LHC para identificar tratamentos mais eficazes.	Evidenciou que altos níveis de macrófagos M2 e PD-L1 correlacionam-se com pior prognóstico; reforça o potencial dos marcadores imunes para terapias direcionadas.
The Hodgkin Lymphoma Immune Microenvironment: Turning Bad News into Good	Menéndez, V. et al.	2022	Revisar como o microambiente imune influencia o curso clínico e a resposta terapêutica no LHC.	A reprogramação do microambiente pode transformar um cenário imunossupressor em resposta efetiva ao tratamento, especialmente com imunoterapias.



Classical Hodgkin Lymphoma: From Past to Future—A Comprehensive Review of Pathophysiology and Therapeutic Advances	Munir, F. et al.	2023	Revisar a epidemiologia, fatores de risco, estadiamento, biomarcadores e tratamentos para o Linfoma de Hodgkin em crianças e adultos.	Apesar do excelente prognóstico geral, o tratamento de pacientes com recidivas ou resistência segue sendo um desafio. É crucial desenvolver biomarcadores úteis para estratificar o risco de malignidades tardias.
Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 as poor prognosis factor for Hodgkin's lymphoma patients	Silva, B.O. et al.	2023	Avaliar a expressão de metaloproteinases de matriz 2 e 9 (MMP-2 e MMP-9) em pacientes com LH e sua correlação com o prognóstico.	A expressão de MMP-2 mais forte está associada a um grupo de risco desfavorável e a um pior prognóstico. A expressão de MMP-9 está relacionada à maior agressividade tumoral com presença de Sintomas B e piora clínica dos pacientes.
Tumor microenvironment in Hodgkin lymphoma: novel prognostic factors for assessing disease evolution	Turbatu, A. et al.	2023	Avaliar o microambiente tumoral e células malignas no LH para identificar novos fatores prognósticos.	Destaca a importância do equilíbrio entre células T CD8+ e macrófagos M2 como preditores de evolução desfavorável da doença.

Fonte: Elaborado pela autora, 2025

O Linfoma de Hodgkin apresenta um complexo microambiente tumoral e imunológico. Como descrito por Munir et al. (2023), a caracterização do LH pelas células de Reed-Sternberg (HRS) representou um marco fundamental na compreensão do papel do sistema imune na patogênese do linfoma. Entretanto, estudos recentes como de Csizmar; Ansell (2021) e Georgoulis et al. (2023) evidenciam que o desenvolvimento e a progressão tumoral não dependem apenas das células neoplásicas, mas de uma rede complexa de interações entre as células e o microambiente tumoral. E estudos como o de Turbatu et al. (2023) corroboram com essa ideia ao mostrar que a compreensão do perfil imunológico dos pacientes com LH, incluindo a análise do microambiente tumoral e de marcadores de exaustão imunológica, tem se mostrado crucial para compreender os mecanismos de evasão tumoral, melhorar a estratificação de risco e desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes.

A apresentação do LH envolve linfadenopatia supradiafragmática, frequentemente associada a sintomas B sistêmicos: febre alta inexplicável, suores noturnos intensos, perda de peso de pelo menos 10%



do peso corporal e fadiga. Com base nas características das células tumorais, o LH é dividido em dois grupos distintos de doenças: Linfoma de Hodgkin clássico (LHC), sendo o mais comum representando aproximadamente 95% dos casos, dividido em quatro subtipos: esclerose nodular, celularidade mista, rico em linfócitos e depleção de linfócitos; e linfoma de Hodgkin com predominância linfocítica nodular, representando 5% dos casos (Silva et al., 2023). Além disso, sua distribuição etária é bimodal, consiste em um pico de incidência em adultos jovens (idades de 20 a 34 anos) e um segundo pico em adultos mais velhos (maiores de 55 anos) e é o câncer infantil mais comum na faixa etária entre 15 e 19 anos. Tratando-se de preferência por sexo, em adultos, é ligeiramente mais comum em homens do que em mulheres; no entanto, em pacientes pediátricos, a diferença entre os sexos é significativamente maior e aproximadamente 85% dos pacientes são meninos (Munir et al., 2023).

O Sistema de Classificação de Ann Arbor realiza a estratificação do risco clínico da doença, é realizada com base no estágio da doença, no estado geral e na presença ou ausência de sintomas B, que são reconhecidos pela maioria dos protocolos de tratamento: grupo de baixo risco: estágio IA/IIA sem volume ou extensão extra-nodal (E); grupo de risco intermediário: estágio IIB/IIIA, bem como estágio IA/IIA com extensão extra-nodal (E) ou doença volumosa e grupo de alto risco: inclui todos os pacientes em estágio IIIB e IV (Munir et al., 2023).

Atualmente, as principais estratégias terapêuticas combinam quimioterapia e radioterapia, apresentando uma alta taxa de cura, principalmente em paciente com LH clássico. No entanto, uma parte dos pacientes com doença em estágio inicial (I e II), assim como aqueles em estágios mais avançados (III e IV), demonstram resistência à terapia de primeira linha ou recidiva (Turbatu et al., 2023)

Diante disso, a imunoterapia é uma poderosa estratégia terapêutica para muitas neoplasias malignas, incluindo o linfoma. Assim como em tumores sólidos, ensaios clínicos revelaram que a imunoterapia não é igualmente eficaz em todos os subtipos de linfoma. Por exemplo, a inibição do ponto de controle imunológico tem uma taxa de resposta global mais alta e leva a resultados mais duradouros em linfomas de Hodgkin quando comparados com linfomas não Hodgkin (Csizmar; Ansell, 2021).

Tratando-se de uma neoplasia decorrente de células do sistema imunológico, as células do linfoma interagem com seu microambiente de maneiras únicas que contribuem para a evasão imunológica. Csizmar; Ansell (2021) descrevem que o microambiente tumoral atua como um determinante importante da resposta ao tratamento e do prognóstico, de forma que as interações entre as células do linfoma e seu microambiente facilitam vários mecanismos que prejudicam a resposta imune antitumoral, como a expressão de ligantes imunossupressores, a secreção de citocinas imunossupressoras e o recrutamento, expansão e distorção de populações de células supressoras. A sinalização de citocinas e a secreção de quimiocinas recrutam e expandem populações de células imunossupressoras dentro do microambiente tumoral, como descrito também por Munir et al. (2023) através da liberação de diversas citocinas, esse microambiente envia





múltiplos sinais de sobrevivência que auxiliam a sobrevivência das células HRS. Além disso, Csizmar; Ansell (2021) complementam que a perda dos principais complexos de histocompatibilidade e a expressão de ligantes imunossupressores contribuem ainda mais para o comprometimento das células efectoras inatas e adaptativas. De forma que, esses comportamentos permitem que as células do linfoma criem um ambiente que suprime a atividade das células imunes citotóxicas e, ao contrário do que deveria, promove e sustenta a proliferação de células malignas.

O microambiente tumoral (TME) do linfoma é composto por diversas células que, dependendo do subtipo da doença, estão presentes em abundâncias e proporções variáveis. A imuno-histoquímica para CD3, CD15, CD20, CD30, CD45, CD79a e PAX5 é recomendada para o linfoma de Hodgkin clássico (LHc) visto que as células de Reed-Sternberg do LHc expressam o marcador CD30 em todos os pacientes e CD15 na maioria dos pacientes; geralmente são negativas para CD3 e CD45, já o CD20 pode ser detectável em menos de 40% dos pacientes (Bertuzzi et al., 2021; Munir et al., 2023).

A BCL2 tem sido considerada como um promissor marcador prognóstico em diversas neoplasias. É uma proteína conhecida por suas propriedades antiapoptóticas, atuando como inibidora da morte celular programada. Entretanto, a literatura existente apresenta resultados conflitantes quanto ao seu significado prognóstico. A expressão de BCL2 pode estar correlacionada à diminuição da sobrevida livre da doença e sobrevida global, assim como a ausência de sua expressão pode estar associada a um fenótipo mais agressivo da doença, pois indica uma alteração na vida de sobrevivência da célula que a expressa. Em seus estudos Turbatu et al. (2023) relata não ter encontrado associação estatisticamente significativa entre a expressão da proteína BCL2 e a progressão desfavorável da doença.

Pesquisas recentes como a de Csizmar; Ansell (2021), Munir et al. (2023) e Bertuzzi; Sabattini; Agostinelli (2021) mencionam outra proteína a ser considerada: a morte programada-1 (PD-1), ela é expressa em várias células imunes, incluindo células B, células NK, monócitos ativados, células dendríticas e, particularmente, em células T ativadas. A PD-1 atua como uma molécula de ponto de verificação imune que regula a ativação e proliferação de células T. Ao realizar a ligação a um de seus ligantes, o PD-L1 (que desempenha um papel fundamental na regulação do sistema imunológico e na resposta a tumores), o receptor PD-1 inicia um potente sinal inibitório resultando na diminuição da produção de citocinas e na redução da proliferação celular. Consequentemente, a via de sinalização PD-1/PD-L1 exerce um papel fundamental na biologia do tumor, no microambiente tumoral e na capacidade das células cancerígenas de escapar da vigilância. Turbatu et al. (2023) corroboram esse achado ao demonstrarem que a superexpressão de PD-1 está diretamente relacionada a piores desfechos clínicos.

Csizmar; Ansell (2021) analisam ainda que após falha do tratamento primário os perfis de expressão gênica dos macrófagos associados a tumores (TAMs) estavam aumentados em amostras de linfoma de Hodgkin clássico (LHc) e que o aumento do número de TAMs no microambiente do LHc estava associado



a maiores taxas de recidiva da doença e menor sobrevida global (SG) após transplante autólogo de células-tronco. Além disso, sugere que o microambiente enriquecido com TAMs pode proteger as células HRS da lise mediada por células T e/ou induzir disfunção das células T. Paralelamente Turbatu et al. (2023) em sua pesquisa confirmou as evidências citadas na literatura de que a superexpressão de macrófagos está associada à diminuição da sobrevida livre de progressão, da sobrevida global e ao aumento do risco de recidiva.

Menéndez et al. (2022) e Georgoulis et al. (2023) destacam que os linfócitos T, incluindo células T auxiliares CD4<sup>+</sup> (Ths), células T reguladoras CD4<sup>+</sup>; FOXP3 (Tregs) e linfócitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup> (CTLs), são essenciais para a vigilância imunológica e progressão da doença e, por isso, devem ser estudados em todos os subtipos de linfoma. Em suas pesquisas constataram que a predominância de células T citotóxicas CD8<sup>+</sup> ativadas dentro do tumor tem sido associada a desfechos clínicos menos favoráveis, por outro lado a presença de células T CD4<sup>+</sup> auxiliares e células T reguladoras (Tregs) está relacionada a melhor prognóstico.

As células T CD4<sup>+</sup> tendem a se reunir ao redor das células HRS em formações chamadas rosetas. Ao detectar antígenos apresentados por MHC-II, produzem citocinas e quimiocinas com funções regulatórias ou inflamatórias, ajudando a coordenar a resposta imunológica. Já as células T CD8<sup>+</sup> reconhecem antígenos apresentados pelo complexo MHC-I e destroem diretamente células neoplásicas ou infectadas por vírus (Menéndez et al., 2022). Observa-se assim que as células T CD4<sup>+</sup> podem ter correlação a um resultado favorável devido à sua possível função direta como efetores citotóxicos, elas produzem citocinas como IFN- $\gamma$ , IL-2 e LT-b, que ativam células T CD8<sup>+</sup>. Essas células Th1 estão entre os elementos da imunidade tipo 1, que ajudam a manter a vigilância imunológica e reduzir o crescimento tumoral (Georgoulis et al., 2023; Menéndez et al., 2022).

Estudos apontam que a presença de células T reguladoras (Tregs) possuem uma associação positiva com a sobrevivência de pacientes. São um subgrupo especializado de células T CD4<sup>+</sup> identificadas como células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup>, cuja principal função é regular as respostas imunes suprimindo a ativação de células T CD4<sup>+</sup> (Menéndez et al., 2022). Elas estão envolvidas na manutenção da auto tolerância, mas também inibem a imunidade antitumoral. No LHC, foi observado que números baixos de Tregs associados a muitas células T citolíticas podem indicar uma pior chance de sobrevivência. Assim como uma proporção mais alta de Tregs em relação às células Th17 está associado à melhor sobrevida. Enquanto a presença reduzida de Tregs, combinada a níveis elevados de Th17, tende a refletir um microambiente pró-inflamatório e agressivo, com impacto negativo sobre a sobrevida (Georgoulis et al., 2023).

Por fim, as células T CD8<sup>+</sup> são conhecidas como células T citotóxicas (CTLs) devido à sua capacidade de matar diretamente células infectadas ou neoplásicas após reconhecer antígenos ligados a MHC-I. Altas quantidades de células T CD8<sup>+</sup> indicam melhores resultados em pacientes tratados com



ABVD como terapia de primeira linha. Em contrapartida, a presença de CTLs ativados no microambiente tumoral do Linfoma de Hodgkin clássico foi associada com a diminuição da sobrevida no cenário recidivante/refratário (Georgoulis et al., 2023).

#### 4 CONCLUSÃO

A análise do microambiente tumoral evidenciou que o desenvolvimento e a progressão do LH não dependem apenas das células de Reed-Sternberg (HRS), mas resultam de uma rede complexa de interações celulares e moleculares que sustentam a evasão imunológica e modulam a resposta ao tratamento. Os resultados obtidos a partir desse estudo demonstram a relevância de se estudar o perfil imunológico no Linfoma de Hodgkin, seu papel essencial na compreensão da fisiopatologia da doença, no estabelecimento do prognóstico e decisão das estratégias terapêuticas eficazes para cada paciente, indicando que o funcionamento biológico do LH está diretamente relacionado às características imunológicas do seu microambiente.

Características imunológicas do linfoma exercem influência direta e são elementos fundamentais na evolução clínica e na resposta terapêutica da doença, em resumo a disfunção do sistema imunológico contribui para a progressão e a recidiva da doença. Além disso, proporcionou avanços nas terapias imunológicas, como os inibidores de checkpoint, que representa um marco na imunoterapia do LH.

Entretanto, o perfil imunológico do Linfoma de Hodgkin ainda não está totalmente decifrado, sendo necessárias novas perspectivas e estudos que identifiquem biomarcadores eficazes para a estratificação de risco. Além da necessidade de integrar o estudo do perfil imunológico aos protocolos clínicos e histopatológicos, a fim de proporcionar uma abordagem mais personalizada e eficaz. O estudo aprofundado das interações imunológicas e celulares no Linfoma de Hodgkin reforça o papel do biomédico como agente essencial na pesquisa científica e na prática clínica, contribuindo para avanços diagnósticos e terapêuticos capazes de superar a resistência tumoral e otimizar a resposta ao tratamento.



## REFERÊNCIAS

- BERTUZZI, Clara; SABATTINI, Elena; AGOSTINELLI, Claudio. Immune Microenvironment Features and Dynamics in Hodgkin Lymphoma. *Cancers*, v. 13, n. 14, p. 3634, 20 jul. 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8304929/>.
- CSIZMAR, Clifford M.; ANSELL, Stephen M. Engaging the Innate and Adaptive Antitumor Immune Response in Lymphoma. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 7, p. 3302, 24 mar. 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8038124/>
- GEORGOULIS, Vasileios *et al.* Unraveling the Immune Microenvironment in Classic Hodgkin Lymphoma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Biology*, v. 12, n. 6, p. 862, 15 jun. 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10294989/>
- HORTA, Raphael Datrino *et al.* Prevalência de Linfoma de Hodgkin numa população brasileira. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 7, p. 46004–46012, 2020. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n7-287>
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Linfoma de Hodgkin. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/linfoma-de-hodgkin>
- MARTINS, Denise Pires *et al.* Overview of lymphoma diagnosis in Brazilian public health system patients: Open data analysis for health care planning. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 44, n. 1, p. 40–48, jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33288492/>
- MARTYNCHYK, Arina *et al.* Prognostic markers within the tumour microenvironment in classical Hodgkin lymphoma. *Cancers*, v. 15, n. 21, p. 5217, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10649036/>
- MENÉNDEZ, Victoria *et al.* The Hodgkin Lymphoma Immune Microenvironment: Turning Bad News into Good. *Cancers*, v. 14, n. 5, p. 1360, 7 mar. 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8909875/>
- MUNIR, Faryal *et al.* Classical Hodgkin Lymphoma: From Past to Future—A Comprehensive Review of Pathophysiology and Therapeutic Advances. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 12, p. 10095, 13 jun. 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10298672/>
- SILVA, Bárbara De Oliveira *et al.* Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 as poor prognosis factor for Hodgkin's lymphoma patients. *Jornal de Pediatria*, v. 99, n. 1, p. 59–64, jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2022.05.004>
- TURBATU, Andrei *et al.* Tumor microenvironment in Hodgkin lymphoma: novel prognostic factors for assessing disease evolution. *Journal of Medicine and Life*, v. 16, n. 8, p. 1201–1210, ago. 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10652678/>