

Graziela Toledo Costa Mayrink¹
Kelli Borges dos Santos¹
Júlia Diniz Ferreira¹
Abraão Elias Hallack Neto¹

¹Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

RESUMO

Introdução: A expressão da positividade do vírus Epstein-Barr nas células de Reed-Sternberg/Hodgkin e o impacto dessa relação na sobrevida do Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) permanecem controversos. **Objetivo:** Avaliar a presença de Epstein Baar Vírus (EBV) em pacientes com LHc, associando com características anatomopatológicas e clínicas. **Materiais e Métodos:** Para determinar a presença de EBV, a partir de um material de biópsia de tecido foi realizada análise por hibridização para RNA codificado para EBV (EBER) e imuno-histoquímica para proteína de membrana latente viral (LMP-1) de uma amostra de demanda de pacientes com diagnóstico entre janeiro de 2009 e janeiro de 2015. As características clínicas avaliadas foram as que compõem o Escore Prognóstico Internacional para estadiamento avançado e os fatores de risco desfavoráveis instituídos pelo Grupo Alemão de Estudos em Hodgkin para estadiamento limitado. Posteriormente, tais características foram relacionadas com a situação do vírus nas células tumorais. **Resultados:** Foram avaliadas as lâminas de biópsia de 29 pacientes com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin. Em relação as características histológicas, o subtipo histológico de celularidade mista apresentou associação estatística com EBV positivo ($p= 0,02$). Além disso, a presença de EBV foi mais comum em pacientes com 45 anos ou mais ($p= 0,07$). Embora sem significância estatística, houve uma tendência de melhor sobrevida livre de eventos ($p= 0,07$), para os pacientes EBV positivo. **Conclusão:** O subtipo histológico de celularidade mista, apresentou uma relação estatisticamente significativa com a presença de EBV nas células tumorais, em conformidade com a literatura. São necessários estudo com maior número de casos para que se possa entender melhor a relação entre a presença de EBV e o prognóstico do LHc em nosso meio.

Palavras-chave: Doença de Hodgkin; Infecções por Vírus Epstein-Barr; Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: The expression of Epstein-Barr virus positivity in Reed-Sternberg/Hodgkin cells and the impact of this relationship on survival in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) remain controversial. **Objective:** To evaluate the presence of Epstein Baar Virus (EBV) in patients with cHL, associating it with anatomopathological and clinical characteristics. **Materials and Methods:** To determine the presence of EBV, analysis was carried out using a tissue biopsy material by hybridization for EBV-encoded RNA (EBER) and immunohistochemistry for viral latent membrane protein (LMP-1) from a demand sample of patients diagnosed between January 2009 and January 2015. The clinical characteristics evaluated were those that make up the International Prognostic Score for advanced stage and the unfavorable risk factors established by the German Hodgkin Study Group for limited stage. Subsequently, these characteristics were related to the status of the virus in tumor cells. **Results:** Biopsy slides from 29 patients diagnosed with Hodgkin's Lymphoma were evaluated. Regarding histological characteristics, the histological subtype of mixed cellularity showed a statistical association with positive EBV ($p= 0.02$). Furthermore, the presence of EBV was more common in patients aged 45 years or older ($p= 0.07$). Although not statistically significant, there was a trend towards better event-free survival ($p= 0.07$) for EBV positive patients. **Conclusion:** The histological subtype of mixed cellularity showed a statistically significant relationship with the presence of EBV in tumor cells, in accordance with the literature. Studies with a larger number of cases are needed to better understand the relationship between the presence of EBV and the prognosis of cHL in our country.

Key-words: Hodgkin Disease; Epstein-Barr Virus Infections; Prognosis.

✉ **Abraão Elias Hallack Neto**

R. Catulo Breviglieri, s/n, Santa Catarina,
Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 36036-010
✉ abrahallack@gmail.com

Submetido: 04/01/2024
Aceito: 04/02/2024



INTRODUÇÃO

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma doença linfoproliferativa neoplásica caracterizada na histopatologia pela presença de células neoplásicas denominadas *Reed-Sternberg*. Embora a ocorrência de novos casos tenha sido constante nas últimas cinco décadas,¹ a mortalidade foi reduzida em mais de 60% desde o início da década de 1970 devido aos avanços no tratamento. Nos Estados Unidos da América (EUA), aproximadamente 10% dos linfomas recém-diagnosticados são LH, dos quais 5% resultam em morte.²

Nesse sentido, o linfoma é o câncer mais comumente diagnosticado em adolescentes (com idades entre 15 e 19 anos), sendo quase dois terços dos quais LH nos EUA.² A ocorrência estimada de LH na Europa em 2018 foi de 0,5%.³

O vírus Epstein-Barr (EBV), também conhecido como vírus do herpes humano 4 (HHV-4), é um vírus de DNA de fita dupla onipresente com potencial oncogênico documentado nas células malignas de Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) em pacientes com LH clássico.^{4,5}

Características do paciente como idade avançada ao diagnóstico, subtipo de celularidade mista (CM), raça não branca e sexo masculino estão correlacionadas com taxa inferior de sobrevida nos LH. No entanto, estudos que avaliam a importância do EBV no prognóstico do LH têm mostrado resultados conflitantes.^{6,7}

Alguns relatórios mostram um impacto conflitante relacionado ao prognóstico do EBV no LH em diferentes países. Engel et al⁸ relataram melhor prognóstico para crianças com linfoma de Hodgkin associado ao EBV na África do Sul. Outro estudo brasileiro, identificou em pacientes adultos um desfecho favorável quando as células HRS expressavam a proteína 1 de membrana latente do EBV (LMP-1).⁹ Todavia, a expressão do RNA codificado pelo EBV (EBER), geralmente considerada o método mais importante para definir a presença do EBV, não influenciou a sobrevida.

Devido a essas características demográficas discrepantes, decidimos estudar uma população

brasileira, especificamente no sudeste do Brasil. Trata-se da região mais populosa, concentrando 44% da população brasileira.¹⁰ Considerando esses aspectos, objetiva-se identificar a presença do EBV em pacientes com LH e avaliar o perfil dos pacientes, bem como o comportamento da doença na presença do EBV.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos pacientes com LH, tratados uniformemente entre janeiro de 2009 e janeiro de 2015. As informações cadastrais de cada paciente com LH foram coletadas dos prontuários médicos. O Quadro 1 lista os fatores prognósticos adversos do *Internacional Prognostic Score* (IPS) para Linfoma de Hodgkin (III/IV) em estadios avançados.^{11,12}

Os fatores de risco desfavoráveis do Grupo de Estudo Hodgkin Alemão (GHSG) para Linfoma de Hodgkin em estadios inicial (I/II) foram avaliados no momento do diagnóstico: envolvimento mediastinal volumoso (grande massa mediastinal, tamanho de pelo menos um terço do diâmetro máximo do tórax), velocidade de hemossedimentação elevada (>50 mm/h para os estadios IA, IIA e >30 mm/h para os estadios I, II com presença de sintomas "B" – febre sem outra explicação, suores intensos à noite sem qualquer outra explicação, perda de peso superior a 10% do peso corporal nos últimos 6 meses sem qualquer outra explicação), doença extranodal (definida como envolvimento localizado de um tecido extralinfático – pelo crescimento contínuo de um linfonodo envolvido ou em um local próximo localização anatômica) e envolvimento de três ou mais áreas nodais.¹³

Além disso, foram coletados os seguintes dados: informações de registro sobre resultados de tratamento de primeira linha usando os Critérios de Resposta para Linfoma,¹⁴ dados sobre diagnóstico e recidiva, tempo de recidiva, transplante de células-tronco hematopoiéticas e óbito.

Foi considerado como doença tipo Bulky os pacientes que apresentavam massas maior que 10 cm

Quadro 1: Escore Prognóstico Internacional (IPS) para pacientes com linfoma de Hodgkin.

Fatores relacionados à menor sobrevida
Sexo masculino (1 ponto)
Idade superior a 45 anos (1 ponto)
Estádio IV (1 ponto)
Albumina sérica inferior a 4,0 g/dL (1 ponto)
Hemoglobina inferior a 10,5 g/dL (1 ponto)
Contagem de linfócitos inferior a 600/mm ³ ou inferior a 8% do total de leucócitos (1 ponto)
Contagem de leucócitos acima de 15.000/mm ³ (1 ponto)

Para interpretar o IPS deve-se somar os fatores relacionados à sobrevida. A cada fator adicional diminui-se a sobrevida livre de progressão em aproximadamente 8%.¹²

ou maior que um terço do diâmetro da caixa torácica. Sintomas B foi considerada como a presença de febre ou sudorese ou emagrecimento maior que 10% em seis meses.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF), Minas Gerais, Brasil, número CAAE 40612614.5.0000.5133.

Crítérios de inclusão e exclusão

A partir de uma amostra foi de conveniência de 60 pacientes com idade superior a 18 anos, diagnosticados entre janeiro de 2009 e janeiro de 2015, sob o mesmo protocolo de tratamento inicial. Um total de 29 pacientes com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin foram incluídos no estudo. Dos 31 pacientes excluídos, se encontravam os pacientes com sorologia positiva para HIV e com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin com predominância de linfócitos nodulares. Além disso, foram excluídos pacientes cujas amostras de diagnóstico patológico não puderam ser recuperadas, pacientes cujas amostras em histológicas apresentavam falta de material quantitativamente adequado para avaliar a presença do EBV e pacientes com dados clínicos incompletos.

Revisão histológica e ensaios

Obteve-se blocos de tecido originais embebidos em parafina a partir do diagnóstico de vinte e nove pacientes. A fim de garantir a classificação imuno-histológica uniforme e a confirmação diagnóstica dos tumores LH e realizar a pesquisa de EBV, uma revisão foi realizada por um hemopatologista especialista do Centro de Patologia do Instituto Adolfo Lutz, Brasil, sem discordâncias em relação ao diagnóstico inicial.

Quatro categorias foram definidas: linfoma de Hodgkin clássico esclerose nodular (LHcEN), linfoma de Hodgkin clássico celularidade mista (LHcCM), linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos (LRcHL) e linfoma de Hodgkin clássico com depleção de linfócitos (LHcDL).¹⁵

A pesquisa do EBV foi realizada por hibridização cromogênica *in situ* para RNA codificado por EBV (EBER) e imuno-histoquímica para proteína de membrana latente viral (LMP-1). A hibridização cromogênica *in situ* foi realizada utilizando ribossondas EBER marcadas com digoxigenina (ZytoVision GmbH; Bremerhaven, Alemanha). O LMP-1 IMH foi realizado utilizando anticorpos monoclonais (CS1-4; Dako, Glostrup, Dinamarca). Seções de LH conhecido relacionado ao EBV e LH não relacionado ao EBV foram usadas como controle positivo e negativo, respectivamente.

Uma amostra foi considerada positiva para EBV se pelo menos uma célula de Hodgkin/Reed Sternberg (HRS) definitiva apresentasse EBER (marrom, o sinal EBER está localizado no núcleo da célula HRS) ou LMP-

1 (marrom, o sinal LMP-1 granular está localizado em o citoplasma da célula HRS e a membrana superficial). Os tumores foram considerados negativos para EBV se ambos os ensaios fossem negativos para células HRS ou se o único ensaio bem-sucedido fosse negativo de acordo com a Figura 1.

Análise estatística

Desenvolvemos atributos descritivos por meio da análise de distribuição de frequência, medidas de tendência central e variabilidade. Para associar a presença de EBV e outras variáveis categóricas, foi aplicado o método do Qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de Fisher.

As diferenças nas curvas de sobrevida de Kaplan-Meier entre sobrevida global (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE) entre pacientes positivos para EBV e negativos para EBV foram comparadas estatisticamente usando o teste log-rank. Para cálculo das sobrevidas, foi considerada como data inicial a data da biopsia do diagnóstico. Com relação aos pacientes falecidos, o tempo de sobrevida foi medido em meses, desde a data do diagnóstico até a data do óbito. Os pacientes vivos foram acompanhados até janeiro de 2016 e, caso não tivessem recidivado ou falecido no período, eram censurados na data final do estudo ou na data do último acompanhamento (ou seja, último contato conhecido).

Para avaliar o impacto da presença do EBV na SLE considerando os fatores prognósticos e riscos desfavoráveis, aplicamos a regressão de riscos proporcionais de Cox para determinar as razões de riscos (HR) e associamos o respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%. Toda a análise estatística foi realizada usando o IBM *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) 21 no Macbook.

RESULTADOS

Foram avaliados vinte e nove pacientes, para determinar a presença de EBV, a partir de um material de biópsia de tecido foi realizada a pesquisa por hibridização para RNA codificado por EBV e uma reação de imuno-histoquímica para proteína de membrana latente viral (LMP-1). Todas as características clínicas dos 29 pacientes estão na Tabela 1.

Segundo os critérios do GHSG, 88,3% dos pacientes em estágio inicial foram classificados com risco desfavorável (pelo menos 1 fator de risco) no momento do diagnóstico. Comparados aos pacientes em estágio avançado, nos quais 81,9% foram considerados com escores IPS favoráveis (<4 fatores prognósticos) no momento do diagnóstico. A maioria dos pacientes (65,5%) apresentou envolvimento de três ou mais áreas linfonodais. Uma remissão completa após o tratamento de primeira linha foi observada em vinte e cinco pacientes (86,2%).

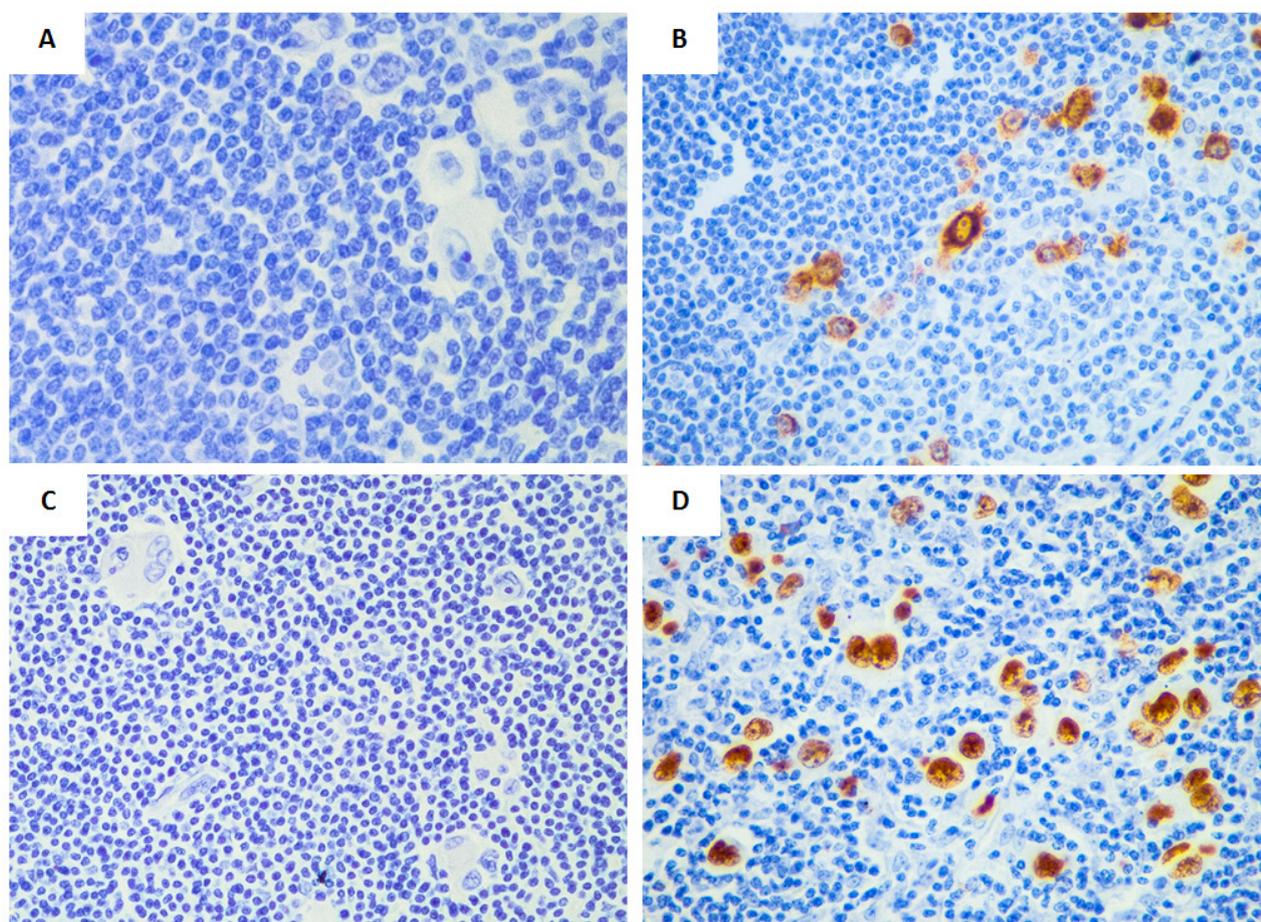


Figura 1: Controles positivos e negativos das reações de imuno-histoquímica (IHQ) e hibridização in situ (HIS). A) Controle negativo da IHQ pela omissão de anticorpo primário. 40x. B) EBV LMP-1 controle positivo. 40x. C) Controle negativo da HIS utilizando probe negativo. 40x. D) EBV HIS controle positivo. 40x.

Tabela 1: Características clínicas dos portadores de LH incluídos no estudo de 2009 a 2015.

	Características	N	%
Idade	Menor que 45 anos	22	75.9
	Maior ou igual a 45 anos	07	24.1
Gênero	Feminino	14	48.3
	Masculino	15	51.7
Subtipo histológico	Esclerose nodular	16	55.2
	Celularidade mista	13	44.8
Estágio clínico	I/II	12	41.4
	III/IV	17	58.6
Sintomas B	Sim	15	51.7
	Não	14	48.3
Estágio clínico	Avançado	11	37.9
	Limitado	18	62.1
Hemoglobina	Menor que 10,5	08	27.6
	Maior ou igual a 10,5	21	72.4
Leucócitos	Menor que 15000	25	86.2
	Maior igual a 15000	04	13.8

Linfócitos	Menor que 8 % or 600	01	3.4
	Maior ou igual a 8% or 600	28	96.6
IPI	Favorável	27	93.1
	Desfavorável	02	6.9
Envolvimento de linfonodos	Três ou mais áreas	19	65.5
	Menos de três áreas	10	34.5
Sítios extranodais	Não	24	82.8
	Sim	05	17.2
Bulky	Não	20	69.0
	Sim	09	31.0
Infiltrado de médula óssea	Não	28	96.6
	Sim	01	3.4
Recaída	Não	19	65.5
	Sim	10	34.5

IPI: International Prognostic Index; favorável (<4 fatores de risco); desfavorável (≥4 fatores de risco).

A revisão anatomopatológica mostrou que 19 dos pacientes (65,5%) apresentavam esclerose nodular e 10 deles (34,5%) apresentavam celularidade mista. A Tabela 2 mostra as características clínicas dos pacientes e a presença ou ausência de positividade para EBV por meio de hibridização *in situ*.

Onze (37,9%) pacientes foram positivos para EBV por EBER e LMP-1. Houve apenas uma amostra positiva para LMP-1 e negativa para EBER, sem diferença significativa entre as técnicas EBER (29/11, 37,9%) e LMP-1 (29/12, 41,4%).

O subtipo histológico de celularidade mista apresentou associação estatística com pacientes positivo para EBV ($p=0,02$). Pacientes com 45 ou mais tiveram maior tendência de ter LHC positivo para EBV, embora sem significância estatística ($p=0,07$).

Com tempo uma mediana de acompanhamento de 31 meses (variando de 5 a 93 meses), dez pacientes tiveram recidiva. A SLE foi de 65 meses (IC 95%, 50-81 meses). A probabilidade acumulada estimada de SLE em 23 meses foi de 74,6% (Figura 2). A Figura 3 mostra as curvas de SLE para os portadores de LH positivo para EBV em relação aos pacientes com LH negativo para EBV (teste log-rank, $p=0,07$).

Apenas um paciente morreu devido ao linfoma de Hodgkin. O tempo médio de seguimento foi de 38 meses (variou de 13 a 119 meses). A probabilidade cumulativa estimada de sobrevida global em 31 meses foi de 95,2% (Figura 2).

A Tabela 3 traz o impacto da presença do EBV na SLE considerando os fatores prognósticos e riscos desfavoráveis, por regressão de riscos proporcionais de Cox.

DISCUSSÃO

O vírus Epstein-Barr está envolvido no processo neoplásico do Linfoma de Hodgkin clássico (LHC). Sua

proliferação monoclonal é conhecida e sua presença foi observada em pacientes com LHC positivos para EBV durante o curso desta doença. Neste estudo, foram realizadas duas técnicas para detectar o EBV, decidimos que pelo menos dois métodos deveriam ser realizados simultaneamente para obter a detecção mais precisa do EBV. A demonstração de EBER e LMP-1 em células HRS foi considerada uma indicação de infecção por EBV.¹⁶ Observou-se correspondência entre os métodos de identificação de células tumorais positivas para EBV e também que não houve diferença significativa entre as técnicas EBER (29/11, 37,9%) e LMP-1 (29/12, 41,4%). Neste estudo, sendo que apenas uma amostra era positiva para LMP-1 e negativa para EBER. De acordo com Gulley et al¹⁷, isso é possível devido à destruição de algumas células durante o processo de preparação da amostra, resultando em EBER por hibridização *in situ* (EBER HIS) falso negativo como consequência da degradação do RNA.

Neste estudo, 11 (37,9%) pacientes eram positivo para EBV, semelhante à frequência de estudos anteriores.^{18,19} O linfoma de Hodgkin clássico celularidade mista (LHCM) foi o subtipo histológico predominante nos casos positivos para EBV, compatível com os padrões dos países em desenvolvimento. Encontramos 57% de tumores em pacientes mais velhos com LHC de celularidade mista positiva para EBV, com tendência de maior SLE em pacientes positivos para EBV. Alguns estudos demonstram uma relação entre uma alta porcentagem de crianças e/ou adultos jovens com LHCM e um efeito favorável para a presença de EBV no prognóstico.^{19,20} Glavina-Durrov et al²¹ também encontraram nos pacientes com menos de 35 anos, uma sobrevivência livre de doença (SLD) mais longa em pacientes com LH positivo para EBV.²¹

Existe uma variação geográfica e resultados epidemiológicos contrastantes em relação à incidência de EBV nas células tumorais e sua associação com o

Tabela 2: Características da população de acordo com o EBV por hibridização *in situ*.

Características		EBER				p
		Negativo (n= 18)		Positivo (n= 11)		
		N	%	N	%	
Idade	Menor que 45 anos de idade	16	72,7	6	27,3	0,07
	Maior ou igual a 45 anos de idade	2	28,6	5	71,4	
Sexo	Feminino	9	64,3	5	35,7	0,81
	Masculino	9	60,0	6	40,0	
Subtipo histológico	Esclerose nodular	13	81,3	3	18,8	0,02
	Celularidade mista	5	38,5	8	61,5	
Estágio clínico	IA	1	25,0	3	75,0	0,24
	IIA	5	83,3	1	16,7	
	IIB	4	50,0	4	50,0	
	IIIA	2	100,0	0	0,0	
	IIIB	5	83,3	1	16,7	
	IIVA	0	0,0	1	100,0	
	IVB	1	50,0	1	50,0	
Estágio	Avançado	8	72,7	3	27,3	0,44
	Limitado	10	55,6	8	44,4	
Hemoglobina	Menor que 10,5	5	62,5	3	37,5	1,00
	Maior igual a 10,5	13	61,9	8	38,1	
Leucócitos	Menor que 15000	14	56,0	11	44,0	1,00
	Maior igual a 15000	4	100,0	0	0,0	
Linfócitos	Menor que 80% ou menor que 600	1	100,0	0	0,0	1,00
	Acima ou igual a 8 % or 600	17	60,7	11	39,3	
IPI	Favorável	17	63,0	10	37,0	1,00
	Desfavorável	1	50,0	1	50,0	
Desidrogenase láctica	Aumento	3	50,0	3	50,0	1,00
	Normal	9	60,0	6	40,0	
Bulky	Não	11	55,0	9	45,0	0,41
	Sim	7	77,8	2	22,2	
Recaída	Não	10	52,6	9	47,4	0,23
	Sim	8	80,0	2	20,0	

IPI: International Prognostic Index; favorável (<4 fatores de risco); desfavorável (≥4 fatores de risco).

linfoma de Hodgkin em diferentes partes do mundo, bem como o impacto no prognóstico. Engel et al⁸ relataram melhor prognóstico para crianças com linfoma de Hodgkin associado ao EBV na África do Sul. Em outro estudo brasileiro, um resultado favorável foi identificado entre pacientes adultos quando as células HRS expressavam a proteína 1 de membrana latente do EBV (LMP-1).⁹ No entanto, a expressão do RNA codificado pelo EBV (EBER), geralmente considerado o método mais forte para definir o estado do EBV, não teve qualquer influência nas taxas de sobrevivência.⁹

Um estudo espanhol, que analisou 210 pacientes tratados com adriamicina, bleomicina, vinblastina e

dacarbazina (ABVD), observou um impacto favorável da presença de EBV nas células tumorais na sobrevivência global (SG).²² Outros estudos de diferentes grupos e países também avaliaram a relação entre EBV das células tumorais HL e o prognóstico.²³⁻²⁵ Provavelmente, em virtude do pequeno tamanho amostral, apesar da tendência de maior SLE para pacientes com EBV positivo, a associação prognóstica de células tumorais de LHc e EBV não foi claramente estabelecida no presente estudo. Embora vários outros estudos também não tenham encontrado uma associação significativa entre a presença de EBV nas células tumorais de LH e o prognóstico.²⁴⁻²⁷

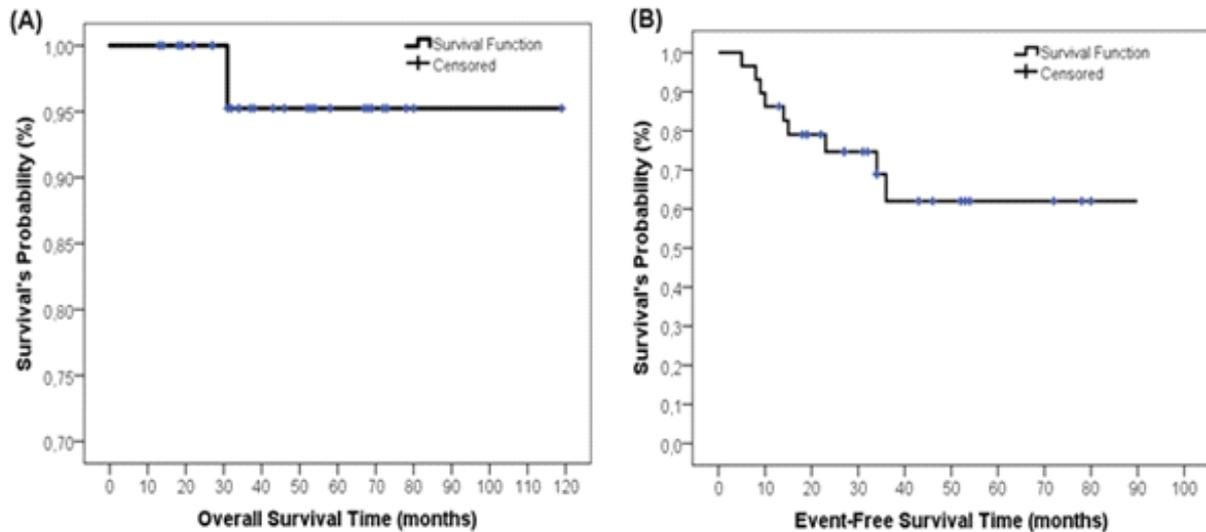


Figura 2: Sobrevida para os 29 pacientes analisados. (A) Sobrevida Global. (B) Sobrevida livre de evento.

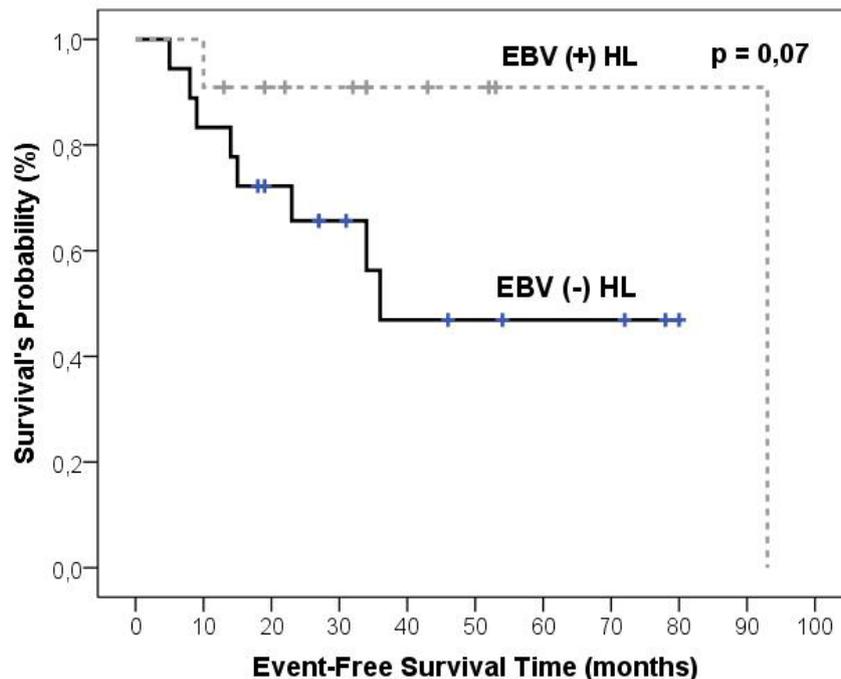


Figura 3: SLE para os 29 pacientes analisados de acordo com presença ou ausência do EBV.

A evolução do conhecimento sobre o papel do EBV nos tumores vem evoluindo nos últimos anos, sendo inclusive possível sua caracterização molecular, apesar de sua associação muito variável.^{28,29} Embora a terapia inicial não sofra alterações de acordo com a presença do vírus, sabe-se atualmente que os não respondedores ao tratamento mantêm uma carga viral persistente, o que pode ajudar no direcionamento de futuras intervenções.³⁰

CONCLUSÃO

Houve uma relação entre a presença de EBV e o subtipo histológico celularidade mista. A partir dos dados encontrados nessa pequena amostra de pacientes acreditamos existir entidades distintas de LHC de acordo com a presença ou ausência do EBV celular, justificando novos estudos com uma população maior para melhor entendimento da influência viral no LHC.

Tabela 3: Modelos univariado e multivariado dos riscos proporcionais de Cox e intervalo de confiança de 95% para o tempo de sobrevida livre de eventos em 29 pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de linfoma de Hodgkins.

Característica	Modelo univariado			Modelo multivariado		
	OR	IC95%	P	OR	IC95%	P
Idade						
≥45 anos	0,31	(0,04–2,52)	0,28	-	-	-
<45 anos	Referência					
Subtipo histológico						
Esclerose nodular	2,03	(0,42–9,78)	0,38	-	-	-
Celularidade mista	Referência					
Estágio clínico						
Avançado	1,23	(0,33–4,59)	0,76	-	-	-
Limitado	Referência					
Envolvimento nodal						
≥3 áreas	5,96	(0,74–48,30)	0,09	4,87	(0,60–39,64)	0,14
<3 áreas	Referência			Referência		
Sintomas B						
Sim	3,95	(0,82–19,10)	0,09	3,24	(0,66–15,89)	0,15
Não	Referência			Referência		
EBV						
Positivo	0,18	(0,02–1,48)	0,11	-	-	-
Negativo	Referência					

OR: risco proporcional; EBV: vírus Epstein-Barr.

AGRADECIMENTOS

Apoio anatomopatológico e imuno-histoquímico de Yara de Menezes no Instituto Adolfo Lutz – São Paulo.

REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (BR). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018.
- Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(2):116-32.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018; 103:356-87.
- Weiss LM, Chen YY, Liu XF, Shibata D. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: a correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. *Am J Pathol.* 1991; 139(6):1259-65.
- Kapatai G, Murray P. Contribution of the Epstein Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *J Clin Pathol.* 2007; 60:1342-9.
- Jarrett RF. Risk factors for Hodgkin's lymphoma by EBV status and significance of detection of EBV genomes in serum of patients with EBV-associated Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2003; 44 Suppl 3:S27-32.
- Keegan TH, Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, Craig FE, Di Giuseppe JA et al. Epstein-Barr virus as a marker of survival after Hodgkin's lymphoma: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2005; 23(30):7604-13.
- Engel M EM, Close P, Hartley P, Pallesen G, Sinclair-Smith C. Improved prognosis of Epstein-Barr virus associated childhood Hodgkin's lymphoma: study of 47 South African cases. *J of Clin Pathol.* 2000; 53:182-6.
- Vassallo J MK, Traina F, de Souza CA, Lorand-Metze I. Expression of Epstein-Barr virus in classical Hodgkin's lymphomas in Brazilian adult patients. *Hematologica.* 2001; 86:1227-8.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BR). Estatística: 2018 [Internet]. 2018 [citado em 2019 jun. 5]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>.
- 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.
- 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.
13. Josting A, Franklin J, May M, Koch P, Beykirch MK, Heinz J et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol.* 2002; 20(1):221-30.
14. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25(5):579-86. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403
15. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022; 36:1720-48. Doi: 10.1038/s41375-022-01620-2
16. Qi ZL, Han XQ, Hu J, et al. Comparison of three methods for the detection of Epstein-Barr virus in Hodgkin's lymphoma in paraffin-embedded tissues. *Mol Med Rep.* 2013; 7(1):89-92.
17. Gulley ML, Glaser SL, Craig FE et al. Guidelines for interpreting EBER in situ hybridization and LMP1 immunohistochemical tests for detecting Epstein-Barr virus in Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2002; 117(2):259-67.
18. Jarrett RF, Stark GL, White J, et al. Impact of tumor Epstein-Barr virus status on presenting features and outcome in age-defined subgroups of patients with classic Hodgkin lymphoma: a population-based study. *Blood.* 2005; 106(7):2444-51.
19. Naresh NK, Jhonson J, Srinivas V, et al. Epstein-Barr virus association in classical Hodgkin's disease provides survival advantage to patients and correlates with higher expression of proliferation markers in Reed-Sternberg cells. *Ann Oncol.* 2000; 11:91-96.
20. Kwon JM, Park YH, Kang JH et al. The effect of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2006; 85:463-8.
21. Glavina-Durdov M, Jakic-Razmovic J, Capkun V, Murray P. Assessment of the prognostic impact of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 expression in Hodgkin's disease. *British J Cancer.* 2001; 84:1227-34.
22. Morente MM, Piris MA, Abaira V, et al. Adverse clinical outcome in Hodgkin's Disease is associated with loss of retinoblastoma protein expression, high Ki67 proliferation index, and absence of Epstein-Barr virus-latent membrane protein 1 expression. *Blood.* 1997; 90:2429-36.
23. Keresztes K, Miltenyi Z, Bessenyei B et al. Association between the Epstein-Barr Virus and Hodgkin's Lymphoma in the North-Eastern part of Hungary: effects on therapy and survival. *Acta Haematol.* 2006; 116:101-7.
24. Dinand V, Dawar R, Arya LS et al. Hodgkin's lymphoma in Indian children: prevalence and significance of Epstein-Barr virus detection in Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. *Eur J Cancer.* 2007; 43(1):161-8.
25. Fatima S, Ahmed R, Ahmed A. Hodgkin lymphoma in Pakistan: an analysis of subtypes and their correlation with Epstein Barr virus. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12(6):1385-8.
26. Herling M, Rassidakis GZ, Medeiros LJ et al. Expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's lymphoma: associations with presenting features, serum interleukin 10 levels, and clinical outcome. *Clin Cancer Res.* 2003; 9(6):2114-20.
27. Axdorph U, Porwit-MacDonald A, Sjöberg J et al. Epstein-Barr virus expression in Hodgkin's disease in relation to patient characteristics, serum factors and blood lymphocyte function. *Br J Cancer.* 1999; 81(7):1182-7.
28. Begić V, Korać P, Gašparov S, Rozman M, Simić P, Zidovec-Lepej S. Molecular characterisation of Epstein-Barr Virus in Classical Hodgkin. Lymphoma. *Int J Mol Sci.* 2022; 23:15635.
29. Murray PG, Young LS. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2019; 134(7):591-6.
30. Bednarska k, Chowdhury R, Tobin JWD, Swain F, Keane C, Boyle S et al. Epstein-Barr virus-associated lymphomas decoded. *Br J Haematol.* 2023; 00:1-19.