

Linfoma de Hodgkin

Hodgkin's lymphoma.

Juan Manuel Pérez-Zúñiga,¹ Carolina Aguilar-Andrade,² José Luis Álvarez-Vera,² María Augusto-Pacheco,² Pamela Elena Báez-Islas,² Ramón Alberto Bates-Martín,² Israel Cervantes-Sánchez,² María Eugenia Espitia-Ríos,² Patricia Estrada-Domínguez,² Rosa Jiménez-Alvarado,² Denisse Jocelyn Fermín-Camirero,² Alinka Socorro García-Camacho,² Patricia Gómez Rosas,² Flavio Adrián Grimaldo-Gómez,³ Pedro Guzmán-Mera,² Wilfrido Herrera-Olivares,⁴ Mario Alberto Martínez-Ramírez,⁵ Claudia Medina-Meza,⁶ Verónica Mena-Zepeda,² Leire Montoya-Jiménez,² Javier de Jesús Morales-Adrián,⁷ Alba Edna Morales-Hernández,⁸ Aldo Mujica-Martínez,² Orlando Gabriel Palma-Moreno,⁹ Gustavo Reyes-Brena,¹⁰ Ana Carolina Reynoso-Pérez,² Óscar Salazar-Ramírez,¹¹ Eleazar Hernández-Ruiz,¹² Eugenia Patricia Paredes-Lozano,¹³ Martha Alvarado-Ibarra²

Resumen

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia poco frecuente en México; no obstante, no se cuenta con datos estadísticos sólidos que permitan precisar su epidemiología. Las herramientas de diagnóstico, clasificación y tratamiento acordes con los estándares internacionales son limitadas en nuestro medio, lo que obliga a realizar un esfuerzo en la estandarización para optimizar los recursos y maximizar los beneficios en la atención de nuestros pacientes. Éste representa el primer esfuerzo general a forma de consenso para el abordaje, clasificación, diagnóstico y tratamiento de los pacientes del ISSSTE con linfoma de Hodgkin. Sin duda, en los próximos años esto mejorará de forma importante en esta población, con mejor acceso a herramientas de diagnóstico y tratamiento que modificarán la evolución y los resultados de los pacientes en nuestro grupo. Este documento revisa de manera general la enfermedad, misma que se pretende profundizar en un futuro cercano, incluyendo modalidades de tratamiento nuevas, pero no hay duda que serán pilares del tratamiento y sustituirán a lo utilizado actualmente.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de Hodgkin; neoplasia hematológica.

Abstract

Hodgkin's lymphoma is a rare neoplasm in Mexico, even so, we do not have solid statistics that allow the precision of epidemiology, as well as diagnostic tools, classification and treatment according to international standards, it is limited in our medium, which forces us to make an effort in standardization to optimize resources and maximize the benefits in the care of our patients. This is the first general work in the form of consensus for the approach, classification, diagnosis and treatment in the patients of ISSSTE with Hodgkin's lymphoma. Undoubtedly, in the coming years, this population can be improved, with better access to diagnostic and treatment tools that will modify the evolution and outcomes of patients in our group. This document contains a general review of the disease, which can be deepened in the near future, including new treatment modalities, but there is no doubt that it will be a strong pillar of the treatment and can replace those currently used.

KEYWORDS: Hodgkin's lymphoma; Hematological neoplasm.

¹ Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México.

² Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

³ Instituto Nacional de Cardiología, Ciudad de México.

⁴ Hospital Regional Puebla, Puebla, México.

⁵ Hospital Regional de Alta Especialidad, Veracruz, Veracruz, México.

⁶ Hospital H+, Querétaro, México.

⁷ Hospital Regional ISSSTE, Mérida, Yucatán.

⁸ Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

⁹ Hospital General de Especialidades Dr. Javier Buenfil Osorio, Campeche, México.

¹⁰ Hospital del ISSSTE de León, Guanajuato, México.

¹¹ ISSSTE Hospital General Dr. Dario Fernández Fierro, Ciudad de México.

¹² Hospital Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca, Oaxaca, México.

¹³ Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 17 de mayo 2018

Aceptado: 10 octubre 2018

Correspondencia

Martha Alvarado Ibarra
normoblasto@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M y col. Linfoma de Hodgkin. Hematol Mex. 2019 abril-junio;20(2):124-130. <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3101>

ANTECEDENTES

El linfoma de Hodgkin representa una neoplasia poco común que afecta los ganglios linfáticos. Esta neoplasia tiene dos picos de incidencia, uno entre 15 y 30 años de edad y otro pico a los 55 años. La Organización Mundial de la Salud clasificó el infoma de Hodgkin en dos tipos diferentes, el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma de Hodgkin nodular linfocítico predominante.¹ El linfoma de Hodgkin clásico se caracteriza por la existencia de células de Reed-Stenberg en un ambiente inflamatorio, en tanto que el linfoma de Hodgkin nodular linfocítico predominante cuenta con células predominantemente linfocíticas, algunas veces llamadas “células en palomita de maíz”. El linfoma de Hodgkin clásico se divide en cuatro subtipos; esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocítica y rico en linfocitos.²

Linfoma de Hodgkin clásico

Fisiopatología

Se sospechó desde un inicio, por estudios epidemiológicos, que en la aparición del linfoma de Hodgkin podría estar implicado algún agente infeccioso. La incidencia bimodal sugirió que la posibilidad de padecer la enfermedad aumentaba al retrasarse el contacto con el agente infeccioso. Estudios de pacientes con linfoma de Hodgkin demostraron concentraciones elevadas de anticuerpos frente al virus de Epstein-Barr, especialmente anti-EBNA-2.³

En 1987, Weiss y colaboradores detectaron ADN del virus Epstein-Barr en muestras de linfoma de Hodgkin. Dos años más tarde, mediante técnicas de hibridación *in situ*, demostraron ADN del linfoma de Hodgkin en las células de Reed-Stenberg y en 1993, Armstrong y colaboradores, utilizando una técnica de hibridación *in situ* para la detección de EBERs, demostraron

que aproximadamente en 50% de los casos de linfoma de Hodgkin clásico, la mayor parte de las células neoplásicas expresaban estos ARNs, donde el linfoma de Hodgkin codifica en gran número de copias en células infectadas. Posteriormente se demostró que el virus Epstein-Barr persiste en las células neoplásicas en recaídas y en diferentes localizaciones. En este 50% de casos, las células de Reed-Stenberg expresan las proteínas codificadas por los genes LMP-1, LMP-2a y EBNA-1, patrón de expresión característico de la infección viral latente.⁴

La importancia del gen LMP-1 se debe a que simula un receptor CD40 activado constitutivamente que aumenta a su vez la actividad de la familia de los factores de transcripción por la vía NF-kB. La LMP-2 bloquea la expresión del receptor de la célula B y, por tanto, actúa como un gen antiapoptótico, además de activar a la familia NF-kB. Con esto, el virus Epstein-Barr permite que las células de Reed-Stenberg sobrevivan en el centro germinal y favorece la expresión de NFkB, que consecutivamente provoca la expresión de genes proliferativos y antiapoptóticos.

Aún queda 50% de pacientes en cuyo caso no se demuestra la expresión del virus Epstein-Barr. Aquí se han encontrado mutaciones del gen Ikbk, donde las cinasas Ikb y especialmente la Ikb α retienen en el citoplasma a NFkB; cuando estas cinasas reciben la señal estimuladora se fosforilan y liberan a NFkB, que se traslada al núcleo iniciando la transcripción. Sin embargo, este tipo de mutaciones no se encuentran en todos los pacientes.

En la actualidad se ha relacionado la mutación 9p24.1 con linfoma de Hodgkin clásico (hasta en el 100% de los pacientes). Las alteraciones relacionadas son: ganancia de copias en 58%, amplificación en 29%, polisomía en 10% y rearrreglo en 2%. Esto se ha vinculado con la expresión de la proteína PD-L1.⁵

Patología

La clasificación actual del linfoma de Hodgkin no sufrió cambios en la actualización de la OMS en 2016, se basa en la propuesta por Robert Lukes y James Butler desde 1966, así como la propuesta de los dos subtipos, linfoma de Hodgkin clásico y linfoma de Hodgkin nodular linfocítico predominante, desde 2001.

Para el diagnóstico es necesaria la existencia de las células de Reed-Stenberg en el entorno celular apropiado. Existen algunas variantes de estas células que incluyen las mononucleares (células de Hodgkin), multinucleadas, lacunares (en esclerosis nodular), pleomórficas y momificadas (células apoptósicas).

Morfología

El linfoma de Hodgkin clásico incluye las variedades histológicas esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y depleción linfocitaria.

El linfoma de Hodgkin clásico variedad esclerosis nodular es el subtipo más frecuente (60-80% de los casos). Incide en adolescentes y adultos jóvenes con manifestación generalmente mediastinal y supradiaphragmática, aunque puede afectar cualquier sitio nodal. En términos histológicos, se observa un patrón parcialmente nodular debido a la existencia de bandas fibrosas junto a áreas difusas. La célula característica es la variante lacunar de la célula de Reed-Stenberg.

Las células de Reed-Stenberg tienen un núcleo multilobulado, con nucléolos pequeños y abundante citoplasma pálido que produce un espacio vacío, "una laguna", al ser fijado en formol por retracción del citoplasma. El componente no neoplásico contiene linfocitos mayoritariamente de estirpe T, histiocitos, plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos, y con frecuencia se observa necrosis.

El linfoma de Hodgkin clásico variedad celularidad mixta constituye 15-30% de los casos y aparece a cualquier edad. A diferencia de la variedad esclerosis nodular, la afectación del mediastino no es frecuente y, al contrario que la esclerosis nodular, la afectación de ganglios abdominales y esplénica es más común.

En el linfoma de Hodgkin clásico variedad esclerosis nodular, así como en la variedad celularidad mixta, se pueden afectar focalmente las áreas interfoliculares de los ganglios linfáticos, lo que puede acompañarse de hiperplasia folicular con cambios involutivos que simulan enfermedad de Castleman.

En el linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos las células neoplásicas son de tipo clásico o lacunar y el componente no neoplásico está construido mayoritariamente por linfocitos. Un porcentaje pequeño de estos casos puede tener un patrón de crecimiento vagamente nodular, con centros germinales en los nódulos y células neoplásicas en el manto de los folículos y en las áreas interfoliculares. Siempre debe diferenciarse del linfoma de Hodgkin nodular linfocítico predominante, para lo que es necesario el estudio de inmunohistoquímica. Este tipo constituye aproximadamente 5% de los casos, con predominio ligeramente mayor en hombres.

El linfoma de Hodgkin clásico variedad depleción linfocitaria es la forma menos frecuente, es una enfermedad de ancianos y pacientes con infección por VIH. Se manifiesta con adenomegalia abdominal, hepatoesplenomegalia y afectación de la médula ósea. Tiene patrón difuso y las células neoplásicas son numerosas y de aspecto sarcomatoso, el infiltrado no neoplásico es muy escaso.

Inmunofenotipo

La mayor parte de las veces, las células del linfoma de Hodgkin clásico expresan CD15+,

CD30+, con negatividad para CD45. En 90% de los casos se expresa PAX-5. En algunos casos se detecta expresión débil de diferentes antígenos de linaje B, como CD20 y CD79a. Además, es característica en linfoma de Hodgkin clásico la ausencia de expresión de los factores de transcripción OCT-2 y BOB-1.

La ausencia de expresión de CD30 y CD15 o la expresión de CD20 intensa en las células neoplásicas obliga a reconsiderar el diagnóstico, debe descartarse un LHPLN o un linfoma B de células grandes tipo rico en células T. La expresión de antígenos de estirpe T en la HRS es inusual, por lo que su existencia hace necesario un estudio molecular del gen TCR para descartar un linfoma T, aunque existe linfoma de Hodgkin clásico con expresión aberrante de células T.

Cerca de la mitad de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico expresa la proteína latente de membrana (LMP-1) codificada por el virus de Epstein-Barr.

Estadificación

La estadificación se basa en el sistema de Ann Arbor, con una subdivisión para la existencia o ausencia de síntomas sistémicos (A, sin síntomas; B con síntomas), que se manifiestan como fiebre inexplicable ($> 38^{\circ}\text{C}$), diaforesis nocturna o pérdida de peso corporal ($> 10\%$) en los últimos seis meses de diagnóstico. Se clasifican, además, en tres grupos: etapa temprana favorable (estadio I-II sin factores desfavorables), etapa temprana desfavorable (estadio I-II con cualquier factor desfavorable) y etapa avanzada de la enfermedad (estadio III-IV).

Las definiciones de enfermedad voluminosa dependen del sitio en donde se encuentre la actividad de la enfermedad. Para definir enfermedad voluminosa mediastinal se mide el radio de masa mediastinal (RMM) que representa el

ancho máximo de la masa mediastinal intratorácica, con un valor de índice transtorácico > 0.33 para definirse como enfermedad voluminosa. Otra definición de enfermedad voluminosa es la existencia de masa nodal ≥ 10 cm de diámetro.

Los factores de riesgo desfavorables de enfermedad temprana varían según el grupo de estudio en estos pacientes.

El Grupo de Estudio Alemán de Linfoma de Hodgkin (GHSG) considera: velocidad de sedimentación globular (VSG) > 50 con enfermedad A o > 30 con enfermedad B; RMM > 0.33 , > 2 sitios nodales y lesiones extranodales. La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) lo define con: edad igual o mayor a 50 años; VSG > 50 con enfermedad A o > 30 con enfermedad B; RTM > 0.35 y tres sitios nodales. Las guías de la NCCN consideran: VSG > 50 con enfermedad A o enfermedad B, RMM > 0.33 , más de tres sitios nodales y enfermedad voluminosa > 10 cm.

Se realizó un grupo colaborativo internacional en donde se identificaron siete factores de pronóstico adverso con disminución de tasas de supervivencia de 7 a 8% por año, que son: edad de 45 años o mayor; género masculino; etapa clínica IV; albúmina menor de 4 g/dL; hemoglobina menor de 10.5 g/dL; leucocitosis ($> 15,000/\text{mm}^3$) y linfocitopenia ($< 8\%$, $< 600/\text{mm}^3$ o ambos).

Con esto se definió el Índice Internacional de Pronóstico (IPS) por la existencia de estos factores de pronóstico al diagnóstico, que determina el manejo clínico y predice el pronóstico de los pacientes en etapa clínica avanzada. Los pacientes con menos de tres factores de pronóstico pueden ser tratados con ABVD, mientras los pacientes con más de tres factores son aptos para recibir tratamiento con BEACOPP con dosis escaladas.

Diagnóstico

Se recomienda siempre una biopsia por escisión del nódulo linfático, en algunos casos puede realizarse con trucut. Teniendo en cuenta que en el diagnóstico de las neoplasias malignas se realizan biopsias de aspiración con aguja fina, en linfoma su uso es controvertido.

Se recomienda realizar estudios de inmunohistoquímica con CD15, CD30, CD3, CD45, CD20, CD79a, BCL6, PAX-5 y mutación en 9p24.1.

En el historial de los pacientes se determinará si hay síntomas B, fatiga, prurito, intolerancia al alcohol y adenomegalia u organomegalia (hepática o esplénica). Deben realizarse: estudios convencionales de laboratorio (biometría hemática completa, VSG, deshidrogenasa láctica, albúmina, función renal y hepática), PET/CT o, si no se cuenta con éste, TAC diagnóstica con contraste.⁶ Si se encuentran lesiones positivas en PET en sitios fuera de la identificación inicial de la enfermedad o con lesiones inconsistentes para la manifestación del linfoma de Hodgkin, debe realizarse una evaluación adicional de estas lesiones (clínica, patológica o ambas). La médula ósea puede asumirse infiltrada si el PET muestra lesiones esqueléticas multifocales (tres o más lesiones); sin embargo, la indicación de aspirado de médula ósea será únicamente con la existencia de citopenias. Se recomienda la determinación de la fracción de eyección en los pacientes que recibirán quimioterapia con base en doxorubicina. Debe realizarse perfil viral con VIH y virus de hepatitis B o C. En los pacientes con tratamiento con bleomicina debe evaluarse la función pulmonar, ya sea con capacidad de difusión de monóxido de carbono o con espirometría. En toda mujer en edad fértil debe hacerse una prueba de embarazo; antes del tratamiento puede buscarse la preservación de la fertilidad.

Tratamiento

El tratamiento se divide en dos grupos inicialmente:

Etapa I-II:

- etapa I-II favorable
- etapa I-II desfavorable sin enfermedad voluminosa
- etapa I-II desfavorable con enfermedad voluminosa

Etapa III-IV.

Etapa I-II favorable. En la actualidad el tratamiento de primera línea es ABVD por tres ciclos con PET al final de tratamiento negativo; si en el PET se encuentra una escala de Deauville de 3 o 4 se recomienda un ciclo más de ABVD + radioterapia (RT) a 30 Gy. Existe también la opción de modalidad de terapia combinada ABVD 2 ciclos + radioterapia (20 Gy en el campo afectado). Otra opción es el régimen de Stanford V para evitar la toxicidad de la bleomicina en los pulmones.

Etapa I-II desfavorable. En estos pacientes sin enfermedad voluminosa se recomienda ABVD por dos ciclos seguidos de PET; si resulta negativo se tratará con dos ciclos más seguidos de radioterapia (30 Gy) o cuatro ciclos más, con o sin radioterapia. En pacientes con escala de Deauville 3 o 4 se recomiendan cuatro ciclos más de ABVD seguidos de radioterapia, o cambiar con dos ciclos de BEACOPP escalado. También se cuenta con la opción del régimen de Standford V por tres ciclos seguidos de radioterapia (30-36 Gy).

Los pacientes con enfermedad voluminosa deberán recibir tratamiento con ABVD, dos ciclos con PET; al finalizar estos dos ciclos, si el PET resulta con escala Deauville de 1 a 3 continuará

con dos ciclos (cuatro ciclos en total), seguida de radioterapia; también se pueden dar cuatro ciclos más (seis ciclos en total), con o sin radioterapia. Los pacientes con escala de Deauville de 4 son tratados con dos ciclos más (cuatro ciclos en total) seguidos de radioterapia, dos ciclos de BEACOPP escalado seguidos de 30 Gy de radioterapia. Se puede prescribir el régimen de Stanford V por tres ciclos seguidos de radioterapia (30-36 Gy). La radioterapia está recomendada para todos los pacientes con sitios nodales mayores de 5 cm y debe administrarse entre dos y tres semanas posteriores a quimioterapia.

En los pacientes con escala de Deauville 5 siempre debe realizarse biopsia; cuando ésta resulte negativa se continuará con terapia planeada desde el inicio y si resulta positiva en todos los casos se manejará como enfermedad resistente.

Etapa III y IV. En estos pacientes, el ABVD es el tratamiento patrón de referencia en pacientes con IPS < 3, así como el BEACOPP en pacientes con IPS > 4 con edad menor a 60 años.

El ABVD se prescribe por dos ciclos seguidos de PET. Si se encuentra negativo, se terminará tratamiento con dos ciclos más (cuatro ciclos) o puede optarse por dar cuatro ciclos de AVD. En pacientes con PET positivo posterior a dos ciclos de ABVD puede utilizarse una intensificación temprana con cuatro ciclos de BEACOPP escalado con radioterapia o PET al finalizar el tratamiento.

En pacientes aptos para recibir BEACOPP deben administrarse seis ciclos seguidos de PET, únicamente los pacientes con escala de Deauville 3-4 con sitios > 2.5 cm son aptos para radioterapia. Después de dos ciclos de BEACOPP puede realizarse PET, si éste se encuentra con negatividad y respuesta completa puede optarse por la terapia de desescalación con ABVD por cuatro ciclos más.

En los pacientes con escala de Deauville 5 siempre debe realizarse biopsia: cuando ésta resulte negativa se continuará con terapia planeada desde el inicio y, si resulta positiva, en todos los casos se tratará como enfermedad resistente.^{7,8}

Terapias de segunda línea

El anticuerpo monoclonal, brentuximab (Vedotin), dirigido contra las células que expresan CD30, incluidas las células de Reed-Stenberg de linfoma de Hodgkin, es una nueva alternativa para los pacientes en recaída o resistentes. Todavía no está claro si este tratamiento puede lograr remisiones a largo plazo y evitar la necesidad de trasplante.^{9,10}

Los ligandos 1 y 2 de muerte programada (PD-L1 y PD-L2) están sobreexpresados por células Reed-Stenberg (RS) en linfoma de Hodgkin clásico, lo que conduce a la evasión de la vigilancia inmunitaria. Pequeños estudios prospectivos han reportado altas tasas de respuesta con inhibidores de PD-1 (por ejemplo, nivolumab, pembrolizumab). Se requiere un estudio adicional para determinar si ese tratamiento proporciona un beneficio de supervivencia en linfoma de Hodgkin en recaída o resistente.⁵

No existe un régimen de quimioterapia de rescate patrón de referencia contra el linfoma de Hodgkin en recaída o resistente y la práctica clínica varía ampliamente. Por lo general, se prefiere la terapia de rescate con ICE (ifosfámda, carboplatino, etopósido) para la mayoría de los pacientes que son aptos para trasplante. La mayoría de los pacientes son tratados con dos ciclos de quimioterapia de rescate, con o sin radioterapia, seguido de trasplante autólogo.

Manejo del linfoma de Hodgkin clásico en adultos mayores (> 60 años)

En pacientes con etapa I-II favorable se ha incluido como primer tratamiento el régimen ABVD

por dos ciclos, seguidos de dos ciclos de AVD y radioterapia (20-30 Gy). Otros esquemas de tratamiento incluyen cuatro ciclos de CHOP con radioterapia.

En etapa clínica I-II desfavorable o etapa III-V deben darse dos ciclos de ABVD, seguidos de PET, si resulta negativo debe completarse con AVD por cuatro ciclos más. También puede optarse por tratamiento de seis ciclos de CHOP, con o sin radioterapia.

Seguimiento por efectos tardíos

Las neoplasias secundarias, enfermedad cardiovascular, hipotiroidismo y problemas de infertilidad son los efectos adversos más graves a largo plazo para los supervivientes al linfoma.

Los tumores sólidos son los cánceres secundarios más comunes después de 10 años posteriores a tratamiento. El riesgo aumenta si se prescribió radioterapia de primera línea. El cáncer de pulmón y de mama son los más comunes en pacientes supervivientes a linfoma de Hodgkin. Deberá realizarse búsqueda de neoplasia mamaria (mamografía o por imagen de resonancia magnética) a los 8-10 años de terminado el tratamiento.

La radioterapia mediastinal y el tratamiento basado en antracíclicos son los factores de riesgo más importantes de padecer enfermedad cardíaca. Después del tratamiento se han encontrado anomalías coronarias en angiografías en 15% de los pacientes.

El 50% de los pacientes que recibieron radioterapia a mediastino tienen anomalías de la función tiroidea, generalmente hipotiroidismo,

por lo que debe realizarse una prueba de función tiroidea al menos una vez al año.

REFERENCIAS

1. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011;105(11):1684-1692. doi:10.1038/bjc.2011.450.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7-30. doi:10.3322/caac.21387.
3. Hu E, Hufford S, Lukes R, et al. Third-World Hodgkin's disease at Los Angeles County-University of Southern California Medical Center. *J Clin Oncol* 1988;6(8):1285-1292. doi:10.1200/JCO.1988.6.8.1285.
4. Caldwell RG, Wilson JB, Anderson SJ, Longnecker R. Epstein-Barr virus LMP2A drives B cell development and survival in the absence of normal B cell receptor signals. *Immunity* 1998;9(3):405-411. doi:10.1016/S1074-7613(00)80623-8.
5. Roemer MGM, Ligon AH, Engert A, et al. Chromosome 9p24.1/PD-L1/PD-L2 Alterations and PD-L1 Expression and treatment outcomes in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with nivolumab (PD-1 Blockade). *Blood* 2016;128(22):2923-2923.
6. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(17):1598-1607. doi:10.1056/NEJMoa1408648.
7. Advani RH, Hoppe RT, Baer D, Mason J. Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial. *Ann Oncol* 2013 Apr;24(4):1044-8. doi: 10.1093/annonc/mds542.
8. Eich HT, Diehl V, Gørgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 Trial. *J Clin Oncol* 2016;28(27):4199-4206. doi:10.1200/JCO.2010.29.8018.
9. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. <http://dxdoi.org/101056/NEJMoa1002965>. 2010;363(19):1812-1821. doi:10.1056/NEJMoa1002965.
10. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab Vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;30(18):2183-2189. doi:10.1200/JCO.2011.38.0410.