



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

LINFOMA DE HODGKIN: EPIDEMIOLOGÍA, FISIOPATOLOGÍA, CLASIFICACIÓN Y PRONÓSTICO.

HODGKIN'S LYMPHOMA: EPIDEMIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, CLASSIFICATION AND PROGNOSIS.

Héctor Foncea¹

¹Médico-Cirujano, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile.

RESUMEN

Introducción: El propósito de esta revisión es resumir los aspectos esenciales sobre la epidemiología, fisiopatología, clasificación y pronóstico del linfoma de Hodgkin (LH).

Cuerpo de la Revisión: El LH es un linfoma B específico que afecta a ganglios linfáticos periféricos y, en ocasiones, áreas extraganglionares. Se clasifica en dos entidades, el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular. Cada tipo cuenta con células distintivas que interactúan con un microambiente especial. Es característico que los pacientes con LH presenten síntomas B. Para el diagnóstico se utilizan estudios de laboratorio, imágenes y anatomopatológicos. La clasificación más usada en el mundo actualmente es la de Ann Arbor ya que ayuda a establecer el pronóstico de la enfermedad.

Discusión: Respecto a la clasificación anterior del LH, al año 2016, no se han realizado cambios importantes, salvo algunas acotaciones sobre el LH con predominio linfocítico nodular y el LH clásico rico en linfocitos. Las técnicas moleculares han encontrado características compartidas entre linfomas, lo que confirma que las clasificaciones deben adaptarse a los nuevos hallazgos citogenéticos.

PALABRAS CLAVE: *linfoma de Hodgkin; epidemiología; clasificación; pronóstico; fisiopatología.*

ABSTRACT

Introduction: The purpose of this review is to summarize the essential aspects of the epidemiology, pathophysiology, classification and prognosis of Hodgkin's lymphoma (HL).

Review's Body HL is a B specific lymphoma which affects peripheral lymph nodes and sometimes extranodal areas. It is classified into two entities, classical HL and nodular lymphocyte-predominant HL. Each type has features cells that interact with a special microenvironment. Characteristically, patients with HL have B symptoms. For diagnosis, laboratory studies, images and histopathologic findings are used. The most used in the world currently is the Ann Arbor because it establishes the prognosis of the disease.

Discussion: Compared to the previous classification of LH, no major changes have been made, except for some modifications on nodular lymphocyte-predominant HL and lymphocyte-rich classic HL. Molecular techniques have found shared characteristics between lymphomas, which confirms that the classifications must be adapted to new cytogenetic findings.

KEYWORDS: *Hodgkin lymphoma; epidemiology; classification; prognosis/cytology; prognosis/physiopathology.*



INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Hodgkin (LH), antiguamente llamado enfermedad de Hodgkin es un linfoma B específico. Esta neoplasia afecta típicamente ganglios linfáticos periféricos, pero también puede involucrar áreas extraganglionares como el bazo, hígado y médula ósea. Por sus características morfológicas e inmunofenotípicas se clasifica en dos entidades, el Linfoma de Hodgkin clásico (LHC), con sus distintos subtipos, y el Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (LHPLN). Cada tipo cuenta con células características, siendo para el LHC, las células Reed-Sternberg (cRS) y para el LHPLN, las células linfocíticas e histiocíticas (cL&H)⁽¹⁾. Afecta a personas en edades tempranas y luego avanzadas, siguiendo un patrón bimodal⁽²⁾.

El propósito de esta revisión es resumir los aspectos esenciales sobre la epidemiología y la fisiopatología del LH. Por otro lado se intentará entregar una guía clara sobre su etapificación y pronóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

En el primer informe de Registro Poblacional de Cáncer (RPC) de Chile, con datos obtenidos de las regiones de Antofagasta, Los Ríos y Biobío en el quinquenio 2003-2007, se pudo estimar la incidencia de distintos tipos de cáncer en nuestro país y sus regiones. Para el LH, se estimó que su incidencia es de 1.1 por 100.000 habitantes en el caso de hombres y de 0.7 por 100.000 habitantes en el caso de las mujeres. La proporción fue de 1.13 hombres por cada mujer. Llama la atención que, en las regiones de Antofagasta y Los Ríos, el LH se encontró dentro de las 10 neoplasias más frecuente si se considera el grupo de 15-29 años. Al confeccionar un gráfico de incidencia promedio, con los valores obtenidos de cada región centinela, se ve una tendencia a repetir el patrón bimodal encontrado en la literatura internacional, con incidencias más altas en edades mayores de 65 años (**Figura 1**)⁽²⁻⁴⁾.

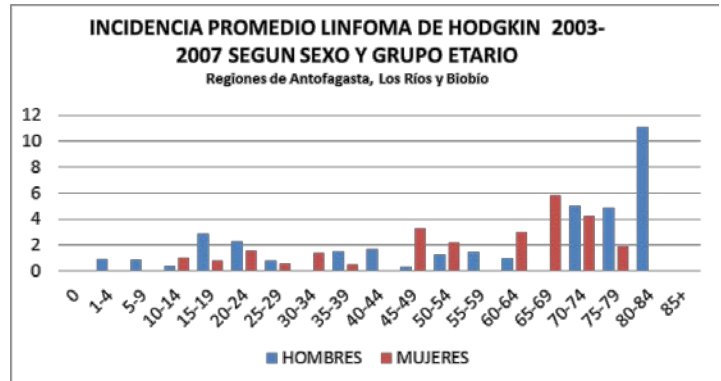


Figura 1. Incidencia promedio de linfoma de Hodgkin según grupo etario y sexo, calculada como el promedio de los datos obtenidos en las regiones de Antofagasta, Los Ríos y Biobío durante los años 2003-2007. Valores por 100.000 habitantes. Datos obtenidos del primer RPC Chile, MINSAL.

HISTOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El LHC y el LHPLN son entidades difíciles de estudiar ya que cuentan con una pequeña población de células malignas (0.1 al 2%) en un fondo celular inflamatorio. Esto dificulta la biopsia⁽⁵⁾.

Las cRS, de gran tamaño, son bi o multinucleadas. Sus equivalentes mononucleares son las células de Hodgkin y en conjunto se denominan células de Hodgkin y Reed-Sternberg (cHRS). Las cL&H morfológicamente se asemejan a un "popcorn" con su aspecto multilobulado. Mediante el análisis de genes de inmunoglobulinas se ha podido demostrar que el origen de las cHRS y las cL&H es en el linaje B⁽⁶⁾.

Ambos tipos celulares tienen la capacidad de reclutar de forma activa células B, eosinófilos, células T, fibroblastos, mastocitos, macrófagos y células plasmáticas, estableciendo un fondo inflamatorio, que promueve señalizaciones paracrinas que permiten la viabilidad del tumor. Sin embargo, a pesar de estas similitudes, hay diferencias importantes detalladas de forma separada a continuación.



CÉLULAS LINFOCÍTICAS E HISTIOCÍTICAS

Como se mencionó anteriormente, estas células se pueden encontrar en el subtipo LHPLN. Crecen en organizaciones parecidas al centro germinal (CG) llamadas estructuras foliculares. En el fondo inflamatorio, además de células B, se puede encontrar células T-helper del tipo CG y células dendríticas foliculares⁽¹⁾.

La expresión de ciertos marcadores por las cL&H ya hacía sospechar su origen en las células B desde hace un tiempo. Entre estos marcadores, destacaba BCL6, que juega un papel importante en la regulación durante la respuesta inmune dependiente de células T. Por otro lado, se encontraron expresiones de CD79, Pax5 y OCT2, entre otros, que apoyaban esta teoría⁽⁷⁾.

Con las técnicas de tecnología molecular se demostró, mediante la detección de reordenamientos génicos clonales de las cadenas variables de inmunoglobulinas (Ig) pesadas y livianas, que el origen de las cL&H es en la estirpe B, específicamente luego de la etapa centroblastica de la diferenciación durante la respuesta inmune. Fueron Marafioti T. *et al*, quienes buscando clarificar la clonalidad de las cL&H en el LHPLN, estudiaron el reordenamiento de los genes VH de estas células, encontrando que eran idénticos. Debido a que sólo las células B experimentan este proceso (y luego de su paso por el centro germinal) se confirmó la línea celular⁽⁸⁾.

Las cL&H muestran diversidad intraclonal, con la presencia de hipermutaciones somáticas en curso (“*ongoing*”). A diferencia de lo que ocurre en las cHRS (ver más adelante), en este caso los reordenamientos son funcionales, y se puede detectar ARN de inmunoglobulinas con alta afinidad.

CÉLULAS HRS

Las cHRS generalmente provienen de células del CG que debido a mutaciones debiesen sufrir apoptosis, pero que por algún motivo escapan de esta vía. Normalmente no retienen el inmunofenotipo típico de las células B e incluso expresan genes que se encuentran en otras líneas celulares.

La teoría actual es que el perder la identidad, les permitiría escapar de la muerte celular. El LHC es el único linfoma que tiene esta característica⁽⁹⁾.

Pareciera que el fondo inflamatorio es más importante que el de las cL&H. Éste permite que las cHRS mediante complejas vías de señalización puedan mantener su potencial proliferativo, evadir el ataque de células T citotóxicas y células NK y escapar de la apoptosis. Se han descritos múltiples interacciones con eosinófilos, mastocitos, fibroblastos, macrófagos, células NK, Células T CD8+, células T helper CD4+, células T reguladores CD4+ y neutrófilos⁽⁹⁾.

Tal como se resumen en la **Tabla 1**, en las cHRS se encuentra una menor expresión de factores de transcripción propios de las células B como OCT2, PU.1 y BOB1 y expresión aberrante de reguladores que pueden suprimir genes B, como Notch1 e ID2. Esto último lleva a que en muchos casos se deban hacer estudios para LHC derivado de células T, ya que estas vías son propias de estas células⁽¹⁰⁾. Las cHRS también expresan IL-13 junto con su receptor, que podría corresponder a un mecanismo autocrino en la génesis del linfoma^(11,12).

Por medio de tecnología molecular, al igual que en el caso de las cL&H, se ha encontrado que las cHRS tienen reordenamientos clonales con mutaciones somáticas de los genes de IgV de las cadenas pesadas y livianas, confirmando su origen en la estirpe B, que en un principio fue difícil de dilucidar. Esto ocurre durante el paso de las células B por el centro germinal. Sin embargo, a diferencia de las cL&H, no se encuentran hipermutaciones somáticas. Se piensa que producto de numerosas mutaciones aberrantes, los reordenamientos no serían funcionales. Para aquellos casos con potencial de producir inmunoglobulinas de superficie, se ha encontrado que estas células carecen de factores de transcripción que completen el proceso^(8,13).

Las cHRS muestran una fuerte actividad constitutiva del factor de transcripción NF-κB, que promueve la proliferación celular y activa las vías antiapoptóticas. Se ha llegado a encontrar su presencia hasta en el 100% de los casos. La causa de su expresión constitutiva, aún no está



clara del todo, pero se piensa que puede ser debido a mutaciones del gen *Ikba* o debido a una infección viral. Otro mecanismo antiapoptótico es la pérdida de la expresión del Receptor de células B (BCR) que se relaciona con la evasión del reconocimiento celular⁽¹⁴⁾.

	cHRS	cL&H
Mutaciones somáticas genes Ig V	+	+
Mutaciones somáticas en curso ("ongoing")	-	+
Origen celular	cB del CG	cB del CG seleccionadas por Ag
FT de cB		
OCT2	Raro	+
BOB1	Raro	+
PU.1	Raro	+
Mc. de cB del CG		
BCL-6	Raro	+
Molec. de superficie cB		
CD20	Raro	+
CD79	Raro	+
Mc. no presentes en cB		
CD15 (granulocitos)	+	-
CD30	+	-
Sup. de genes de cB		
Notch 1	+	-
ID2		
STAT5A y 5B	+	-
Expresión NF-κB const.	+	-
Expresión de BCR	-	+
Pax-5	+	+
Infección con EBV	+	-
	(40%)	
Origen en célula T	Raro	No

Tabla 1. Comparación entre las características de las cHRS y cL&H. cB: células B; CG: centro germinal; Ag: Antígeno; BCR: receptor de célula B; EBV: Virus Epstein-Barr; FT: Factores de transcripción; Mc: Marcadores; Sup: supresores; Molec: Moléculas; const; constitutiva.

Se ha descrito, que en aproximadamente el 40% de los casos de LHC, se encuentra una infección latente del virus Epstein-Barr (EBV) en las cHRS. La infección se produce de forma clonal, por lo que se cree que ocurre tempranamente en el desarrollo del linfoma. Se ha visto expresión de proteínas codificadas por los genes virales LMP, que tienen la capacidad de transformación maligna⁽¹⁵⁾. Estas proteínas pueden disminuir la expresión de BCR y aumentar la expresión de NF-κβ. Quizás por ello el EBV se relaciona con tantas neoplasias dentro de las que se incluye, además, el linfoma de Burkitt endémico y la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante⁽¹⁶⁾.

MICROAMBIENTE

La importancia del microambiente se ha descrito en varias publicaciones. En el LH existe entrecruzamiento de señales que permiten la supervivencia del tumor, creando un entorno privilegiado para su crecimiento. Se logra suprimir la apoptosis y evadir la respuesta inmune del huésped. La modulación de este proceso es compleja y requeriría de un extenso apartado que escapa al objetivo de esta revisión, aunque es importante mencionar algunas cosas: (a) Las cHRS tienen la capacidad de secretar citoquinas y quimioquinas, que les confiere la capacidad de reclutar células y conformar un ambiente inflamatorio favorable; (b) En el LHC la mayoría de las células encontradas en el fondo inflamatorio corresponden a células T CD4+ y, de éstas, la mayoría corresponderían a los subtipos T helper 2 y T regulador⁽¹⁷⁾. Producto de sus interacciones con las cHRS se ha visto que la producción de IL-10 y TGF-β tiene efectos supresores en la función de los linfocitos T citotóxicos y sería uno de los mecanismos de evasión de la respuesta inmune⁽¹⁸⁾; (c) En el caso de LHPLN el fondo inflamatorio se compone en su mayoría de células B; (d) Pareciera que el microambiente es más importante para las cHRS que para las cL&H; (e) Otro mecanismo de evasión es la sobreexpresión de moléculas de superficie como Fa ligando, que mantiene la tolerancia periférica⁽¹⁸⁾; (f) Se ha visto que en pacientes infectados por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), estas células malignas pueden tener un crecimiento acelerado⁽¹⁹⁾, aunque por otro lado se ha visto que en ratones inmunodeprimidos, las cHRS tienen dificultad en su desarrollo, lo que demuestra la complejidad de la oncogénesis y que debe haber un balance entre la evasión inmunológica y el reclutamiento celular que conforma el fondo inflamatorio⁽²⁰⁾.

FACTORES DE RIESGO

Los pacientes VIH+ tienen mayor riesgo de desarrollar LH⁽²¹⁾. Otros estudios han asociado al LH con tabaquismo crónico^(22,23), radiación ionizante de uranio, trabajo en bomba de bencina⁽²⁴⁾ e incluso condición socioeconómica favorable⁽²⁵⁾. El LH se asocia a infección con EBV como se mencionó previamente.



CLÍNICA

Los pacientes con LH suelen presentar un gran ganglio linfático, indoloro, cervical, junto con los llamados síntomas B (fiebre mayor a 38°C, sudoración nocturna y baja de peso). La fatiga está presente en la mayoría de los pacientes y puede encontrarse prurito persistente. También se encuentran casos con sensación de masa abdominal o nódulos en la piel. La mayoría de los ganglios afectados son supradiaphragmáticos y se puede comprometer el mediastino. La diseminación es por lo general linfática, pero también se producen formas extraganglionares, que invaden otros órganos como hígado, bazo, médula ósea y pulmón, lo que confiere pronóstico para la enfermedad. En el caso de grandes masas mediastínicas se ve compromiso respiratorio. El prurito puede ser el principal síntoma y aparecer antes del diagnóstico de LH⁽²⁶⁾.

DIAGNÓSTICO

La sospecha generalmente parte con una adenopatía que no responde a tratamiento antiinflamatorio y antibiótico. El estudio inicial recomendado en la literatura es con hemograma, albumina, proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación, lactato deshidrogenasa, perfil hepático, calcemia, fosfatasa alcalina, función renal, $\beta 2$ microglobulina y serología VIH⁽²⁶⁾.

En cuanto a imágenes, se recomienda realizar radiografía de tórax, en busca de masas mediastínicas y posteriormente una tomografía computada de tórax y abdomen y pelvis, en donde se deben buscar linfonodos aumentados de tamaño, hepatomegalia, esplenomegalia y nódulos pulmonares. En algunos países se exige de entrada la tomografía por emisión de positrones para la etapificación inicial, ya que permite una mejor clasificación y sirve para objetivar respuesta a tratamiento⁽²⁷⁾. En Chile no es obligatoria.

El diagnóstico final se hace por medio de biopsia excisional del ganglio linfático comprometido, con la que además se realiza el estudio inmunohistoquímico que ayuda a clasificar el linfoma. Para la confirmación se debe demostrar la presencia de las cHRS y sus variantes, entre

las que se consideran las cL&H.

REVISIÓN 2016

Tal como lo describen Steven H. et al⁽²⁸⁾, el LHPLN puede evolucionar hacia una proliferación consistente en células T difusas. Es por ello que respecto a la versión anterior de la clasificación de la *World Health Organization* de las neoplasias linfoides del 2008⁽²⁹⁾, en la actualización 2016 se recomienda denominar a estos casos como transformación “THRLBCL-like” (del inglés *T-cell histiocyte-rich diffuse large B-cell lymphoma*) de LHPLN, con su categoría independiente. Se ha visto que esta progresión se asocia a mal pronóstico⁽²⁸⁾.

CLASIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

La clasificación más usada en la práctica clínica es la de Ann Arbor, creada en 1971 y luego modificada en 1990 por Cotswolds⁽³⁰⁾ (**Tabla 2**). Luego, para el pronóstico se dividen los estadios I y II (tempranos) de los estadios III y IV (avanzados).

LH EN ETAPA TEMPRANA (ETAPA I Y II)

La *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), el *German Hodgkin Study Group* (GHSG) y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) han propuesto factores de mal pronóstico para las etapas I y II del LH. En el trabajo de B. Klimm *et al*, se comparan estos distintos sistemas de medida y se muestran los resultados respecto a la sobrevida libre de progresión y sobrevida global a 5 años⁽³¹⁾ (**Tabla 3**).

LH AVANZADO

Para etapas avanzadas del LH se ocupa el *International Prognostic Score* (IPS), publicado en 1998. Este sistema fue creado en base a 5.141 pacientes con LH avanzado tratados con quimioterapia. Los criterios seleccionados fueron: Edad >45 años, Albuminemia <4g/dL, Hemoglobina <10.5g/dL, género Masculino, Etapa IV, Leucocitos $\geq 15.000/mm^3$ y Linfocitos <600/mm³ y/o <8% del total de



Leucocitos. Posteriormente, esta escala se aplicó a una población de 740 pacientes, también con LH avanzado a los que se les trató con el esquema de doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina⁽³²⁾. Las sobrevidas globales y libres de progresión se muestran en la **Tabla 4**. Finalmente, para aquellos casos que no responden a quimioterapia satisfactoriamente, la sobrevida no supera el 30%⁽³³⁾.

sus características y han mejorado nuestra comprensión sobre la historia natural de la enfermedad. Como tarea pendiente queda la realización de una clasificación molecular, con la cual se propongan nuevos subtipos de LH. Esto ayudará a mejorar el tratamiento de los pacientes por medio de terapias dirigidas.

DISCUSIÓN

El LH es una entidad neoplásica que aún guarda muchos secretos, los nuevos avances han ayudado a complementar

ESTADIO	COMPROMISO
I	Un solo grupo ganglionar o una estructura linfoide.
IE	Si incluye un sitio extraganglionar contiguo y localizado
II	Dos o más grupos ganglionares en el mismo lado del diafragma
IIIE	Si incluye un sitio extraganglionar contiguo y localizado
III	Áreas ganglionares afectadas sobre y bajo el diafragma.
III1	Afectación bajo el diafragma se limita a: bazo, ganglios del hilio esplénico, ganglios celiacos o portales
III2	Afectación de los ganglios paraaórticos, iliacos, mesentéricos o inguinales
IIIS	Si incluye bazo
IIIE	Si incluye un sitio extraganglionar contiguo y localizado
IV	Afectación difusa extraganglionar.

Tabla 2. Clasificación de Ann Arbor modificada por Cotswolds. Todos los estadios se pueden clasificar en A o B, dependiendo de si presentan o no síntomas B respectivamente. Para los síntomas B se considera por lo menos 1 de los siguientes: T° > a 38°C axilar más de una semana sin otra causa evidente, baja de peso > 10% del peso corporal en los últimos 6 meses y/o sudoración nocturna. Se añade X al final si presenta una masa mediastínica mayor a 1/3 del diámetro transversal del tórax a nivel de espacio T5-T6) o un nódulo mayor a 10 cm.

Estudio	Factores de mal pronóstico	Pronóstico Favorable		Pronóstico Desfavorable	
		SLP a 5 años	SG a 5 años	SLP a 5 años	SG a 5 años
EORTC	Edad ≥ 50 años en el momento del diagnóstico VHS ≥ 30 mm/h si tiene síntomas B. VHS > 50 mm/h ≥ 4 grupos ganglionares comprometidos Masa mediastínica, razón ≥ 0,35*	94,2%	99,4%	87,6%	96,0%
GHS	Masa mediastínica ≥ 1/3* ≥ 1 lesión extranodal† VHS ≥ 50 mm/h VHS ≥ 30 mm/h si tiene síntomas B. ≥ 3 áreas ganglionares comprometidas	95,8%	98,8%	86,4%	96,2%
NCCN	Masa mediastínica ≥ 1/3* Masa > 10 cm VHS ≥ 50 mm/h ≥ 4 regiones nodales	95,3%	99,0%	86,7%	96,1%

Tabla 3. Sobrevida global y a 5 años de pacientes con LH etapa I y II con pronóstico favorable y desfavorable. Pronóstico favorable: sin la presencia de factores de mal pronóstico. Pronóstico desfavorable: con al menos un factor de mal pronóstico. Para este estudio se ocuparon los factores del mal pronóstico propuestos por los estudios EORTC, GHS y NCCN. Todos los resultados mostrados son estadísticamente significativos. SLP: Sobrevida libre de progresión; SG: sobrevida global. (*): respecto al diámetro transversal del tórax; (†): si el paciente está en etapa II B y tiene los factores masa mediastínica ≥ 1/3 y/o ≥ 1 lesión extranodal, se considera en etapa avanzada en esta clasificación.



Criterios Seleccionados		Puntaje		
Edad > 45años		1		
Albuminemia < 4g/dL		1		
Hemoglobina < 10,5 g/dL		1		
Género masculino		1		
Etapa IV		1		
Leucocitos ≥ 15.000 x mm ³		1		
Linfocitos < 600 x mm ³ /o < 8% de Leucocitos		1		
	IPS LH (1988) n=5141*	IPS (tratados de 1980-2010) n=740*		
Puntaje total	SG a 5 años (%)	SLP a 5 años (%)	SG a 5 años (%)	SLP a 5 años (%)
0	89	84	98	88
1	90	77	97	84
2	81	67	91	80
3	78	60	88	74
4	61	51	85	67
≥ 5	56	42	67	62

Tabla 4. Predicción de sobrevida de LH avanzado. **Arriba:** Criterios del IPS para etapificación de LH de avanzado. Cada uno cuenta con un puntaje de 1, que luego se sumarán para predecir la sobrevida global y progresión del paciente. **Abajo:** Pronóstico de pacientes con LH según la presencia de los criterios propuestos por la IPS. Se muestran los resultados del primer estudio de 1988 y los resultados de la nueva aplicación a pacientes tratados desde 1980 al 2010. *Pacientes catalogados de LH avanzado. SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión.

Información sobre el artículo

Recibido el 2 de octubre de 2016.

Aceptado el 17 de octubre de 2016.

Publicado el 29 de noviembre de 2016.

Correspondencia: Héctor Foncea Bobadilla, foncea.h@gmail.com.

El autor declara no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

El autor declara no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

Citar de la siguiente forma en formato de la National Library of Medicine (Vancouver):

Foncea H. Linfoma de Hodgkin: epidemiología, fisiopatología, clasificación y pronóstico. Rev Chil Estud Med. 2016 Nov;9(3):505-514.

Referencias

- Gobbi PG, Ferreri AJ, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;85:216-237.
- Alteri R, Bertaut T, Brooks D, Chambers W, Chang E, et al. Cancer Facts & Figures 2016. 1ª ed. Atlanta. American Cancer Society. 2014.
- Vallebuona C, Diaz N, Galaz J, Jofré A, Moya J, Umaña M et al. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile. Quinquenio 2003-2007. 1ª ed. Santiago. Minsal. 2012.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66:7.
- Slovak ML, Bedell V, Hsu YH, et al. Molecular karyotypes of Hodgkin and Reed-Sternberg cells at disease onset reveal distinct copy number alterations in chemosensitive versus refractory Hodgkin lymphoma. Clinical Cancer Research. 2011;17:3443-54.
- Farrell K, Jarrett RF. The molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. Histopathology. 2011;58:15-25.
- Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, Kuppers R.





- Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:151-174.
8. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, et al. Hodgkin and Reed Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood.* 2000; 95:1443-50.
 9. Kuppers R. Molecular biology of Hodgkin's lymphoma. *Adv Cancer Res.* 2002;84:277-312.
 10. Venkataraman G, Song JY, Tzankov A, et al. Aberrant T-cell antigen expression in classical Hodgkin lymphoma is associated with decreased event-free survival and overall survival. *Blood.* 2013;121:1795.
 11. Skinnider BF, Mak TW. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2002;99:4283.
 12. Tiacci E, Döring C, Brune V, et al. Analyzing primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells to capture the molecular and cellular pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2012;120:4609.
 13. Thomas R, Re D, Wolf J, Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma-molecular biology of Reed Sternberg cells. *The Lancet Oncol.* 2004;5:11-8.
 14. Bargou RC, Emmerich F, Krappmann D, et al. Constitutive nuclear factor Kappa B-Rel A activation is required for proliferation and survival of Hodgkin's disease tumor cells. *J Clin Invest.* 1997;100: 2961-9.
 15. Jarrett RF. Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 23-29.
 16. Caldwell RG, Wilson JB, Anderson SJ et al. Epstein-Barr virus LMP-2A drives B cell development and survival in the absence of normal B cell receptor signals. *Immunity.* 1998; 9:405-11.
 17. Poppema S, Bhan AK, Reinherz EL, et al: In situ immunologic characterization of cellular constituents in lymph nodes and spleens involved by Hodgkin's disease. *Blood.* 1982; 59:226-232.
 18. Greaves P, Clear A, Owen A, Iqbal A, Lee L, Matthews J, et al. Defining characteristics of classical Hodgkin lymphoma microenvironment T-helper cells. *Blood.* 2013;122:2856-2863.
 19. Carbone A, Gloghini A, Serraino D, et al. HIV-associated Hodgkin lymphoma. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009;4:3-10.
 20. Wu M, Lee H, Bellas RE, et al. Inhibition of NF-kappaB/Rel induces apoptosis of murine B cells. *EMBO J.* 1996;15:4682.
 21. Jacobson CA, Abramson JS. HIV-associated Hodgkin's lymphoma: prognosis and therapy in the era of cART. *Adv Hematol.* 2012;507257.
 22. Castillo JJ, Dalia S, Shum H. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and incidence of Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:3900.
 23. Kamper-Jørgensen M, Rostgaard K, Glaser SL, et al. Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Ann Oncol.* 2013;24:2245.
 24. Bin Q, Luo J. Role of polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 Ile105Val in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma risk: a Human Genome Epidemiology (HuGE) review. *Leukemia and Lymphoma.* 2013;54:14-20.
 25. Linabery AM, Erhardt EB, Fonstad RK, et al. Infectious, autoimmune and allergic diseases and risk of Hodgkin lymphoma in children and adolescents: a Children's Oncology Group study. *Int J Cancer.* 2014;135:1454.
 26. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32:3059.
 27. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L. Early interim2 FDG PET is prognostically superior to IPS score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report. *J Clin Oncol.* 2007;25:3746-52.
 28. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127:2375.
 29. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France. World Health Organization Classification of Tumours. IARC. 2008.
 30. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation





and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7:1630.

31. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Ann Oncol.* 2013;24:3070.
32. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era. *J Clin Oncol.* 2012;30:3383.
33. Fermé C, Mounier N, Diviné M. Intensive salvage chemotherapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced HD in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the GELAH89 trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:467-75.

