

Título: Linfoma de Hodgkin del adulto

Autores:

Dr. José Carnot Uría

Especialista de 2º Grado en Hematología. Profesor e Investigador Auxiliar.

Dra Kali Cepero Llauger

Especialista de 1er. Grado en Hematología, Especialista de 2º Grado en Hematología, Máster en Urgencias Médicas, Instructora.

Dr. Jorge E. Muñío Perurena

Especialista de 2º Grado en Hematología. Profesor Auxiliar.

Dr. Calixto Hernández Cruz

Especialista de 2º Grado en Hematología. Profesor e Investigador Auxiliar.

Dra. Ibis Karina Pardo Ramírez

Especialista de 1er. Grado en Hematología.

Servicio de Hematología

Email: hemat@hha.sld.cu

Introducción

El linfoma de Hodgkin es un cáncer que tiene la particularidad de alcanzar un 75 – 80% de curación con una terapia adecuada, lo que justifica la actualización periódica de las guías y protocolos de estudio y tratamiento. En la revisión actual se mantiene en líneas generales la estructura anterior, incorporando las recomendaciones para el uso de la PET-TAC y nuevos fármacos

El linfoma de Hodgkin, anteriormente conocido como Enfermedad de Hodgkin (EH), es un tumor maligno poco frecuente de linfocitos B y representa aproximadamente el 10% de todos los linfomas. Es una neoplasia que tiene una incidencia en el mundo de aproximadamente de 3/100 000, es ligeramente más frecuente en mujeres que en hombres (1,4:1) y muestra un

comportamiento bimodal con dos picos de incidencia: el mayor entre los 15 y 30 años de edad y otro pico pequeño después de los 55 años.

La clasificación 2016 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) divide al LH en dos grandes grupos: linfoma de Hodgkin clásico ($\approx 95\%$ de los casos) y el linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodular, mucho menos frecuente ($\approx 5\%$). El LH clásico está dividido en 4 subtipos (esclerosis nodular, celularidad mixta, con depleción de linfocitos y rico en linfocito) y está caracterizado por la presencia de una célula neoplásica característica, la célula de Hodgkin-Reed-Sternberg (CH-CRS); en un fondo celular inflamatorio. El LH predominio linfocítico nodular carece de la CH - CRS pero se caracteriza por tener con una célula predominante linfocítica, en ocasiones denominada como “célula en rosita de maíz”

El LH tiene altas posibilidades de cura y el estadio de la enfermedad es esencial para la selección de la terapéutica óptima. En los últimos años se han desarrollado modelos pronósticos para identificar pacientes con riesgo alto o bajo de recaída, y estos modelos, junto con la tomografía por emisión de positrones, se utilizan para definir el tratamiento adecuado.

El tratamiento inicial de los pacientes con LH está basado en las características histológicas de la enfermedad, el estadio al debut y la presencia o ausencia de factores pronósticos desfavorables. Los pacientes con estadios iniciales reciben generalmente una modalidad combinada de tratamiento que incluye un curso corto de quimioterapia (QT) seguido de radioterapia (RT) en campo afecto. En contraste, los pacientes con estadios avanzados de LH comúnmente reciben un curso más prolongado de combinación quimioterápica, con radioterapia solamente utilizada en casos muy seleccionados. Para los

pacientes que recaen o son refractarios el tratamiento estándar es la quimioterapia de rescate seguido de quimio-radioterapia en dosis altas y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

Objetivos:

- Definir las tasas de curación en esta enfermedad
- Prevenir las recurrencias de la enfermedad
- Disminuir el riesgo y la incidencia de segundas neoplasias
- Aplicar el mejor tratamiento posible en términos de eficacia con los menores efectos adversos
- Reducir la aparición de síntomas o al menos mejorarlos sino existe la posibilidad de cura.

Desarrollo

Diagnóstico histopatológico

Se recomienda efectuar biopsia quirúrgica escisional de un ganglio o de lesiones extra nodales sospechosas, a fin de obtener material suficiente para el diagnóstico histopatológico e inmuno-histoquímico. La aspiración con aguja fina no es adecuada para el diagnóstico ya que en muchos casos resulta en material insuficiente. El diagnóstico en biopsia por trucut quedará reservada para casos en los cuales sea imposible la metodología diagnóstica correcta y que el material obtenido permita incluir los estudios de inmuno-histoquímica.

En el LH clásico el diagnóstico histológico se fundamenta en el hallazgo de las CRS o la CH o ambas, en un fondo celular apropiado. Además de las CRS, las que habitualmente constituyen una población minoritaria, pueden hallarse en la biopsia linfocitos reactivos, histiocitos, células plasmáticas, leucocitos

neutrófilos y eosinófilos. La célula neoplásica del LH predominio linfocítico nodular es la célula L&H o células en “pop corn”.

Inmuno-histoquímica

En el LH clásico las CRS presentan inmunofenotipo variable. En general son CD15+, CD30+ y PAX 5+ (débil), CD20-, CD3 y CD45

En el LH Predominio Linfocítico L&H o células en “pop corn” se caracterizan por un patrón inmuno-histoquímico particular: CD20+, CD45+, CD79a+, BCL6+, PAX-5+; CD3-, CD15-, CD30-.

Clasificación histopatológica

La clasificación histopatológica de LH que se utiliza en la actualidad es la propuesta por la OMS, actualizada en 2016, que lo agrupa en dos grandes categorías: los tipos clásicos y el subtipo predominio linfocítico nodular, el cual probablemente representa una enfermedad biológica diferente.

Clasificación histológica de la OMS-2016

Linfoma de Hodgkin clásico (95 %):

- LH esclerosis nodular.
- LH celularidad mixta.
- LH con depleción de linfocitos.
- LH rico en linfocito.
- LH clásico inclasificable.

Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (5 %).

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS Y DE ESTADIFICACIÓN

Historia clínica con antecedentes

- Evaluación de síntomas B (fiebre, sudoración, pérdida de peso mayor al 10% en últimos 6 meses) y de síntomas inespecíficos: prurito, fatiga y dolor con la ingesta de alcohol.
- Examen físico con examen completo de las áreas ganglionares (documentar tamaño y sitio).
- Exploración del anillo de Waldeyer.
- Evaluación de organomegalias (hígado y bazo).

Estudios de laboratorio

- Estudios hematológicos: hemograma completo (hemoglobina, conteo de plaquetas, conteo total de leucocitos con diferencial), conteo de reticulocitos, eritrosedimentación, coagulograma y fibrinógeno.
- Química sanguínea: glicemia, creatinina, uratos, albúmina, bilirrubina, TGP, TGO, FAS, LDH, GGT, electroforesis de proteínas y cuantificación de inmunoglobulinas.
- Estudios serológicos: VDRL, VIH, antígeno VHB, anticuerpo VHC y HTLV-1.

Estudios Imagenológicos

- Radiografía simple de tórax anteroposterior (AP) y lateral.
- Ultrasonido de abdomen, pelvis y áreas ganglionares periféricas..
- Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen, pelvis y cuello (si hay toma cervical)

- Es aconsejable (si disponible) un PET/TC basal ya que mejora la estadificación, resultando en un cambio del estadio en un 15 a 20% de los casos (ello determina un cambio de tratamiento en un 10% de los casos). También es importante en la evaluación de la respuesta al tratamiento.
- Ecocardiografía: para evaluar la FEVI.

Otros

- Biopsia de médula ósea (MO): indicada fundamentalmente en los pacientes con síntomas B o con alteraciones hematológicas asociadas (anemia, trombocitopenia, leucopenia y reacción leuco-eritroblástica) o estadios avanzados (IB, III y IV. Nuevas recomendaciones sugieren la posibilidad de no realizar biopsia de MO a los pacientes con estadios iniciales (I y II) estadificados con PET/TC negativa, pues es excepcional la afectación de la medula ósea en esta situación.
- Laparoscopia con biopsia hepática: indicada en pacientes con sospecha - imagenológica de infiltración de ese órgano
- Examen funcional respiratorio (especialmente en mayores de 65 años que recibirán Bleomicina)
- Test de embarazo en mujeres fértiles.

ESTADIFICACIÓN

Se utiliza la clasificación de Ann Arbor, con la modificación de Cotswolds expuesta en la tabla 1

Tabla 1.

Estadio	Descripción
I	Afectación de una región ganglionar aislada (I) o afectación localizada de un órgano o sitio extra linfático (IE).
II	<p>Afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado de diafragma (II) o afectación localizada de un órgano o sitio extra linfático asociado a sus ganglios regionales con o sin afectación de otras regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (IIE).</p> <p>El mediastino es un solo sitio, los hilios se consideran un sitio de cada lado. El número de sitios se indica con un suíjo. (ejemplo: II 3)</p>
III	Afectación de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma (III), lo cual puede estar acompañado por la afectación localizada de un órgano o sitio extra-linfático asociado (IIIE) o del bazo (IIIS) o de ambos (IIIE+S). Este estadio se subdivide en:
	III1: Abdomen superior (esplénico, celíaco, portal)
	III2: Abdomen inferior (para-aórtico, mesentérico, pélvico)
IV	Afectación diseminada (multifocal) de uno o más órganos extra linfáticos con o sin ganglios afectados o, afectación de un órgano extra linfático aislada con afectación ganglionar distante (no regional).

Sub-clasificación de los estadios (aplicable a todos)

- A: ausencia de síntomas generales.
- B: presencia de síntomas generales, uno o más de los siguientes:
 - Pérdida de peso inexplicada de 10 % o más, en 6 meses previos al diagnóstico.
 - Sudación nocturna.
 - Fiebre inexplicada con temperatura mayor que 38° C).
- E: afectación de un único sitio extranodal contiguo o próximo a la localización nodal conocida.
- EC: estadio clínico.
- EP: estadio patológico
- X: enfermedad voluminosa (bulky): ensanchamiento mediastínico >1/3 medido a nivel de T5-6, o masa >10cm. La nueva clasificación de Lugano considera que la designación con X ya no es necesaria y debe en cambio establecerse el diámetro de la masa tumoral de mayor tamaño.

FACTORES PRONÓSTICOS

Factores de riesgo desfavorable en estadios localizados (I y II)

Diversos factores de riesgo al diagnóstico pueden influir de manera

desfavorable en el pronóstico de estos pacientes. Por esta razón, en la mayoría de protocolos clínicos, los estadios tempranos están estratificados en dos categorías: estadio localizado de riesgo favorable (ausencia de factores desfavorable) y estadio localizado de riesgo desfavorable (presencia de alguno de los factores). Se pueden considerar como factores pronósticos desfavorables los siguientes (IIB):

- Gran masa tumoral* mediastinal o de ganglios periféricos (Costwold "x").

- Toma extra-ganglionar.
- Toma esplénica masiva: ≥ 5 nódulos.
- Edad: ≥ 50 años.
- Eritrosedimentación o síntomas generales: > 50 mm si A o > 30 mm si B
- Toma de: ≥ 3 áreas ganglionares.
- Variedad histológica celularidad mixta o depleción linfocítica.

Factores de riesgo desfavorable para estadios avanzados (III y IV)

Los factores de riesgo en los estadios avanzados III y IV, permiten la diferenciación de pacientes con bajo riesgo de falla terapéutica, de aquellos de alto riesgo, en los que podrían tener indicación tratamientos más intensivos. El IPS (International Prognostic Score) incorpora 7 parámetros que han demostrado ser variables independientes de mal pronóstico, adjudicándole un punto a cada uno. Ellos son:

- Albúmina menor de 4 gr/dl
- Hemoglobina $< 10,5$ g/dl
- Sexo masculino
- Edad igual o mayor de 45 años
- Estadio IV
- Leucocitosis igual o mayor de $15\ 000/\text{mm}^3$
- Linfocitopenia (menor de 8 % de los glóbulos blancos en el recuento diferencial, o menor de $600/\text{mm}^3$ en cifras absolutas)

De esta manera se reconocen dos tipos de estadios avanzados:

- ESTADIO AVANZADO FAVORABLE: hasta 3 factores

- ESTADIO AVANZADO DESFAVORABLE: 4 factores o más.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Principios generales para el tratamiento del linfoma de Hodgkin

- No se debe iniciar el tratamiento oncoespecífico hasta que exista la confirmación histológica, y hasta que no se haya completado el estadiamiento del caso.
- El tratamiento se realiza en estrecha coordinación con el paciente y bajo su pleno consentimiento.
- Mayor utilización de los factores pronósticos para la decisión de la terapéutica.
- Mayor confianza en las técnicas imagenológicas
- Mayor utilización de la quimioterapia en estadios localizados.
- Reducción de la toxicidad de los tratamientos: menor número de ciclos de poliquimioterapia, combinaciones de drogas con menor toxicidad, reducción de los campos y la dosis de irradiación.
- Aumentar el número de pacientes curados: utilización de esquemas intensivos y de altas dosis de quimio-radioterapia con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

TRATAMIENTO DEL LH CLÁSICO

En el LH clásico el tratamiento se adapta al estadio y factores de riesgo al diagnóstico. En sentido general los pacientes con estadios localizados son tratados con una combinación de quimioterapia (un curso corto) más radioterapia en campo afecto y los pacientes con estadios avanzados reciben

un curso más prolongado de quimioterapia, con radioterapia solamente utilizada en casos muy seleccionados. El esquema de quimioterapia que se propone es el de ABVD (adriamicina , bleomicina , vinblastina, y dacarbazina) ya que se asocia a una sobrevida libre de enfermedad y global alta, con un menor número de efectos adversos , comparado con otros esquemas más intensivos como el BEACOPP (bleomicina, etoposide , adriamicina, ciclofosfamida , vincristina , procarbazona, y prednisona) (IA).

Los esquemas de quimioterapia propuestos para utilizar en el Servicio de Hematología para el tratamiento de LH clásico de comienzo se encuentran en el Anexo 1 y la presentación de los medicamentos se adjunta en el Anexo 3

GRUPOS TERAPÉUTICOS

Se consideran 3 grupos de acuerdo al estadio y a la presencia o ausencia de factores de riesgo desfavorable al diagnóstico.

GRUPO 1: Estadios localizados favorables definidos como estadios IA y IIA, sin signo de mal pronóstico

GRUPO 2: Estadios localizados desfavorables definidos como estadios I y II con uno o más signos desfavorables (I)

Grupo 3. Estadios avanzados definidos como: estadios III, IV, y estadio IIB con gran masa tumoral o compromiso extranodal.

Grupo 1. Plan terapéutico general: tratamiento combinado de QT + RT.

QUIMIOTERAPIA.: Esquema de elección: AVBD x 2 ciclos

Esquema alternativo: Stanford V x 8 semanas

Otros esquemas: MOPP/AVB (híbrido) x 2 ciclos

CVPP/ABO (híbrido). X 2 ciclos

RADIOTERAPIA: 20 Gy en campo afecto (áreas ganglionares afectadas más áreas adyacentes).

Grupo 2. Plan terapéutico general: tratamiento combinado de QT + RT.

QUIMIOTERAPIA.: Esquema de elección: AVBD x 4 ciclos

Esquemas alternativos: Stanford V x 12 semanas

Otros esquemas: MOPP/AVB (híbrido) x 4 ciclos

CVPP/ABO (híbrido) x 4 ciclos

RADIOTERAPIA: 30 Gy en campo afecto (áreas ganglionares afectadas más áreas adyacentes)

Grupo 3. Plan terapéutico general: Quimioterapia

QUIMIOTERAPIA.: Esquema de elección: AVBD x 6 - 8 ciclos*

Esquema alternativo: BEACOPP-21 x 6 – 8 ciclos*

Otros esquemas: MOPP/AVB (híbrido) x 6 - 8 ciclos*

CVPP/ABO (híbrido) x 6 - 8 ciclos*

STANFORD V (12 semanas)**

*Se recomienda realizar una reevaluación imagenológica después del 4to ciclo (si es posible, incluir TAC o PET/TAC).

-- En caso de respuesta parcial o completa post 4to ciclo, completar hasta 6 ciclos de ABVD.

-- En caso de enfermedad resistente o progresiva considerar revisar la biopsia del diagnóstico o re-biopsiar y pasar a tratamiento de 2da línea

** En pacientes con riesgo de toxicidad cardiaca o pulmonar

RADIOTERAPIA EN ESTADIOS AVANZADOS

(Indicaciones después de concluir la quimioterapia):

Si no hay disponibilidad de PET/TAC

- a) Estadio IIB con gran masa tumoral 30-36 Gy en campo afecto, en el área de gran masa tumoral.
- b) Estadios III y IV: 30 Gy en campo afecto, en áreas con gran masa tumoral o en áreas residuales > 2,5 cm, o ambos

Si se evaluó la respuesta con PET/TAC

- a) Los pacientes con enfermedad avanzada que hayan alcanzado remisión completa con PET negativo NO requieren radioterapia de consolidación
- b) Los pacientes con lesiones linfomatosas residuales PET positivas > 2,5 cm: 30 Gy en campo afecto

TRATAMIENTO DEL LH PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR

ESTADIO IA sin factores de riesgo: radioterapia en campo afecto (30 Gy).

OTROS ESTADIOS: El tratamiento es igual al LH clásico

El esquema de quimioterapia de elección es el AVBD y como alternativa se puede utilizar el CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) Debido a la positividad de CD20, se ha propuesto el uso de Rituximab en el tratamiento de estadios localizados y avanzados. No obstante, su uso como agente único en estadios iniciales se asocia a mayor índice de recaídas

CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- REMISIÓN COMPLETA (RC): desaparición de toda evidencia de enfermedad, evaluada 4 semanas o más, después de terminar el tratamiento programado. En caso de tener acceso al PET/TC, se recomienda esperar 3 a 4 semanas luego de la última quimioterapia y hasta 3 meses post Radioterapia
- REMISIÓN COMPLETA NO CONFIRMADA (RCn): ausencia de síntomas y signos de la enfermedad. Persistencia de alguna anomalía radiográfica en sitios con enfermedad previa.
- REMISIÓN PARCIAL (RP): reducción ≥ 50 % de las lesiones mensurables, sin aparecer en nuevos sitios.
- ENFERMEDAD REFRACTARIA: fallo en obtener al menos RP o progresión durante el tratamiento.
- RECAÍDA: reaparición después de obtenerse RC.

Seguimiento

Interrogatorio, examen físico, hemograma, eritrosedimentación y química sanguínea:

- Cada 3 meses en el primer año.
- Cada 6 meses hasta el cuarto año.

- Una vez al año a partir del quinto año.

Hormonas tiroideas: al primer, segundo y quinto año.

TAC y otros estudios imagenológicos anormales (incluyendo TEP):

- Al final del tratamiento para confirmar la remisión.
- Cada 6 meses el primer y segundo año.
- Anual hasta el quinto año.

En pacientes con antecedentes de RT en cuello es necesario el control anual con dosificación de TSH, y en los casos de haber recibido RT mediastinal se recomienda el estudio mamográfico anual y el control de la función cardíaca

TRATAMIENTO DEL LH EN RECAÍDA O REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO INICIAL (LH R/R)

- A pesar que el LH es altamente curable con una primera línea de tratamiento, aproximadamente un 5 a 10 % de los pacientes son refractarios al tratamiento inicial y el 10 al 30 % recaen luego de lograr una primera remisión completa (RC).
- Para los pacientes con LH R/R, el tratamiento estándar consiste en quimioterapia de rescate citoreductora de segunda línea seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Esta modalidad puede rescatar y curar hasta un 50 % de los pacientes, sobre todo, si tienen factores de riesgo favorable

- Excepcionalmente hay pacientes tratados con quimioterapia, en los que la enfermedad persiste o recae en forma muy localizada, en un área que no se irradió previamente: se les puede realizar radioterapia solamente.
- Se considera enfermedad primaria refractaria a la progresión o falta de respuesta durante el tratamiento de inducción o dentro de los 90 días de completado el mismo.
- Es importante hacer la distinción entre recaída temprana (antes de los 12 meses del tratamiento de inducción) y recaída tardía (luego de los 12 meses) dado que tienen diferente pronóstico.
- Pocas estrategias terapéuticas incorporan factores de riesgo en la decisión del manejo de los pacientes R/R. No obstante, la enfermedad primaria refractaria, la recaída dentro de los 3 meses del fin del tratamiento inicial, el estadio avanzado y un mal performance status, confieren un pronóstico particularmente malo.
- En todos los casos donde existe progresión recaída:
 - Realizar biopsia de la lesión.
 - Reevaluar al paciente (re-estadificación).
 - Evaluar la médula ósea: por la posibilidad de que el paciente tenga indicación de altas dosis de quimio-radioterapia y autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

TRATAMIENTO DE RESCATE (Ver esquemas en Anexo 2 y presentación de los medicamentos en Anexo 3).

-- No hay consenso sobre cuál es el mejor esquema de tratamiento de segunda línea en estos pacientes.

-- Podemos mencionar:

- ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido);
- DHAP (dexametasona, citarabina, cisplatino);
- ESHAP (hidrocortisona, etopósido, cisplatino, citarabina).
- MiniBEAM

-- La toxicidad más importante de estos esquemas de rescate es la hematológica.

-- El número de ciclos es variable, pero se aceptan 2 – 4 ciclos para que sea potencialmente efectivo y no muy tóxico, lográndose respuestas globales que oscilan entre el 30 y el 84 %.

-- En algunos pacientes con respuesta inadecuada al primer rescate, se puede intentar un segundo esquema de rescate para llegar al TPH.

TRATAMIENTO DEL LH PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR EN RECAÍDA

- Todos los pacientes deben ser biopsiados para descartar transformación a un linfoma agresivo: LNH B de células grandes o LNH B rico en células T. La tasa de transformación es del 7% a los 10 años y del 30% a los 20 años y está asociada a mal pronóstico.
- El tratamiento es el indicado para estas patologías.
- La utilización de Rituximab ha demostrado respuestas favorables, con buena tolerancia y escasa toxicidad en aquellos pacientes que no son candidatos a terapias agresivas.

INDICADORES

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	% de personal calificado disponible para la aplicación del protocolo.	≥ 95%
Recursos materiales	% de disponibilidad de estudios de laboratorio e imagenológicos para el diagnóstico y evaluación inicial de los pacientes incluidos en el protocolo.	≥ 95%
	% de disponibilidad de medicamentos para la aplicación del protocolo.	≥ 95%
	% de disponibilidad de estudios de laboratorio e imagenológicos para la re - evaluación y seguimiento evolutivo	≥ 95%
Recursos organizativos	% de planillas para la recogida de los datos, según protocolo.	100%
	% de planillas incorporados a la base de datos	100%

Indicadores de procesos	Estándar
% de pacientes con diagnóstico de certeza de Linfoma de Hodgkin (LH), en los que se realicen todos los estudios señalados en el PA, para determinar el estadio y grupo pronóstico.	≥ 95%
% de pacientes que cumplirán todo el plan terapéutico del esquema de primera opción programado en el PA	≥ 95%
% de pacientes en los que se realicen todos los estudios señalados en el PA, para la reevaluación, al final de la terapéutica inicial.	≥ 95%
% de los pacientes que no obtengan remisión completa y que cumplen el plan terapéutico de segunda línea programado en el PA	≥ 95%

Indicadores de resultados	Estándar
% de pacientes con estadios tempranos que lograron remisión completa (RC) con el tratamiento inicial.	≥ 80%
% de pacientes con estadios avanzados que lograron remisión completa (RC) con el tratamiento inicial.	≥ 70%
% de pacientes refractarios y/o en recaída al año de diagnóstico	< 20%

Bibliografía

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E et al (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.*32 (27):3059-3068

Eichenauer DA, Engert A, André, M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. (2014) Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.*; 25 Suppl 3:iii70-iii 75.
doi:10.1093/annonc/mdu181

Engert A, Raemaekers J (2016) Treatment of early-stage Hodgkin lymphoma. *Seminars in Hematology* 53: 165–170

Engert A, Vassilakopoulos TP (2016) Hodgkin lymphoma: Introduction. *Seminars in Hematology*; 53:137–138

Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. National Comprehensive Cancer Network. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. Version 1. (2017) March 1, 2017; Accessed: March 17, 2017.

J. Herst , M. Crump , F.G. Baldassarre , J. MacEachern , J. Sussman , D. Hodgson et al. (2017) Management of Early-stage Hodgkin Lymphoma: A Practice Guideline. *Clinical Oncology* 29: e5 - e12

Stephen M. Ansell SM: (2016) CME Information: Hodgkin Lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American Journal of Hematology 91 (4): 434 - 442

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood, 127 (20): 2575 – 2590 DOI 10.1182/blood-2016-01-643569.

Valls L, Badve C, Avril S, Herrmann K, Faulhaber P, O'Donnell J, et al. (2016) FDG-PET imaging in hematological malignancies. Blood Reviews; 30: 317–331

Vassilakopoulos TP, Johnson PWM (2016) Treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma. Seminars in Hematology 53: 171–179