

Linfoma de Hodgkin clásico: diferentes caras, una misma entidad

Classic Hodgkin lymphoma: different faces, same entity

Janine Orejuela-Erazo¹ , María Bedoya-López² ,
Dilia Rosa Díaz-Macea³ , Vanessa Santiago-Pacheco⁴ 

Resumen. El linfoma de Hodgkin clásico es una neoplasia linfoide maligna derivada de las células B del centro germinal, que corresponde aproximadamente al 85 % de los casos de linfoma de Hodgkin. Esta entidad afecta principalmente a pacientes jóvenes, y cuenta con un excelente pronóstico gracias a los avances en los métodos diagnósticos para su estadificación y tratamiento. Su enfoque diagnóstico correcto y completo requiere de una historia clínica exhaustiva y una biopsia de ganglio linfático adecuada para el análisis e identificación de los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos característicos, ya que a diferencia de otros linfomas donde las células neoplásicas son una población importante o dominante, las células de Hodgkin y Reed-Sternberg generalmente representan menos del 10 % de la lesión tumoral. Aunque todavía falta mucho por entender sobre la naturaleza biológica de este linfoma y sus diferentes subtipos, en los últimos años se ha avanzado considerablemente en la comprensión de su linfomagénesis, especialmente cuando está relacionada con la infección por el virus de Epstein-Barr. Su alta heterogeneidad y posible superposición morfológica, obligan a continuar su estudio para poder identificarlo, al igual que a sus posibles diagnósticos diferenciales en aquellos casos donde se presente con una variante o patrón infrecuente. Este artículo pretende ofrecer una descripción integral resumida y actualizada sobre la fisiopatología, la clínica, el diagnóstico histopatológico con énfasis en aquellos patrones raros que podrían llegar a ser factores distractores y de confusión, y el pronóstico del linfoma de Hodgkin clásico, buscando lograr una mejor comprensión de la enfermedad.

¹ Médica, Residente de Patología, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Médica, Residente de Patología, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Médica, Especialista en Patología, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁴ Médica, Especialista en Patología, Laboratorio Clínico Hematológico. Profesora Auxiliar, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: vanessa.santiago@udea.edu.co.

Conflicto de interés: las autoras declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2023;27:245-261. <https://doi.org/10.36384/01232576.657>.

Recibido el 25 de abril de 2023; aceptado el 26 de mayo de 2023. Editora Médica Colombiana S.A., 2023[®].

Palabras clave: linfoma de Hodgkin, virus de Epstein-Barr, patogénesis, diagnóstico, histología.

Abstract. *Classic Hodgkin lymphoma is a malignant lymphoid neoplasm derived from B cells in the germinal center, and accounts for approximately 85% of all Hodgkin lymphoma cases. This disease mainly affects young patients and has an excellent prognosis due to advances in diagnostic methods for staging and treatment. A correct and complete diagnostic approach requires a thorough clinical history and an adequate lymph node biopsy for the analysis and identification of characteristic histopathological and immunohistochemical findings. Unlike other lymphomas where neoplastic cells are an important or dominant population, Reed-Sternberg/Hodgkin cells generally represent less than 10% of the tumor lesion. Although much remains to be understood about the biological nature of this lymphoma and its different subtypes, considerable progress has been made in understanding its lymphomagenesis in recent years, especially when it is related to Epstein-Barr virus infection. Its high heterogeneity and possible morphological overlap require ongoing study to identify it and its possible differential diagnoses in cases where it presents with a rare variant or pattern. This article aims to provide a comprehensive updated summary on the pathophysiology, clinical presentation, histopathological diagnosis, with emphasis on rare patterns that could become distracting and confusing factors, and prognosis of classic Hodgkin lymphoma, seeking to achieve a better understanding of the disease.*

Keywords: Hodgkin lymphoma, Epstein-Barr virus, pathogenesis, diagnosis, histology.

Introducción

El linfoma de Hodgkin clásico (LHC) es una neoplasia linfoide maligna poco común, altamente curable y compleja clínica e histológicamente, cuya naturaleza de la célula neoplásica de origen fue enigmática durante años. Ahora se entiende mejor su patogenia y se sabe que es un linfoma de células B que se origina en el centro germinal (CG) [1,2]. El linfoma de Hodgkin (LH) se divide en dos tipos; el linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico, menos frecuente (15 %), y el LHC que representa aproximadamente el 85 % de todos los casos de LH, el cual se divide en 4 subtipos histológicos: esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM), rico en linfocitos (RL) y depleción de linfocitos (DL), clasifi-

cación que hoy por hoy con el avance en las herramientas diagnósticas de estadificación y tratamiento, carece de importancia para el pronóstico, no obstante, permite obtener información para estudios epidemiológicos e informa sobre la variabilidad histomorfológica del LHC, así como de los posibles diagnósticos diferenciales [1].

En la práctica clínica de nuestra institución se reciben biopsias de dos hospitales de alta complejidad de la ciudad de Medellín, Colombia, donde hemos encontrado en un plazo de tiempo corto (1 de marzo a 30 de abril 2023) algunos pacientes con diferentes subtipos, incluso los menos frecuentes como el DL o las variantes sarcomatoide o sincitial del EN, lo cual inspiró la realización de este artículo de revisión, a la luz

de la información más actualizada disponible sobre este linfoma que jamás deja de sorprender.

Epidemiología general y local

Para el año 2020 se estimó un total de 83.000 casos nuevos y 23.000 muertes por LH en todo el mundo. En general, las tasas de incidencia y mortalidad fueron consistentemente más altas en los hombres (50 % más de casos y muertes que en las mujeres) de todas las regiones y países del mundo, excepto para el subtipo EN que es más frecuente en mujeres [3]. Las tasas de incidencia varían notablemente según la región del mundo, las tasas más altas se observan en el sur de Europa asociado con mayor nivel socioeconómico y con la prevalencia de enfermedades como obesidad, hipertensión y tabaquismo; por otro lado, la mortalidad exhibió un patrón inverso en comparación con la incidencia, con tasas elevadas en Asia Occidental y el norte de África donde no reciben diagnóstico y/o tratamiento oportuno [4]. Se prevé que el número de casos incidentes de LH aumente a alrededor de 107.000 casos (un aumento del 30 %) para 2040 debido a los cambios demográficos [5].

Las tasas de incidencia de LHC varían con la edad, siendo una enfermedad rara en niños y mostrando un primer pico en adultos jóvenes entre 25 y 35 años, y un segundo pico en mayores de 70 años en EE. UU. Este patrón de distribución de edad bimodal se observó en todos los grupos, excepto en los hombres afrodescendientes con LHC [6].

Hay un riesgo 2,5 veces mayor de desarrollar LHC después de una mononucleosis infecciosa en la adolescencia, que es más pronunciada poco

después de la infección, pero sigue aumentando hasta 20 años después [7]. El virus de Epstein-Barr (VEB) se detecta en casi el 40 % de los pacientes con LHC. Sin embargo, algunos subtipos, como el EN, rara vez muestran el genoma viral intracelular. Por lo tanto, una infección por VEB crónica parece ser un mecanismo desencadenante para el desarrollo de LH en algunos pacientes, pero no lo suficiente en otros [8].

Las personas con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) generalmente tienen un mayor riesgo de desarrollar LH. La incidencia en estos pacientes ha aumentado con la mejora de la competencia inmunológica lograda por la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), lo que enfatiza el papel patogénico del microambiente inflamatorio. La mayoría de los casos son VEB positivos y pueden ocurrir en pacientes con recuentos de CD4 normales con un fenotipo histológico más agresivo, pero la supervivencia en el LHC asociado al VIH ha mejorado significativamente [8,9].

Para América Latina, Globocan en 2020 reportó 7.091 casos nuevos de linfoma Hodgkin y 1.802 muertes; incidencia y mortalidad en disminución con respecto a años previos [3].

Entre 2014 y 2018 en Colombia se presentaron 6.800 casos (nuevos y conocidos) de LH, con una prevalencia de 18 por 100.000 habitantes, con un aumento importante en personas entre 70 y 75 años. Los datos de los registros poblacionales ubican esta enfermedad en el puesto 16 de prevalencia (718 casos en 5 años) según un análisis del Instituto Nacional de Cancerología, sin embargo, las cifras podrían indicar que los registros tienen un estimado mucho menor a la realidad del país [10,11].

En un estudio retrospectivo en una institución de Medellín se incluyeron 117 pacientes con diagnóstico de LH, donde el 50,4 % eran de sexo femenino. La principal clasificación histológica fue la clásica con 53,8 %, y el subtipo más frecuente el de EN con el 47,8 %. La mortalidad en ese estudio fue del 9,4 % [12].

Patogénesis

Aunque la fisiopatología del LHC es compleja y aún no se entiende por completo, cada vez se avanza un poco más en su comprensión. Se trata de un linfoma de células B con origen en el CG que ha perdido su fenotipo clásico de células B. Las células Hodgkin y Reed-Sternberg (HRS) albergan reordenamientos clonales de genes de inmunoglobulina (Ig) con evidencia de hipermutación somática, que dan como resultado genes de Ig no funcionales que carecen de la expresión del receptor de células B (BCR) de la superficie celular. En una célula B sana, esto debería conducir a la apoptosis; sin embargo, en el LH, estas células son "rescatadas" de la apoptosis por eventos oncogénicos adicionales [8].

Los LHC incluyen células HRS malignas escasas (generalmente menos de 2 %) dentro de un extenso infiltrado de células inflamatorias que incluye macrófagos, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y células T [13].

Las células HRS producen quimiocinas (CCL5, TARC/CCL17, entre otras), y las células T CD4+ expresan receptores para estos factores. Como resultado, las células HRS atraen estos linfocitos y otras células inflamatorias al microambiente tumoral que es necesario para el crecimiento del LHC (**figura 1**). Este infiltrado abundante de células inmunitarias e inflamatorias en el LHC, su-

gieren que las células HRS han desarrollado mecanismos para escapar del sistema inmune [14,15]. Las células T son el componente principal del microambiente tumoral del LHC. Se reconocieron varios subconjuntos: células Th CD4+ que rodean a las células HRS, formando rosetas como escudo y para la activación de otras células T, la diferenciación de los monocitos en macrófagos M2 antiinflamatorios y la secreción de citoquinas inmunosupresoras como IL-10 y TGF- β , promoviendo el crecimiento tumoral [16,17].

Una visión de estos mecanismos por los cuales las células HRS organizan su microambiente y evaden la respuesta inmune antitumoral mediada por células T y células NK, contribuyó significativamente a la comprensión de la biología del LH, proporcionando nuevos enfoques de tratamiento [15].

Aunque la etiología del LH no se conoce con certeza, su asociación con el VEB explica algunos de sus elementos fisiopatológicos. El VEB es un gammaherpesvirus ubicuo que se transmite principalmente a través de la saliva, y es el agente causal de la mononucleosis infecciosa. El VEB se detecta en células HRS en la mayoría de las muestras de LH de países en desarrollo, sin embargo, algunos subtipos, como el EN, rara vez muestran el genoma viral intracelular [9,19]. El genoma del VEB normalmente se mantiene como un episoma en las células infectadas, es decir, no se integra, por esto los antígenos de latencia del VEB (antígeno nuclear 1 de VEB [EBNA1] y las proteínas de latencia de membrana [LMP1/LMP2A]) están presentes en las células malignas de forma intacta. LMP1 es un oncogén que imita un receptor CD40 activo, mientras que LMP2A imita la señalización del receptor de células B (BCR), es decir, estas dos proteínas virales pueden reempla-

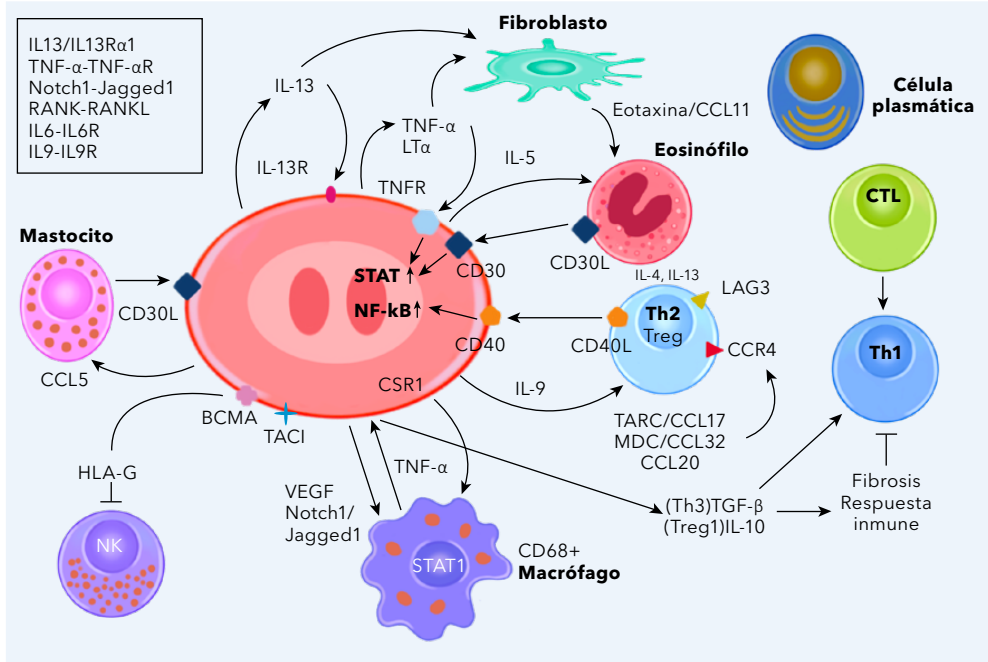


Figura 1. Interacciones del microambiente con las células Hodgkin y Reed-Sternberg. BCMA: antígeno de maduración de células B; CCL: ligando de quimiocinas; CCR4: receptor de quimiocinas tipo 4; CD30L: ligando CD30; CSR1: respuesta a estrés celular 1; CTL: linfocito T citotóxico; HLA-G: antígeno leucocitario humano G; IL: interleuquina; LAG3: gen de activación linfocitaria 3; MDC: quimiocina derivada de macrófagos; LTα: linfotóxina; NF-κB: factor nuclear kappa B; NK: células *natural killer*; R: receptor; RANK: receptor activador del NF-κB; RANKL: receptor activador del ligando de NF-κB; STAT: transductores de señal y activadores de transcripción; TACI: activador transmembrana, modulador de calcio y ligando de ciclofilina; TARC: quimiocina tímica regulada por la activación; TGF: factor de crecimiento tumoral; Th1 y Th2 célula T ayudadora 1 y 2; TNF: factor de necrosis tumoral; Treg: célula T reguladora; VEGF: factor de crecimiento endotelial. Tomada y adaptada de [18].

zar dos señales principales de supervivencia para las células B del CG [17].

Los análisis genómicos de las células HRS han demostrado que ciertas aberraciones genéticas contribuyen significativamente a su interacción alterada con el microambiente inflamatorio. La presentación reducida del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I o II en la superficie de las células HRS, ya sea por regulación a la baja, mutaciones con pérdida de función de β2-microglobulina (B2M) o translocaciones del transactivador del CMH de clase II

(CIITA), altera la presentación del antígeno [17]. Además, las células HRS albergan con frecuencia un mayor número de copias de genes ubicados en 9p24.1 que codifican para los ligandos del receptor de muerte programada (PD-L1 y 2). La interacción de PDL-1/2 con la proteína de muerte programada PD-1, se considera un mecanismo patológico relevante del agotamiento de las células T [20]. Además, la respuesta inmune antitumoral mediada por células NK podría ser inhibida por la expresión aberrante de MICA (del inglés, *MHC Class I Chain-Related Protein A*) en células HRS [16].

En la evaluación citogenética, además de aneuploidía e hiperdiploidía, las células HRS muestran desequilibrios cromosómicos recurrentes como ganancias de 2p13 (REL) y 17q21 (MAP3K14), y pérdida de 6q23-q24 (TNFAIP3). Los estudios genéticos han revelado mutaciones somáticas recurrentes en componentes de la vía NF- κ B, la vía JAK/STAT y reguladores del escape inmunitario como la inactivación de mutaciones en el gen del componente B2M del CMH de clase I y del CIITA [7].

En conclusión, los LHC utilizan bases genéticas complementarias de evasión inmune, incluida la señalización de PD-1, para sobrevivir dentro de un microambiente rico en células inflamatorias, principalmente linfocitos T. Estas características hacen que el LHC sea especialmente sensible al bloqueo de PD-1, diana de tratamientos para diferentes neoplasias [15].

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con LHC presentan adenopatías no dolorosas o una masa mediastinal que puede presentar o no compresión torácica, y es la presentación más típica en el EN [15]. El sitio más frecuentemente afectado es un ganglio linfático (GL) cervical en más del 70 % de los casos, seguido de las regiones mediastínica, axilar y paraaórtica. La afectación extraganglionar primaria se puede encontrar en huéspedes inmunocomprometidos, y la afectación de la médula ósea, aunque no es común, se encuentra más frecuentemente en el LHC DL que en los otros subtipos [21].

Otras características clínicas incluyen fatiga y prurito crónico, que pueden ser un signo temprano de enfermedad hasta en el 15 % de los pacientes [22].

La historia clínica del LHC es importante para aportar pistas sobre la estadificación de la enfermedad e identificar compromisos en otros órganos [22].

La presencia de síntomas B como diaforesis nocturna, fiebre y pérdida de peso inexplicable, influye en el pronóstico y se presenta aproximadamente en el 70 % de los pacientes con enfermedad avanzada [16,22]. Pueden existir resultados de laboratorios anormales como anemia, leucocitosis con neutrofilia, linfocitopenia, y elevación de la proteína C reactiva (PCR) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG) [16].

Hay características clínicas que sugieren un subtipo histológico, por ejemplo, el EN generalmente se presenta con una masa mediastínica, que ocurre en el 80 % de los pacientes. El LHC CM se presenta con adenopatías periféricas y el DL a menudo se asocia con un curso clínico agresivo, con compromiso generalizado que incluye la médula ósea en el momento del diagnóstico, y síntomas B más comunes. Por su parte, el RL se presenta con enfermedad en etapa temprana y las recaídas son raras [1].

La estadificación de los pacientes con linfoma se realiza según la clasificación de Ann Arbor modificada por Cotswold, que determina la extensión y distribución de la enfermedad y proporciona información pronóstica [16]. La Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) define el estadio avanzado como los pacientes con enfermedad en estadio clínico III-IV; por otra parte, el *German Hodgkin Study Group* (GHSG) incluye además pacientes con enfermedad en estadio clínico IIB con factores de riesgo adicionales, como una gran masa mediastínica y/o afectación de enfermedad extraganglionar [22].

Diagnóstico histopatológico

La marca distintiva de esta entidad es la presencia de células neoplásicas tipo HRS escasas [1], las cuales representan entre el 0,1 % y el 10 % del total de la celularidad presente [23], junto a numerosas células efectoras inmunitarias en el microambiente tumoral (MAT) característico [24]. Con el menor aumento, la arquitectura normal del ganglio linfático podrá verse desde parcial hasta completamente borrada [25]. Las células HRS son de gran tamaño, pudiendo llegar a medir hasta 100 µm, y se caracterizan por tener uno o múltiples núcleos grandes lobulados con nucléolo prominente redondo eosinófilo intenso (similar a una inclusión viral), una cromatina vesicular y un citoplasma abundante anfófilo [24,26]. La variedad de tipos de células tumorales, que incluyen variantes mononucleares, bi o multinucleadas, formas necróticas (momicadas) y células lacunares (artefacto que surge debido a la contracción citoplasmática durante la fijación con formalina), pueden ser de ayuda en la orientación hacia los diferentes subtipos histológicos [25,27]. Sin embargo, en pacientes con antecedente de LHC, la presencia de cualquier variante celular es suficiente para confirmar la afectación ganglionar o extraganglionar de la enfermedad, ya que el subtipo histológico tiende a conservarse incluso después de múltiples recaídas [27]. Además, puede acompañarse de formación de granulomas, usualmente epitelioides, desde focales hasta difusos [25,28,29].

Dada la escasa proporción y distribución variable de células neoplásicas que componen la lesión, y que poder evaluar la arquitectura del GL es extremadamente importante para garantizar un diagnóstico preciso, siempre

será importante mencionar que este solo se debería hacer mediante una biopsia por escisión completa del GL. Dejando la biopsia percutánea con aguja gruesa como un procedimiento alternativo cuando se reconoce una linfadenopatía o una masa profunda. Sin embargo, se requiere una cantidad suficientemente grande de tejido para permitir el análisis morfológico y la tinción inmunohistoquímica [1,27,30,31].

Subtipos

Desde el siglo pasado y según las características histológicas [32], para el LHC se reconocen cuatro subtipos: EN, CM, RL y DL, los cuales podrían llegar a superponerse con base en la composición del infiltrado inflamatorio de fondo y la presencia de fibrosis [1,21]. El inmunofenotipo de estos subtipos es similar, pero las diferencias en las características epidemiológicas, clínicas y la asociación con el VEB sugieren una biología diferente entre ellos; razón por la cual se recomienda continuar con esta clasificación siempre y cuando sea posible, a pesar de que ya no es relevante para el manejo [1,21].

Esclerosis nodular

El GL presenta fibrosis capsular y algunos folículos residuales, el cual desde el menor aumento tendrá un patrón nodular o pseudonodular, rodeado por bandas de colágeno parciales o completas (**figura 2**). Hay un número variable de células neoplásicas asociadas ocasionalmente con la red de células dendríticas foliculares (CDF), en donde las células HRS son comunes, y las lacunares son características (incluso estas últimas podrían conferir un aspecto similar al de cielo estrellado). El MAT comprende eosinófilos, histiocitos, lin-

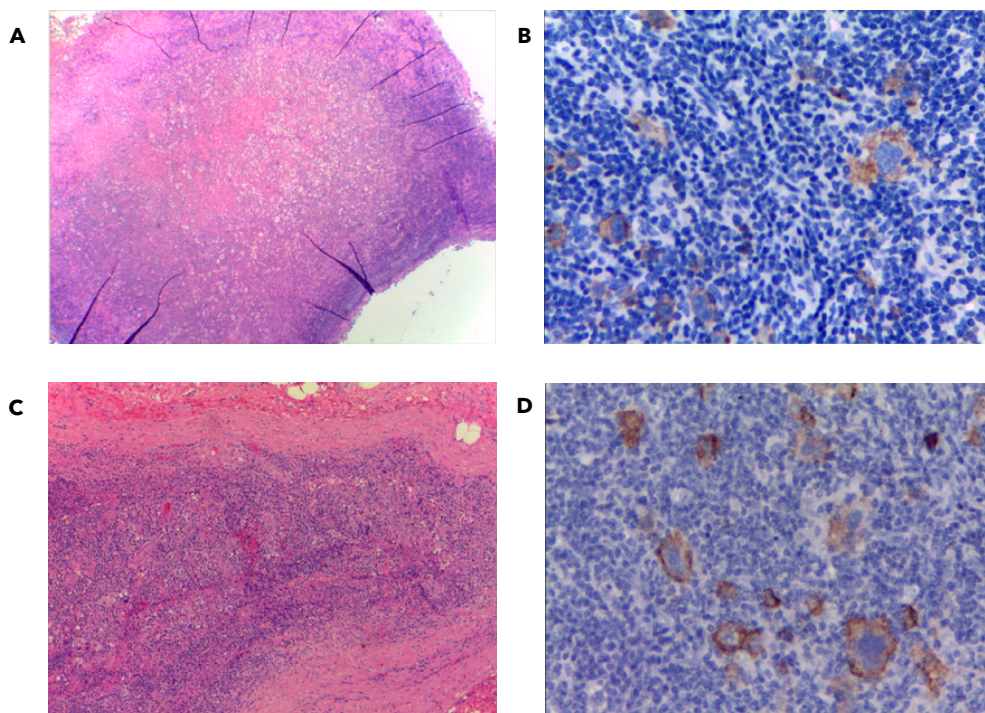


Figura 2. Linfoma de Hodgkin clásico subtipo con esclerosis nodular. A) Formación nodular con fibrosis alrededor, células de Hodgkin y Reed-Sternberg (HRS) con linfocitos y macrófagos, hematoxilina-eosina (40x). B) CD30 positivo en membrana, citoplasma y Golgi de células HRS (400x). C) Fibrosis rodeando células HRS con linfocitos y macrófagos, hematoxilina-eosina (100x). D) LMP1 positivo en membrana de células HRS positivas para CD30 (400x).

focitos pequeños y escasos neutrófilos, con o sin formación de microabscesos. La necrosis, si está presente, usualmente es focal, y es posible encontrar áreas de reacción histiocítica alrededor de agregados celulares tumorales o granulomas [1,21,33,34].

Esclerosis nodular variante sincitial

Descrita por primera vez en 1975, se caracteriza por áreas con numerosas células neoplásicas, principalmente lacunares y células HRS (**figura 3**), con aspecto cohesivo y dispuestas en láminas asociadas con abundante necrosis y granulocitos. Su inmunofenotipo es típico del LHC [35,36].

Celularidad mixta

GL dispuesto en un patrón difuso con borramiento de la arquitectura ganglionar, aunque algunos casos pueden mostrar un patrón interfolicular, compuesto por células HRS binucleadas o multinucleadas frecuentes, dispersas en un infiltrado inflamatorio mixto de cantidad variable de pequeños linfocitos, histiocitos, eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas (**figura 4**). A menudo se observan agregados de histiocitos o granulomas epitelioides, especialmente en los pacientes positivos para el VEB. Las células lacunares están ausentes o son escasas; y aunque la fibrosis intersticial fina es común, esta

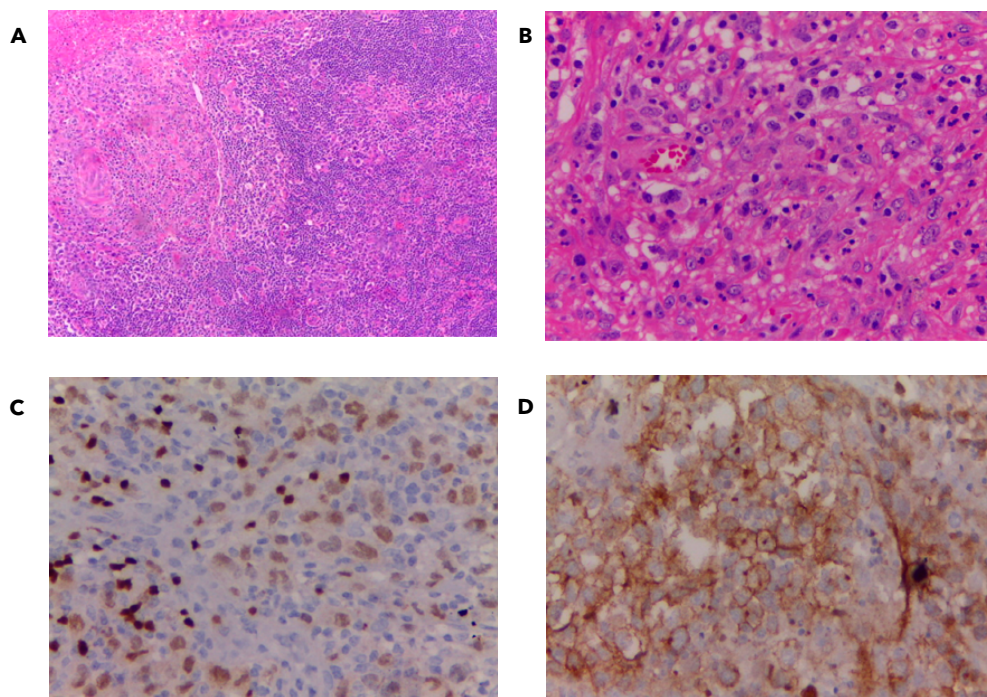


Figura 3. Linfoma de Hodgkin clásico subtipo con esclerosis nodular variante sincitial. A) Se observan células HRS y agregados de células lacunares rodeadas por linfocitos y macrófagos, con necrosis en el extremo superior izquierdo, hematoxilina-eosina (100x). B) Se observan células HRS y agregados de células lacunares, hematoxilina-eosina (400x). C) PAX5 con positividad nuclear débil en las células HRS, control interno positivo fuerte en linfocitos B (400x). D) CD30 positivo en membrana, citoplasma y Golgi de células HRS (400x).

no es prominente ni tiene formación de tabiques fibrosos o engrosamiento capsular [1,21,33,34].

Rico en linfocitos

Fue el último subtipo en definirse y diferenciarse del linfoma Hodgkin nodular de predominio linfocítico [1], e incluso algunos autores se han cuestionado si es una forma temprana del EN, sin embargo, en pacientes con biopsias secuenciales, la clasificación se ha mantenido en el tiempo [33]. Posee dos patrones de presentación, nodular y difuso, siendo este último el menos frecuente. En los casos nodulares,

los nódulos formados por linfocitos B abarcan la mayor parte del tejido afectado comprimiendo las zonas interfoliulares, y pueden tener CG que son relativamente pequeños o en regresión, ubicados hacia la periferia. Las células tumorales, células HRS clásicas más pequeñas, se observan dentro de los nódulos e incluso pueden estar rodeadas por redes de CDF, pero respetando los CG. El MAT está compuesto por abundantes linfocitos pequeños sin neutrófilos y eosinófilos [1,33,34].

Adicionalmente, el inmunofenotipo es esencial para hacer el diagnóstico correcto; y en comparación con otros subtipos de LHC, estas células neoplásicas

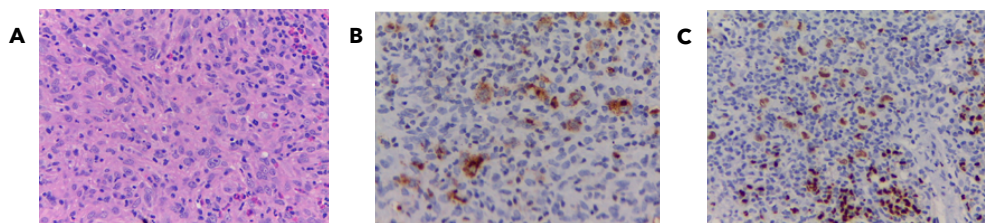


Figura 4. Linfoma de Hodgkin clásico subtipo celularidad mixta. A) Se observan células HRS rodeadas por infiltrado inflamatorio (eosinófilos, linfocitos, plasmocitos y macrófagos), hematoxilina-eosina (400x). B) CD30 positivo con marcación de membrana, citoplasma y Golgi en células HRS (400x). C) PAX5 con positividad nuclear débil en las células HRS, control interno fuerte de linfocitos B (400x).

a menudo expresan alguno de los factores de transcripción de células B, como BOB1, OCT2 y CD20 [21].

Depleción linfocítica

Parece representar parte de un continuo biológico con el CM y corresponder a un extremo del espectro de este, con el cual comparte características clínicas e histopatológicas como el borramiento de la arquitectura del GL por un infiltrado difuso y células HRS pleomórficas. Por definición, es rico en células tumorales asociadas a un MAT con linfocitos agotados, y demás células inflamatorias escasas dispuestas en un estroma sin bandas fibrosas (**figura 5**); la necrosis es frecuente. Se han descrito 3 patrones: uno con fibrosis difusa desordenada, abundantes histiocitos y láminas con una menor cantidad de células HRS; otro rico en células neoplásicas anaplásicas, pleomórficas o sarcomatosas, comúnmente asociado a infiltración capsular y perinodal, también conocido como de tipo reticular [1,21,24,33,34]; y por último, un patrón sarcomatoide, el cual se caracteriza por un MAT con una gran proliferación de macrófagos reactivos CD163+, fusiformes pleomórficos, que forman rosetas alrededor de las células tumorales HRS de aspecto clásico,

en lugar de los linfocitos T CD4+, con pocos o sin macrófagos epitelioides. Hartmann y colaboradores [37] proponen que esto puede reflejar un intento fallido de formación de células epitelioides en ausencia de linfocitos T CD4+. Se encuentra con mayor frecuencia en el LHC asociado a VIH, pero no es específico para esta enfermedad, y aunque es raro, es posible observarlo en pacientes inmunocompetentes. Además, se asocia con un resultado clínico adverso [37,38].

Finalmente, algunos pacientes pueden presentarse con inflamación xantogranulomatosa, histiocitos espumosos y estroma tipo tejido de granulación laxo; gran compromiso por una inflamación granulomatosa con o sin necrosis central; fibrosis de tipo queloide; histiocitos dispuestos en patrones fasciculares/estoriformes; con compromiso intrasinusoidal; y rico en neutrófilos, entre muchas otras variantes, en donde nuestras mejores herramientas diagnósticas serán tener una historia clínica completa, un alto grado de sospecha y estudiarlos junto a otros colegas [29].

Inmunofenotipo

Si bien la apariencia histológica varía entre los cuatro subtipos, las células

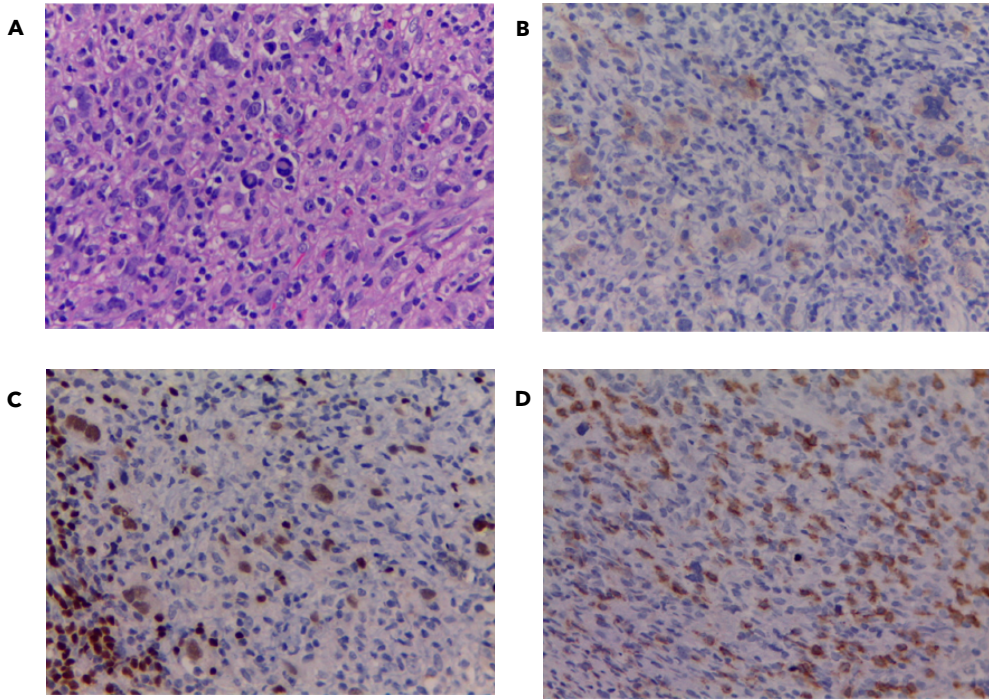


Figura 5. Linfoma de Hodgkin clásico subtipo depleción linfocítica, con fibrosis difusa. A) Se observan células HRS rodeadas por escasos linfocitos y macrófagos, hematoxilina-eosina (400x). B) CD30 positivo en membrana y citoplasma de células HRS (400x). C) PAX5 positivo nuclear débil en las células HRS, control interno fuerte en linfocitos B (400x). D) CD8 positivo en membrana y citoplasma de pocos linfocitos T rodeando las células HRS (400x).

tumorales en el LHC comparten un fenotipo común. Los marcadores más utilizados son CD30 y CD15. El CD30 se expresa en casi todos los casos de manera uniforme y difusa, mientras que el CD15 se encuentra entre el 75 % y el 85 % de estos, pero puede ser focal; usualmente ambos tienen una marcación de membrana y Golgi, aunque el CD15 podría mostrar un patrón citoplasmático granular. El IRF4/MUM1 es positivo nuclear fuerte en la mayoría de las ocasiones [1,21,27,30]. Por su parte, la fascina, un marcador tumoral, es positiva citoplasmática y membranosa, tanto en los pacientes positivos como negativos para el VEB, en los positivos se ha encontrado que

la LMP1 es suficiente para inducir tanto el ARNm de fascina como la proteína en los linfocitos [39].

Dado que el LHC tiene su origen a partir de una célula B preapoptótica del CG con un programa celular defectuoso y atenuado, estas células mostrarán pérdida de la mayoría de los marcadores clásicos de su linaje [40], siendo solo débilmente positivas para PAX5 en aproximadamente el 95 % de los pacientes (en comparación con los linfocitos B reactivos), lo cual es una característica muy útil para el diagnóstico, y generalmente son negativas para CD20 (puede ser focal y débilmente positivo en un 30 % a 40 % de los casos),

CD19, CD79A y CD45 [1,21,27,30]. La cadena J, cadenas pesadas y ligeras de Ig junto al CD138, son consistentemente negativos [25,41].

La regulación a la baja de factores de transcripción de genes de células B, se traducirá en una negatividad para BOB1 (~90 %), OCT2 (~90 %), PU.1 (~100 %) o BCL6 (~85 %) [1,13,27,30]; además de la regulación al alza de factores de transcripción que suprimen su expresión como el ID2 [30]. En casos raros, las células pueden expresar OCT2 o BOB1, pero no ambos [42]. Adicionalmente, tanto GATA3 como STAT6 se pueden expresar en aproximadamente un 80 % de los pacientes [43,44]. Además, será posible identificar la sobreexpresión de PD-L1 y PD-L2 en la superficie celular en más del 40 % de los casos en general, y hasta en el 90 % para los subtipos EN y CM [21].

Los marcadores de células T suelen ser negativos, pero se observa una expresión aberrante en muy pocos casos (entre 5 % y 7 %), especialmente en EN, y siempre en ausencia de un reordenamiento clonal del gen del receptor de células T [1,21,27,30]. Los CD2 y CD4 son los más comunes, en tanto que el CD3 o moléculas citotóxicas son los más raros. Cuando estos son positivos, se encuentran asociados con un peor pronóstico [1,21,30,45].

En cuanto al MAT, las células que forman las rosetas características suelen ser células T CD4+ con un fenotipo Th2, que además expresan ligandos para CD30 y CD40 [24,25,27], en tanto que los linfocitos T CD8+ normalmente son escasos [24]. Las células B pequeñas en el subtipo RL son positivas para IgM e IgD, típicas de la zona del manto [24]. Además, se observarán granulocitos CD15+ y macrófagos po-

sitivos para CD163/CD68 acompañantes [25,27,46].

La asociación con VEB demostrada por hibridación *in situ* para EBER es variable, y las células pueden ser positivas para la LMP1 y EBNA1 sin EBNA2 (patrón de latencia II del VEB) [1,21,30].

Finalmente, el Consenso Internacional para la Clasificación de Neoplasias Linfoides Maduras de 2022 (ICC 2022), recomienda aplicar el siguiente panel de inmunohistoquímica: CD30, CD15, IRF4/MUM1, PAX5, CD20 y CD3 [47].

En cuanto a otras pruebas auxiliares, la utilidad de la citometría de flujo en el diagnóstico de LHC es limitada, ya que las células HRS por su gran tamaño generalmente escapan a la detección mediante esta técnica [1,9]. Sin embargo, se han identificado algunos hallazgos que, si bien no son diagnósticos, deberían impulsar una investigación histológica más exhaustiva para descartar esta neoplasia, incluyendo cambios en el fenotipo de los linfocitos T infiltrantes con expresión brillante de CD7 y CD45, y una proporción elevada de CD4:CD8 [48]. Aunque las células HRS albergan reordenamientos clonales de genes de Ig hipermutados con cambio de clase, las pruebas moleculares de clonalidad generalmente no son relevantes ni requeridas para el diagnóstico, ya que los análisis convencionales de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), a menudo dan un resultado falso negativo secundario a la escasez de células neoplásicas [1,30]. Por ende, la inmunohistoquímica en secciones de parafina continúa siendo la prueba diagnóstica de referencia [1,30]. No obstante, la identificación en circulación de la mutación STAT6, el gen mutado con mayor frecuencia en LHC, sí ha demostrado utilidad en el monitoreo para la enfermedad residual [49].

Pronóstico

Hace muchos años el LHC era considerado una enfermedad fatal. Hoy en día, a medida que se dispone de ayudas diagnósticas y tratamientos cada vez más efectivos, la expectativa de vida para estos pacientes es excelente, pretendiendo lograr la curación; y todo el impacto pronóstico asociado al subtipo de LHC identificado desapareció [27]. Los regímenes de tratamiento de modalidad combinada (poliquimioterapia, radiación e inmunoterapia) seleccionados con base en la estadificación, ahora son rutinarios, y en general, al menos el 80 % de los pacientes entre los 16 a 70 años tendrán una recuperación completa (~90 % para estadios tempranos y entre 70 % y 80 % en estadios avanzados) [50-53]. Incluso si no se logra remisión o se trata de una recaída a pesar del tratamiento primario optimizado, al menos un 50 % de los pacientes podrían curarse con intervenciones secundarias como altas dosis de quimioterapia apoyada por un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas [27]. Por otro lado, las personas con enfermedad refractaria primaria tienen una supervivencia libre de esta entre el 5 % al 10 % a largo plazo [28]. También, se espera que la mortalidad sea ligeramente mayor en hombres que en mujeres, y mucho peor en los ancianos mayores de 70 años [27,54]. Aún más, en EE. UU. los individuos afrodescendientes e hispanos tienen tasas más elevadas de mortalidad que las personas blancas no hispanas, probablemente debido a la desigualdad en el acceso a la atención médica, una deuda de la cual Colombia tampoco se escapa [55,56].

En cuanto a los factores pronósticos adversos, estos dependen del estadio clínico. En los estadios I-II, se incluyen la velocidad de sedimentación globular elevada, los síntomas B, una gran

masa mediastínica, afectación de múltiples ganglios, linfadenopatía voluminosa (>10 cm), edad ≥ 50 años y afectación extraganglionar [27,28,57]. En las etapas III-IV, se evalúan la edad ≥ 45 años, niveles de albúmina (<4 g/dL) o hemoglobina (<10,5 g/dL) bajos, sexo masculino, leucocitosis y linfocitopenia [27,28,57]. Dentro de los factores relacionados con la respuesta al tratamiento, se encuentran la enfermedad refractaria primaria, tomografía por emisión de positrones (PET) positiva durante o al final de la terapia, recaída <1 año desde la terapia de primera línea, progresión después del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, recidiva que no responde a la quimioterapia de rescate, inmunosupresión, enfermedad esplénica masiva, amplificación de la región cromosómica 9p24.1, y pérdida de expresión del CMH de clase II [27,28]. Hasta el momento, ni el perfil de expresión génica o caracterizar de manera detallada el microambiente tumoral, han tenido utilidad para la toma de decisiones clínicas [7].

Conclusiones

El LHC es un linfoma de células B del CG con excelente pronóstico, cuyos criterios diagnósticos y clasificación han permanecido sin cambios desde el 2016, y en el cual la biopsia por escisión de los ganglios linfáticos probablemente afectados, sigue siendo el estándar de oro para su estudio. Si bien en el siglo pasado era considerado una enfermedad letal, ahora con un diagnóstico cada vez más temprano y los avances en el tratamiento, la tasa de curación de los pacientes se encuentra entre el 70 % al 90 %, dependiendo de su estadificación y factores de riesgo adicionales; lo que trajo como resultado la desaparición del impacto pronóstico de los diferentes subtipos

histopatológicos. Sin embargo, esto no resta su importancia, y entidades como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la ICC 2022 recomiendan continuar con su estudio, comprensión y clasificación, ya que permiten obtener información para estudios epidemiológicos y sobre su biología, mientras ayudan a alertar al patólogo sobre la variabilidad histomorfológica del LHC y los posibles diagnósticos diferenciales, evita errores en la práctica diaria. Después de todo, la mejor herramienta diagnóstica es tener un alto nivel de sospecha; ya que lo que no se conoce, no se diagnostica.

Por otro lado, lo que ha continuado evolucionando y creciendo en estos últimos años es la atención, importancia y esfuerzos por comprender el MAT y sus complejas interacciones con las células HRS, el cual varía según el subtipo del LHC y asociación con el VEB. Por lo que hoy en día, este ya es considerado un factor importante en la biología, progresión, pronóstico y respuesta a la terapia, que junto con la constante expansión y disponibilidad de agentes dirigidos, hacen primordial su caracterización patológica para seguir avanzando en el desarrollo de nuevas terapias, buscando potenciar el tratamiento actual para mejorar la probabilidad de curación y minimizar la toxicidad y efectos adversos en los pacientes.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia y su equipo de trabajo.

Referencias

1. **Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES.** Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol* 2019;184:45-59. <https://doi.org/10.1111/bjh.15614>.
2. **Küppers R.** New insights in the biology of Hodg-kin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:328-334.
3. **World Health Organization (WHO).** Global health estimates 2020: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, Hodgkin lymphoma, 2000-2019. Ginebra, Suiza: WHO; 2020.
4. **Huang J, Pang WS, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, Xu W, et al.** Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol* 2022;15:57. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01281-9>.
5. **Singh D, Vaccarella S, Gini A, De Paula-Silva N, Steliarova-Foucher E, Bray F.** Global patterns of Hodgkin lymphoma incidence and mortality in 2020 and a prediction of the future burden in 2040. *Int J Cancer* 2022;150:1941-1947. <https://doi.org/10.1002/ijc.33948>.
6. **Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR.** Incidence patterns and outcomes for hodgkin lymphoma patients in the United States. *Adv Hematol* 2011;2011:725219. <https://doi.org/10.1155/2011/725219>.
7. **Borges AM, Delabie J, Vielh P.** Classic Hodgkin lymphoma. In: Gujral S, Siebert R, de Jong D, eds. *WHO Classification of Tumours, Editorial Board Haematolymphoid tumours*. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022.
8. **Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, Engert A, Sasse S.** Hodgkin lymphoma-review on pathogenesis, diagnosis, current and future treatment approaches for adult patients. *J Clin Med* 2021;10:1125. <https://doi.org/10.3390/jcm10051125>.
9. **Shanbhag S, Ambinder RF.** Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* 2018;68:116-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21438>.
10. **Ministerio de Salud y Protección Social, Ciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE.** Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en población mayor de 18 años. Guía No. GPC 2017-35. Colombia: Ministerio

- de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología; 2017. Acceso 20 de mayo de 2023. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-linfomas-hodgkin-no-hodgkin-poblacion-mayor-18-anos.pdf>.
11. **Arévalo-Zambrano M, Molina-Pimienta L, Fernández D.** Prevalence and demographic characteristics of Hodgkin lymphoma in Colombia, according to the Ministry of Health data. *Acta Haematologica Polonica* 2021;52:552-557. <https://doi.org/10.5603/AHP.2021.0092>.
 12. **Martínez-Sánchez L, López L, Álvarez-Hernández L, Ruiz C, Villegas-Alzate J, Herrera-Almanza L, et al.** Caracterización de pacientes con linfoma de Hodgkin en una institución de salud en Medellín, Colombia. *Rev Venez Oncol* 2022;34:131-140.
 13. **Valsami S, Pappa V, Rontogianni D, Kontsioti F, Papageorgiou E, Dervenoulas J, et al.** A clinicopathological study of B-cell differentiation markers and transcription factors in classical Hodgkin's lymphoma: a potential prognostic role of MUM1/IRF4. *Haematologica* 2007;92:1343-1350. <https://doi.org/10.3324/haematol.11523>.
 14. **Liu Y, Sattarzadeh A, Diepstra A, Visser L, van den Berg A.** The microenvironment in classical Hodgkin lymphoma: an actively shaped and essential tumor component. *Semin Cancer Biol* 2014;24:15-22. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.07.002>.
 15. **Liu WR, Shipp MA.** Signaling pathways and immune evasion mechanisms in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;130:2265-2270. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-781989>.
 16. **Engert A, Younes A.** Hodgkin lymphoma. A comprehensive overview. Cham, Alemania: Springer International Publishing; 2015. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-12505-3>.
 17. **Opinto G, Agostinelli C, Ciavarella S, Guarini A, Maiorano E, Ingravalle G.** Hodgkin lymphoma: A special microenvironment. *J Clin Med* 2021;10:4665. <https://doi.org/10.3390/jcm10204665>.
 18. **Jona A, Szodoray P, Illés A.** Immunologic pathomechanism of Hodgkin's lymphoma. *Exp Hematol* 2013;41:995-1004. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2013.09.014>.
 19. **Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, et al.** Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2003;349:1324-1332. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa023141>.
 20. **Reichel JB, McCormick J, Fromm JR, Elemento O, Cesarman E, Roshal M.** Flow-sorting and exome sequencing of the Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin lymphoma. *J Vis Exp* 2017;124:54399. <https://doi.org/10.3791/54399>.
 21. **Satou A, Takahara T, Nakamura S.** An update on the pathology and molecular features of Hodgkin lymphoma. *Cancers (Basel)* 2022;14:2647. <https://doi.org/10.3390/cancers14112647>.
 22. **Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Salama ME.** Hematology basic. Principles and practice. Philadelphia: Elsevier; 2022. ISBN: 9780323733892.
 23. **Küppers R.** The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer* 2009;9:15-27. <https://doi.org/10.1038/nrc2542>.
 24. **Fend F, Quintanilla-Martinez L.** Hodgkin lymphoma. In: Hsi ED, ed. Hematopathology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 363-393.
 25. **Hudnall SD, Much MA, Siddon AJ.** Pathology of Hodgkin lymphoma. Pocket Guide to Diagnostic Hematopathology. Cham, Alemania: Springer; 2018. p. 13-34. https://doi.org/10.1007/978-3-030-10630-0_12.
 26. **Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL.** Linfoma de Hodgkin. *Rev Hematol Mex* 2019;20:124-130.
 27. **Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner HH, et al.** Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:61. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0189-6>.
 28. **Ansell SM.** Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2020;95:978-989. <https://doi.org/10.1002/ajh.25856>.
 29. **Fratoni S, Niscola P.** The uncommon faces of classic Hodgkin lymphoma. *Hematopathology* 2019;4:9-23.
 30. **Tousseyn TA, King RL, Fend F, Feldman AL, Brousset P, Jaffe ES.** Evolution in the definition and diagnosis of the Hodgkin lymphomas and

- related entities. *Virchows Arch* 2023;482:207-226. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03427-z>.
31. **Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al.** PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2017;390:2790-2802. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32134-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32134-7).
 32. **Gattringer G, Greil R, Radaszkiewicz T, Huber H.** In situ quantification of T-cell subsets, NK-like cells and macrophages in Hodgkin's disease: quantity and quality of infiltration density depends on histopathological subtypes. *Blut* 1986;53:49-58. <https://doi.org/10.1007/bf00320582>.
 33. **Mani H, Jaffe ES.** Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:206-216. <https://doi.org/10.3816/CLM.2009.n.042>.
 34. **Piris MA, Medeiros LJ, Chang KC.** Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. *Pathology* 2020;52:154-165. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.09.005>.
 35. **Wang W, Zhang Q, Medeiros LJ.** Syncytial variant of nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: an under-emphasized variant. *Hum Pathol* 2021;117:115-125. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.05.008>.
 36. **Al-Antary E, Jesudas R, George A, Poulik J, Savaşan S.** Syncytial variant nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma in an adolescent and review of the literature: A unique entity. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41:e167-e170. <https://doi.org/10.1097/mp.0000000000001245>.
 37. **Hartmann S, Jakobus C, Rengstl B, Döring C, Newrzela S, Brodt HR, et al.** Spindle-shaped CD163+ rosetting macrophages replace CD4+ T-cells in HIV-related classical Hodgkin lymphoma. *Mod Pathol* 2013;26:648-657. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.217>.
 38. **Thompson LD, Fisher SI, Chu WS, Nelson A, Abbondanzo SL.** HIV-associated Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 45 cases. *Am J Clin Pathol* 2004;121:727-738. <https://doi.org/10.1309/pnvq-0pqq-xhvy-6l7g>.
 39. **Mohr CF, Kalmer M, Gross C, Mann MC, Sterz KR, Kieser A, et al.** The tumor marker Fascin is induced by the Epstein-Barr virus-encoded oncoprotein LMP1 via NF- κ B in lymphocytes and contributes to their invasive migration. *Cell Commun Signal* 2014;12:46. <https://doi.org/10.1186/s12964-014-0046-x>.
 40. **Tzankov A, Zimpfer A, Pehrs AC, Lugli A, Went P, Maurer R, et al.** Expression of B-cell markers in classical Hodgkin lymphoma: a tissue microarray analysis of 330 cases. *Mod Pathol* 2003;16:1141-1147. <https://doi.org/10.1097/01.Mp.0000093627.51090.3f>.
 41. **Moore EM, Swerdlow SH, Gibson SE.** J chain and myocyte enhancer factor 2B are useful in differentiating classical Hodgkin lymphoma from nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Hum Pathol* 2017;68:47-53. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.08.015>.
 42. **Slack GW, Ferry JA, Hasserjian RP, Sohani AR, Longtine JA, Harris NL, et al.** Lymphocyte depleted Hodgkin lymphoma: an evaluation with immunophenotyping and genetic analysis. *Leuk Lymphoma* 2009;50:937-943. <https://doi.org/10.1080/10428190902930488>.
 43. **Kezlarian B, Alhyari M, Venkataraman G, Karner K, Inamdar KV, Menon MP.** GATA3 immunohistochemical staining in Hodgkin lymphoma: diagnostic utility in differentiating classic Hodgkin lymphoma from nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma and other mimicking entities. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2019;27:180-184. <https://doi.org/10.1097/pai.0000000000000581>.
 44. **Van Slambrouck C, Huh J, Suh C, Song JY, Menon MP, Sohani AR, et al.** Diagnostic utility of STAT6 (YE361) expression in classical Hodgkin lymphoma and related entities. *Mod Pathol* 2020;33:834-845. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0428-0>.
 45. **Asano N, Oshiro A, Matsuo K, Kagami Y, Ishida F, Suzuki R, et al.** Prognostic significance of T-cell or cytotoxic molecules phenotype in classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study. *J Clin Oncol* 2006;24:4626-4633. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.5342>.

- 46. Klein JL, Nguyen TT, Bien-Willner GA, Chen L, Foyil KV, Bartlett NL, et al.** CD163 immunohistochemistry is superior to CD68 in predicting outcome in classical Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2014;141:381-387. <https://doi.org/10.1309/ajcp61tlmxslsjys>.
- 47. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al.** The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022;140:1229-1253. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>.
- 48. Wu D, Thomas A, Fromm JR.** Reactive T cells by flow cytometry distinguish Hodgkin lymphomas from T cell/histiocyte-rich large B cell lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90:424-432. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21261>.
- 49. Spina V, Bruscazzin A, Cuccaro A, Martini M, Di Trani M, Forestieri G, et al.** Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;131:2413-2425. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-812073>.
- 50. Straus DJ, Jung SH, Pitcher B, Kostakoglu L, Grecula JC, Hsi ED, et al.** CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. *Blood* 2018;132:1013-1021. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-827246>.
- 51. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, Plütschow A, Müller H, Kreissl S, et al.** Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2017;35:1999-2007. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.70.9410>.
- 52. Stephens DM, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al.** Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;134:1238-1246. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000719>.
- 53. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al.** PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:202-215. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30784-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30784-8).
- 54. Evens AM, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, et al.** The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. *Br J Haematol* 2013;161:76-86. <https://doi.org/10.1111/bjh.12222>.
- 55. Evens AM, Antillón M, Aschebrook-Kilfoy B, Chiu BC.** Racial disparities in Hodgkin's lymphoma: a comprehensive population-based analysis. *Ann Oncol* 2012;23:2128-2137. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr578>.
- 56. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL)/Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA).** Afrodescendientes y la matriz de la desigualdad social en América Latina: Retos para la inclusión. Naciones Unidas, Santiago: Documentos de Proyectos; 2020.
- 57. Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW.** Classical Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2021;398:1518-1527. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32207-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32207-8).