



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2021

**ESTRATEGIAS DE MEJORA DE LA ESTRATIFICACIÓN
PRONÓSTICA EN LINFOMA DE HODGKIN TRATADO
CON ABVD CON O SIN RADIOTERAPIA**

Inés Herráez Balanzat



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2021

PROGRAMA DE DOCTORADO:

Investigación Traslacional en Salud Pública y Enfermedades de Alta
Prevalencia

**ESTRATEGIAS DE MEJORA DE LA ESTRATIFICACIÓN
PRONÓSTICA EN LINFOMA DE HODGKIN TRATADO
CON ABVD CON O SIN RADIOTERAPIA**

Inés Herráez Balanzat

Tutor: Dr. Francisco de Borja García-Cosío

Directores: Dr. Antonio Manuel Gutiérrez García y Dr. Juan José Bargay
Leonart

Doctora por la Universitat de les Illes Balears

"Dos cosas son infinitas: la estupidez humana y el universo; y no estoy realmente seguro de lo segundo"

(Albert Einstein)

AGRADECIMIENTOS

Empecé mi residencia de hematología en el año 2012, y desde ese momento me inicié en el mundo de la investigación gracias a Antonio Gutiérrez, director de tesis y un pilar fundamental para mí. Me incitó a la elaboración de mi primera base de pacientes, la cual me permitiría hoy por hoy escribir mi tesis doctoral. Debo agradecerle a él, la motivación, sabiduría e ilusión que me ha transmitido y permitido llegar hasta aquí.

A Joan Bargay, director de tesis y jefe de servicio, que me ha apoyado y animado durante estos años junto con el resto de mis compañeros del servicio de hematología.

Agradecerle a mis padres, Santiago e Inés, a mis hermanos, Joan y María, y a mi marido Elías. A todos ellos por su generosidad, cariño y apoyo incondicional que me han llevado a concluir esta tesis.

TESIS COMO COMPENDIO DE PUBLICACIONES

- **Publicación 1:** Herraiez I, Bento L, Del Campo R, Sas A, Ramos R, Ibarra J, et al. Prognostic Role of the red Blood Cell Distribution Width (RDW) in Hodgkin Lymphoma. *Cancers*. 2020; 12 (11): 3262. DOI: [10.3390/cancers12113262](https://doi.org/10.3390/cancers12113262)
- **Publicación 2:** Roso F, Alonso MD, Bento L, Sanchez B, Herraiez I, Garcia P, et al. Analysis of Personality Traits in Patients with Hodgkin Lymphoma. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (8): 1631. DOI: [10.3390/jcm10081631](https://doi.org/10.3390/jcm10081631)
- **Publicación 3:** Herraiez I, Bento L, Daumal J, Repetto A, Del Campo R, Perez S, et al. Total lesion glycolysis improves tumor burden evaluation and risk assessment at diagnosis in Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (19): 4396. DOI: [10.3390/jcm10194396](https://doi.org/10.3390/jcm10194396)

ÍNDICE Páginas

ABREVIATURAS.....	8-13
RESUMEN.....	14-19
INTRODUCCIÓN:	
1. Generalidades.....	20-24
2. Patogenia.....	24-30
3. Diagnóstico.....	30-35
4. Factores pronósticos	
4.1. Al diagnóstico.....	36-76
4.1.1. Demográficos	
4.1.2. Histológicos	
4.1.3. Estadiaje y carga tumoral	
4.1.4. Inflamatorios	
4.1.5. Infecciosos	
4.1.6. Genéticos	
4.1.7. Variables del hemograma	
4.1.8. Índices pronósticos	
4.2. Ajustados a respuesta.....	76-79
4.2.1. Analíticos	
4.2.2. Pruebas de imagen	
4.2.3. Índices pronósticos	
5. Tratamiento:	
5.1. Primera línea.....	79-84
5.1.1. Estadios localizados	
5.1.2. Estadios avanzados	
5.2. Rescate.....	85-87
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.....	88-128

1. Hipótesis de trabajo
2. Objetivo

3. Material y métodos

4. Resultados

5. Discusión

6. Conclusiones

BIBLIOGRAFÍA..... 128-168

ABREVIATURAS

- **ABVD:** adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina
- **RT:** radioterapia
- **QT:** quimioterapia
- **BV-ABD:** brentuximab vedotin, adriamicina, vinblastina y dacarbazina
- **MOPP:** mecloretamina, vincristina, procarbina y prednisona
- **R-CHOP:** rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona
- **eBEACOPP:** bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona; escalado
- **BEAM:** carmustina, citarabina, etopósido y melfalán
- **DHAP:** dexametasona, cisplatino y dosis altas de citarabina
- **GVD:** gemcitabina, vinorelbina y doxorubicina liposomal
- **R-DHAP:** rituximab, dexametasona, cisplatino y dosis altas de citarabina
- **R-ESHAP:** rituximab, etopósido, metilprednisolona, dosis altas de citarabina y cisplatino
- **R-ICE:** rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido
- **R-IGEV:** rituximab, ifosfamida, gemcitabina y vinorelbina
- **R-Bendamustina:** rituximab y bendamustina
- **GCD:** gemcitabina, carboplatino y dexametasona
- **GEMOX:** gemcitabina y oxaliplatino
- **MINE:** etopósido, ifosfamida, mesna y mitoxantrona
- **Mini-BEAM:** carmustina, citarabina, etopósido y melfalán
- **R-CVP:** rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona
- **Stanford V:** doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, vincristina, bleomicina, etopósido y prednisona
- **ISRT:** radiación de campo afecto
- **Gy:** gray
- **RDW:** ancho de distribución de glóbulos rojos
- **sRDW:** ancho de distribución de glóbulos rojos estandarizado
- **VMT:** volumen metabólico total
- **GTT:** glucólisis tumoral total
- **SUVmax:** valor de captación estandarizado máximo
- **ROI:** región de interés
- **RMN:** resonancia magnética nuclear
- **PET2:** PET intermedio
- **IPS:** Índice Pronóstico Internacional
- **FLIPI:** Índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular
- **EORTC:** European Organization for Research and Treatment of Cancer
- **GHSG:** German Hodgkin Study Group
- **ECOG PS:** Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
- **AA:** Ann Arbor

- **IPSS-R:** Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado
- **PIT:** Índice Pronóstico para Linfoma T periférico
- **ESEMeD:** Estudio Europeo de Epidemiología de Trastornos Mentales
- **FFM:** modelo de personalidad de los cinco factores
- **GELTAMO:** Grupo Español de Linfomas
- **ASH:** Sociedad Americana de hematología
- **B2M:** Beta 2-microglobulina en suero
- **VSG:** velocidad de sedimentación globular
- **PcR:** proteína C reactiva
- **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa
- **LDH:** lactato deshidrogenasa
- **VH:** virus hepatitis
- **ROC:** receiver operating characteristic
- **CPE:** estimación de probabilidad de concordancia.
- **RC:** respuesta completa
- **RP:** respuesta parcial
- **EE:** enfermedad estable
- **PE:** progresión de enfermedad
- **ER:** enfermedad refractaria
- **FDG PET/TC:** fluorodesoxiglucosa tomografía por emisión de positrones/tomografía computerizada
- **HUSE:** Hospital Universitario Son Espases
- **HUSLL:** Hospital Universitario Son Llàtzer
- **HMAR:** Hospital del Mar de Barcelona
- **COX-2:** ciclooxigenasa-2
- **CRS:** célula de Reed-Sternberg
- **Hb:** hemoglobina
- **HR:** hazard ratio
- **IL:** interleucina
- **LH:** linfoma de Hodgkin
- **LHc:** linfoma de Hodgkin clásico
- **LAL:** leucemia aguda linfoblástica
- **LLC:** leucemia linfática crónica
- **LAM:** leucemia aguda mieloblástica
- **LMC:** leucemia mieloide crónica
- **LCM:** linfoma de células del manto
- **SMD:** síndrome mielodisplásico.
- **LNH:** linfoma no Hodgkin
- **LDCGB:** linfoma difuso de célula grande B
- **LCGM:** linfoma de célula grande B mediastínico

- **MM:** mieloma múltiple
- **SG:** supervivencia global
- **SLE:** supervivencia libre de evento (progresión o muerte)
- **SLP:** supervivencia libre de progresión
- **TNF:** factor de necrosis tumoral
- **RsTf:** receptor soluble de la transferrina
- **sTNFa-RI y sTNFa-RII:** receptores 1 y 2 de factor de necrosis tumoral soluble
- **Treg:** linfocito regulador T
- **Th:** linfocito T helper
- **EN:** esclerosis nodular
- **CM:** celularidad mixta
- **DL:** depleción linfocitaria
- **RL:** rico en linfocitos
- **BLNI:** British National Lymphoma Investigation
- **VEB:** virus Epstein-Barr
- **LHPLN:** linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular
- **LMP1:** proteína latente de membrana 1
- **EMA:** antígeno epitelial de membrana
- **ALK:** quinasa del linfoma anaplásico
- **CD:** ciclina D
- **PAX:** proteína de caja apareada
- **IRF4/MUM1:** gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas/oncogén 1 del mieloma múltiple
- **OCT:** gen del factor de transcripción de unión a octámero
- **PRDM1 o BLIMP1:** Proteína de maduración inducida por linfocitos B 1
- **BCL:** proteína del linfoma de células B
- **PD:** muerte programada
- **JMJD2C:** desmetilasa 2C específica de lisina
- **TCR:** receptor de células T
- **NF-κB:** factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
- **JAK-STAT:** janus quinasa y activador de la transcripción
- **MHC 1:** complejo mayor de histocompatibilidad clase 1
- **MHC 2:** complejo mayor de histocompatibilidad clase 2
- **MDC o CLL22:** quimioquina derivada de macrófago
- **NK:** natural killer
- **CC:** citoquina quimiotáctica
- **CP:** células plasmáticas
- **CIITA:** transactivador del complejo mayor de histocompatibilidad clase II
- **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana
- **VHH6:** herpesvirus humano 6 o virus linfotrópico humano

- **DDR1**: receptor 1 del dominio de discoidina
- **LMP2a**: Proteína latente de membrana 2
- **Ig**: inmunoglobulina
- **RMN**: resonancia magnética nuclear
- **SNC**: sistema nervioso central
- **TPB**: toxicidad pulmonar por bleomicina
- **ADN**: ácido desoxirribonucleico
- **GM-CSF**: factor estimulante de colonias de granulocitos
- **EANM**: asociación europea de medicina nuclear
- **Akt/PKB**: actividad proteína quinasa B
- **PG**: prostaglandinas
- **EGFR**: receptor del factor de crecimiento epidérmico
- **VEGF**: factor de crecimiento vascular endotelial
- **MMPs**: metaloproteinasas de la matriz
- **GP**: glicoproteína
- **PKC**: proteína quinasa C
- **AP1**: proteína 1 activada
- **Gal**: galectina
- **TARC o CCL17**: quimioquina regulada y activada del timo
- **ROS**: especies reactivas de oxígeno
- **FOXP3**: proteína P3 de la caja de la cabeza del tenedor
- **TIA-1**: antígeno intracelular de linfocitos T 1
- **HLA**: antígeno leucocitario humano
- **ARN**: ácido ribonucleico
- **EBNA1**: antígeno 1 nuclear de virus Epstein-Barr
- **EBER**: ARN codificado de virus Epstein barr
- **NGS**: secuenciación de nueva generación
- **ctDNA**: ADN tumoral circulante
- **BCL**: linfoma/leucemia células B
- **XPO1**: exportina 1
- **SOCS**: supresor de la señal de citoquinas
- **PTPN1**: proteína tirosina fosfatasa 1B
- **TP**: proteína del tumor
- **PDL**: ligando de muerte celular programada
- **TAM**: macrófagos asociados a tumor
- **RLM**: ratio linfocitos/monocitos
- **RNL**: ratio neutrófilo/linfocito
- **RPL**: ratio plaqueta/linfocito
- **TGF-B1**: factor de crecimiento transformador beta
- **ECP**: proteína catiónica eosinófila

- **BART**: microRNAs específicos del virus del Epstein-Barr
- **ERK-MAPK**: quinasa regulada por señales extracelulares- p38 proteína quinasa activada por mitógenos
- **JNK/p38-SAPK**: quinasa c-jun N-terminal activada por estrés y quinasa p38 (JNK/p38-SAPK)
- **JNK**: quinasa c-Jun N-terminal
- **CXCR2**: Receptor 2 de quimiocinas con motivo C-X-C
- **Traf1**: receptor TNF asociado a factor 1
- **cfLIP**: inhibidor celular proteico de FLICE
- **ORF**: marco de lectura abierto
- **CARD**: miembro de la familia del dominio de reclutamiento de caspasa
- **REL**: retículo endoplasmático liso
- **MYCN**: proteína protooncogén N-myc
- **ATM**: gen ataxia telangiectásia
- **BIRC3**: Proteína que contiene repetición IAP baculoviral3
- **BRCA2**: proteína de susceptibilidad al cáncer de mama 2
- **RB**: proteína del retinoblastoma
- **CYLD**: lysine 63 Deubiquitinase (en inglés)
- **NIK/MAP3K14**: inductor quinasa de NF-kappa-B
- **TNF**: factor de necrosis tumoral
- **TNFAIP3**: proteína 3 inducida por TNF alfa
- **Notch 1**: notch receptor 1
- **IκB**: factor nuclear del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en inhibidor de células B
- **NFKBIA**: inhibidor alfa del factor nuclear kappa-B
- **NFKBIE**: inhibidor épsilon del factor nuclear kappa-B
- **TRAF 3**: factor asociado al receptor de TNF 3
- **CYLD**: lisina 63 deubiquitinasa
- **CCL**: quimioquina ligando
- **TGF**: factor de crecimiento transformador
- **FCF**: factor de crecimiento fibroblástico
- **VEGF**: factor de crecimiento vascular endotelial
- **PDGF**: factor de crecimiento derivado de las plaquetas
- **MVD**: densidad intratumoral de microvasos
- **MDM2**: murine doble minute 2 (en inglés)
- **DDR1**: receptor 1 del dominio de discoidina
- **G-CSF**: factor estimulador de colonias granulocíticas.
- **GM-CSF**: factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos
- **PG**: prostaglandinas
- **MDR**: gen de resistencia a múltiples fármacos
- **MIP**: proteína inflamatoria de macrófagos

- **CXCR2 o IL8RB**: receptor de la IL-8 beta
- **EMR**: enfermedad mínima residual
- **GNA 13**: subunidad alfa-13 de la proteína de unión a nucleótidos de guanina
- **MCL-1**: proteína de diferenciación celular de leucemia mieloide inducida

RESUMEN

Hodgkin lymphoma (HL) is a hematological malignancy characterized by few neoplastic cells called Reed-Sternberg (CRS) inside an inflammatory microenvironment. Standard therapy regimens cure approximately 80% of patients, but the other 20% will require salvage therapy. Identifying factors that could improve the early detection of these refractory patients is very important to improve risk stratification and individualize treatment.

The red blood cell distribution width (RDW) is a simple blood test parameter that reflects the size diversity of red blood cells (anisocytosis) in peripheral blood and has been reported to have a prognostic role in cancer.

We report for the first time that RDW is a simple, cheap, and easily available prognostic factor in HL, that identifies a group with worse event-free survival (EFS), overall survival (OS), and a higher potential incidence of secondary malignancies. RDW seems to be related to most adverse prognostic factors in HL, making RDW an excellent candidate to be included in prognostic scores for HL.

On the other hand, the standard tool to assess disease burden is the Ann Arbor (AA) staging that classically categorizes HL in early (I-II) and advanced stage (III-IV). However, AA staging lacks accuracy in predicting outcome.

There are new ways to assess tumor burden, such as baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG PET/CT) and quantitative parameters, such as metabolic tumor volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG), and maximum standardized uptake value (SUVmax), were obtained from FDG PET/CT.

It has been described that MTV could have a prognostic role in HL and non-Hodgkin lymphoma (NHL). However, data on TLG in HL is scarcer.

In our study we conclude that TLG and the combination of the three PET/CT-related quantitative metrics of tumor burden (MTV, TLG, and SUVmax) obtained at diagnosis, in HL, could be valuable tools to better stratify the risk when compared with standard AA staging.

Finally, as far as we know, there is no published study that has analyzed personality profiles in HL nor their potential role in lymphomagenesis, natural

history, or response to treatment. To our knowledge, we present, for the first time, the presence of a differential profile of personality traits in HL when compared to the general population. Patients with HL showed significantly higher scores of neuroticism and lower conscientiousness, extraversion, and openness. Considering maladaptive personality traits, HL patients showed higher levels of detachment and psychoticism. All of these translated into the fact that HL patients show a higher prevalence (more than double) of mental illnesses and suicidal ideation or attempts (more than triple) than the general population. An exploratory analysis of biomarkers associated with HL personality traits showed that higher scores of neuroticism correlated with higher levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and RDW, which suggests a potential link between neuroticism and pro-inflammatory activity in HL.

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia hematológica caracterizada por escasas células neoplásicas llamadas Reed-Sternberg (CRS) inmersas en un gran magma inflamatorio. La terapia estándar cura aproximadamente un 80%

de los pacientes, siendo el 20% restante candidato a terapia de rescate. Identificar factores que puedan mejorar la detección temprana de estos pacientes refractarios es muy importante para mejorar la estratificación del riesgo y poder individualizar el tratamiento.

El ancho de distribución eritrocitaria (RDW) es un parámetro sencillo que refleja la diversidad de tamaño de los glóbulos rojos (anisocitosis) en sangre periférica y se ha descrito como factor pronóstico en el cáncer.

Describimos por primera vez que el RDW es un factor pronóstico económico, sencillo y al alcance en el LH, capaz de identificar un grupo de pacientes con peor supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia global (SG), y con una elevada incidencia de segundas neoplasias. El RDW parece estar relacionado con la mayoría de los factores pronósticos adversos en el LH haciéndolo un gran candidato a ser incluido en índices pronósticos para el LH.

Por otro lado, la herramienta estándar para evaluar la carga tumoral es el estadiaje Ann Arbor (AA), que clásicamente divide a los pacientes en estadios localizados (I-II) y avanzados (III-IV). Sin embargo, el estadiaje AA carece de precisión a la hora de predecir resultados.

Hay nuevas maneras de evaluar la carga tumoral, por ejemplo, la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa con tomografía computerizada (FDG PET/TC) y parámetros cuantitativos tales como volumen metabólico tumoral (VMT), glucólisis tumoral total (GTT) y valor máximo de captación estandarizado (SUVmax), obtenidos a través de la FDG PET/TC. Se ha descrito que el VMT puede tener un valor pronóstico tanto en el LH como en el linfoma no Hodgkin (LNH). Sin embargo, los datos obtenidos sobre la GTT en LH son escasos.

En nuestro estudio concluimos que tanto la GTT como la combinación de los tres parámetros métricos cuantitativos determinados a través de la FDG PET/TC (VMT, GTT, SUVmax), obtenidos en el momento del diagnóstico en el LH, pueden ser herramientas útiles para estratificar el riesgo de mejor modo en comparación con el estadiaje AA.

Finalmente, hasta este momento, no se ha publicado ningún estudio que analice los perfiles de personalidad en el LH ni su potencial papel en la linfomagénesis, historia natural o respuesta al tratamiento.

Se describe por primera vez en el LH un perfil de personalidad característico y diferencial respecto a la población general, con mayores índices de neuroticismo y menor extraversión, apertura y responsabilidad. Por otro lado, se ha visto que son pacientes con mayor desapego y psicoticismo.

Los pacientes con LH presentan mayor ideación suicida (más del triple) y mayor prevalencia de patología mental (más del doble) que la población general.

En nuestra cohorte de pacientes, se han correlacionado mayores índices de neuroticismo con valores más elevados de velocidad de sedimentación globular (VSG) y RDW, sugiriendo un nexo entre neuroticismo y actividad proinflamatoria en los pacientes con LH.

El limfoma de Hodgkin és una neoplàsia hematològica caracteritzada per unes poques cèl·lules neoplàsiques anomenades Reed-Sternberg (CRS) immerses en un gran magma inflamatori. La teràpia estàndard cura aproximadament el

80% dels pacients, sent el 20% restant candidat a teràpia de rescat. Identificar factors que puguin millorar la ràpida detecció d'aquests pacients refractaris és molt important de cara a millorar l'estratificació del risc i poder individualitzar el tractament.

L'ample de distribució eritrocitària (RDW) és un paràmetre senzill que reflexa la diversitat de tamany dels glòbuls vermells (anisocitosis) en sang perifèrica i s'ha descrit com a factor pronòstic en el càncer.

Descrivim per primera vegada que l'RDW és un factor pronòstic econòmic, senzill i a l'abast en el LH, capaç d'identificar un grup de pacients amb pitjor supervivència lliure d'esdeveniment (SLE) i supervivència global (SG), i amb una elevada incidència de segones neoplàsies. L'RDW pareix estar relacionat amb la majoria de factors pronòstics adversos en el LH fent-lo un gran candidat a ser inclòs en els índexs pronòstics per al LH.

Per altra banda, l'eina estàndard per a avaluar la càrrega tumoral és el estadiatge Ann Arbor (AA), que clàssicament divideix els pacients en estadis localitzats (I-II) i avançats (III-IV). Però, l'estadiatge AA manca de precisió a l'hora de predir resultats.

Hi ha noves maneres d'avaluar la càrrega tumoral, per exemple la tomografia per emissió de positrons amb fluorodesoxiglucosa amb tomografia computeritzada (FDG PET/TC) i paràmetres quantitius tals com el volum metabòlic tumoral (VMT), glucòlisi tumoral total (GTT) i el valor màxim de captació estandarditzat (SUVmax), obtinguts mitjançant la FDG PET/TC. S'ha descrit que el VMT pot tenir un valor pronòstic tant en el LH com en el limfoma no Hodgkin (LNH). Però les dades obtingudes sobre GTT en LH són escasses.

En el nostre estudi, es conclou que, tan la GTT com la combinació dels tres paràmetres mètrics quantitius determinats mitjançant la FDG PET/TC (VMT, GTT, SUVmax), obtinguts en el moment del diagnòstic en el LH, poden ser eines útils per estratificar el risc de millor manera en comparació amb l'estadiatge AA.

Finalment, fins a hores d'ara, no s'ha publicat ningun estudi que analitzi els perfils de personalitat en el LH ni el seu potencial paper en la linfomagènesi, història natural o resposta al tractament.

Es descriu per primera vegada en el LH un perfil de personalitat característic i diferencial respecte la població general, amb majors índex de neuroticisme i menor extraversió, apertura i responsabilitat. Per altra banda s'ha vist que són pacients amb major desinterès i psicoticisme.

Els pacients presenten major ideació suïcida (més del triple) i major prevalença de patologia mental (més del doble) que la població general.

En la nostra cohort de pacients, s'han correlacionat majors índexs de neuroticisme amb valors més elevats de velocitat de sedimentació globular (VSG) i RDW, suggerint un nexa entre neuroticisme i activitat proinflamatòria en els pacients amb LH.

INTRODUCCIÓN

1. Generalidades:

El linfoma de Hodgkin (LH) es un síndrome linfoproliferativo, originado en la gran mayoría de los casos, a partir de un linfocito B maduro centro germinal con reordenamiento clonal del gen de las inmunoglobulinas (Igs), donde unas pocas células malignas (0,1-10%) llamadas células de Reed-Sternberg (CRS), se encuentran inmersas en un microambiente peritumoral inflamatorio compuesto mayoritariamente por eosinófilos, neutrófilos, macrófagos o histiocitos, células plasmáticas (CP), linfocitos (mayoritariamente T) y fibroblastos. Se suele asociar a depósito de colágeno y fibrosis; este magma inflamatorio tiende a variar entre subtipos histológicos (1). En aproximadamente un 15% de los casos se puede observar la formación de granulomas en el bazo, ganglios linfáticos, o hígado, aunque no relacionados directamente con afectación por LH.

Típicamente, las CRS a nivel fenotípico se caracterizan por ser células grandes, con citoplasma amplio y basófilo, en ocasiones de aspecto multilobulado, contornos irregulares y la presencia de al menos dos nucléolos. Esto les da una apariencia llamada en “ojos de búho”. Existen variantes de ésta (1):

- Célula de Hodgkin: mononucleada
- Célula lacunar: núcleos más segmentados y lóbulos más pequeños, nucléolo pequeño y gran citoplasma. Presenta retracción con el formol dando este aspecto de “laguna”.
- Células momificadas (apoptóticas): contienen un citoplasma condensado con núcleo picnótico rojizo y cromatina manchada.
- Linfocítica e histiocítica.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Thomas Hodgkin en 1832. En los países desarrollados constituye el 10% de los linfomas, el 0,6% de todos los cánceres y el 0,2 de las muertes por cáncer (2–4). La incidencia de LH en diversos países y regiones de Europa es de aproximadamente 2,5-3 casos por 100.000 habitantes y año (5).

A grandes rasgos tiene una distribución bimodal con un primer pico en la adolescencia o paciente joven y un segundo pico en el paciente mayor existiendo variabilidad entre subtipos histológicos; la incidencia es mayor en el varón que en la mujer. Se ha descrito un posible componente genético en la enfermedad, existiendo un riesgo familiar para padecerla; sobretodo en familiares afectos de primer grado, siendo el riesgo mayor entre hermanos. Por lo tanto, podría haber una posible relación tanto genética como ambiental (6–9).

Clásicamente, a través de la morfología y el inmunofenotipo, se han descrito dos subtipos dentro del LH: el LH clásico (LHc) y el de predominio linfocítico nodular (LHPLN). Su distribución varía en función de la zona geográfica, raza, factores socioeconómicos y edad del paciente.

LHc: son aproximadamente el 90% de los casos (10) y engloba a su vez cuatro subtipos (1):

1) Esclerosis Nodular (EN): Representa el 70% de los casos y es característica entre los 15 y los 34 años, con predominio similar en ambos sexos. Se trata del subtipo con mejor pronóstico y es más común en zonas urbanas. El 10-20% son virus Epstein-Barr (VEB) positivo. Presenta un patrón de crecimiento nodular con bandas fibrosas separando los nódulos. Cápsula fina. Difícil encontrar CRS que suelen tender a núcleos más segmentados y lóbulos más pequeños, nucléolo pequeño y gran citoplasma. La variante lacunar es típica de este subtipo histológico. Habitualmente se retrae con la aplicación de formol dando esta forma de “laguna”. La variante sincitial ocurre cuando las células lacunares forman agregados que pueden asociarse a necrosis y con reacción histiocítica. Se diferencia el grado I y II, mediante la clasificación de la British National Lymphoma Investigation (BNLI), en función del número de CSR y las características del microambiente, teniendo esta gradación un valor más bien pronóstico (1). El microambiente de este subtipo histológico se caracteriza por la presencia de eosinófilos, histiocitos y neutrófilos en gran número.

Típicamente tienen afectación mediastínica (80%) y enfermedad voluminosa (54%). La mayoría se diagnostica en estadio II. 40% presentan síntomas B y suelen ser estadios avanzados.

2) Rico en linfocitos (RL): Constituye un 5% de los LHc, predominando en varones y en edades avanzadas. El 40% es VEB positivo.

Tiene un patrón de crecimiento nodular, pero a veces también difuso y las CRS están presentes. El microambiente característicamente presenta linfocitos pequeños junto con ausencia de eosinófilos y de neutrófilos. En ocasiones se confunde con LH predominio linfocítico nodular (LHPLN). Típicamente presenta afectación ganglionar periférica, estadios localizados y raramente se acompaña de síntomas B.

3) Celularidad mixta (CM): Son el 20-25% de los LHc. Presenta una distribución bimodal con predominio en el sexo masculino. Es más común en países en desarrollo en edad pediátrica. El 70% de los casos son VEB positivo. Es frecuente en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Característicamente presenta un patrón de crecimiento nodular difuso con posible presencia de bandas finas fibrosas, siendo fácil encontrar CRS. En el microambiente se observa presencia de eosinófilos, neutrófilos, histiocitos y CP. La afectación típica es la ganglionar periférica siendo los síntomas B frecuentes. El bazo se encuentra afecto en un 30% de los casos.

4) Depleción linfocitaria (DL): Son menos del 1% de los LHc. El 100% de los casos son VEB positivo. Es típico de ancianos y VIH positivos. Tiene un predominio por el sexo masculino y es más común en países en desarrollo. Presenta un patrón de crecimiento difuso y en ocasiones hipocelular debido a la presencia de fibrosis, necrosis y escasez de infiltrado inflamatorio. Se observa la presencia de CRS y variantes bizarras de éstas. La primera de ellas presenta una proliferación fibroblástica sin formación de bandas fibrosa, junto con un microambiente con histiocitos y algunos linfocitos pequeños. No se observan eosinófilos ni células plasmáticas. La segunda variante es rica en células neoplásicas, con características anaplásicas y pleomórficas. El subtipo DL suele acompañarse de síntomas B y estar presente en estadios avanzados. El microambiente cuenta con escasos linfocitos no

neoplásicos y la presencia de abundantes histiocitos. Típicamente se ven afectados los ganglios retroperitoneales, órganos abdominales y la médula ósea. También se puede ver afectación ganglionar periférica.

El LHPLN comprende el 10% de los casos restantes. Es más frecuente entre la 4ª y 5ª década de la vida, aunque también se puede presentar en la infancia, predominando en varones. Raramente es VEB positivo (<5%). Las CRS son histiocíticas o linfocíticas (“en palomita de maíz”), una variante de las CRS que se hayan entre nódulos que se componen principalmente de células B reactivas. Se pueden hallar abundantes histiocitos epitelioides formando clústeres alrededor de los nódulos. No están presentes neutrófilos, ni CP ni eosinófilos. Típicamente presenta afectación de los ganglios linfáticos axilares, cervicales o inguinales. Estadio I y II en la mayoría de los casos. En casos con enfermedad avanzada (20%) se puede ver afectación en bazo y médula ósea.

En cuanto al inmunofenotipo, tal y como hemos comentado, existen diferencias entre los dos grandes subtipos (1):

- LHC:
 - Ciclina D 30 (CD30) positivo
 - CD15 positivo en un 75%-85% de los casos.
 - CD3 positivo
 - CD75 negativo
 - CD45 negativo
 - CD68 negativo
 - CD20 positivo en intensidad variable en aproximadamente un 30-40% de los casos.
 - CD79a y CD19 positivo en pocos casos.
 - Proteína de caja apareada 5 (PAX5) débilmente positivo en un 90% de los casos.
 - Gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (Ig)/oncogén 1 del mieloma múltiple (IRF4/MUM1) positivo.
 - PRDM1 o BLIMP1 positivo en un 25% de los casos.
 - CD138 negativo.
 - CD57 negativo.

- Proteína de membrana latente codificada por el VEB (LMP1) positivo en un 40-50% de los casos.
 - Factores de transcripción: de unión a octámero 2 (OCT-2), BOB-1 y PU1 negativos.
 - Antígeno epitelial de membrana (EMA) negativo mayoritariamente.
 - Quinasa del linfoma anaplásico (ALK) negativo.
 - Ki-67 con expresión variable.
 - Cadena J de las Igs negativa.
 - Ig negativa.
- LHPLN:
 - CD20 positivo.
 - CD79a positivo.
 - CD15 negativo.
 - CD30 puede ser débilmente positivo.
 - CD75 positivo.
 - CD57 positivo.
 - PAX5 positivo.
 - Factores de transcripción OCT-2 y BOB-1 positivos
 - EMA positivo en ocasiones.
 - LPM-1 negativo.
 - Proteína del linfoma de células B 6 (BCL-6) positivo
 - Cadena J de las Igs mayoritariamente positiva.
 - Ig mayoritariamente positiva.

2. Patogenia:

Existen múltiples mecanismos descritos en la patogenia del LH:

- A nivel citogenético, las ganancias o pérdidas de regiones específicas, contribuyen a las propiedades de las CRS (11–13). Es frecuente la amplificación del cromosoma 9p24.1 (14), la cual está relacionada con la desregulación de diversos genes: ligando de muerte celular programada

1 (PDL1), ligando de muerte celular programada 2 (PDL2), desmetilasa 2C específica de lisina (JMJD2C) y Janus quinasa 2 (JAK2). Esto contribuye a la patogénesis de la enfermedad y a posibles dianas terapéuticas. Otras alteraciones comunes son las ganancias de cromosomas 2p (retículo endoplásmico liso (REL), linfoma/leucemia células B 11A (BCL11A), exportina 1 (XPO1) y proteína protooncogén N-myc (MYCN)), 16p y 17q y las pérdidas del 13q (proteína del retinoblastoma 1 (RB1), proteína de susceptibilidad al cáncer de mama 2 (BRCA2)), 6q (proteína 3 inducida por factor de necrosis tumoral alfa (TNFAIP3)) y 11q (gen ataxia telangiectasia (ATM) y la proteína que contiene repetición IAP baculoviral3 (BIRC3)) (1).

- A nivel molecular:
 - Reordenamientos del receptor de células T (TCR), en un tercio de los casos, y del gen de las Igs. Este último se detecta en prácticamente un 100% mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o microdissección de las CRS (1). Que el origen del LH sea la célula T es una rareza.
 - La mayoría de los casos presenta alteraciones en las vías de señalización aberrantes (autocrinas y paracrinas) producidas por las CRS. Éstas atraen a las células que forman parte del microambiente tumoral utilizándolas como soporte para proliferar y sobrevivir. Mutaciones tales como proteína 1 activadora (AP-1), factor nuclear kappa B (NF-kB), TNF, janus quinasa y activador de la transcripción (JAK-STAT), Notch receptor 1 (Notch 1) y/o que afectan a la evasión inmune. Las alteraciones en esta última vía llevan a que los linfocitos T, presentes en el microambiente inflamatorio, no sean capaces de eliminar las CRS.; ejemplos de afectación en la evasión inmune son las alteraciones en los genes relacionados con PD-1, transactivador del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CITTA) y beta-2-microglobulina (B2M)). La mutación inactivada de B2M, presente en un 70%, contribuye a la pérdida de expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase 1 (MHC 1), lo cual permite la evasión de las CRS (13,15). Los reordenamientos en el gen CITTA

(15%)(16), producen una disminución de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase 2 (MHC 2) incrementando a su vez la expresión de PDL1 y PDL2. La activación anómala de PD-1, encargada de regular la respuesta inmune, se expresa en las células T activadas, T reguladoras, T foliculares, natural killer (NK), B y macrófagos (17,18). Tiene dos ligandos (PD-L1 y PD-L2), uno de ellos se encuentra altamente expresado en el LH (17,19): PD-L1. Al unirse, desencadena una serie de reacciones que finalizan en la inhibición de la proliferación de la celularidad T(20). Sobreexpresión de PD-L1 y PD-L2 también facilita la supervivencia de CRS mediante la ausencia de PD-1 y células T citotóxicas. Los genes de PD-L1 y PD-L2, alterados en la gran mayoría de los casos, como ya se ha comentado se encuentran en el cromosoma 9p24.1 el cual se encuentra amplificado incrementando la expresión de la proteína (21). Este cromosoma, en su mayor parte, incluye también al gen JAK2, el cual incrementa a su vez la expresión de PD-L1 (19). Por otro lado el microambiente tumoral presenta una población T que expresa el gen 3 de activación linfocitaria (LAG3) que se une a las proteínas MHC clase II inhibiendo la activación de los linfocitos T (22). La expresión de ciertas proteínas en el LH VEB positivo puede también aumentar la expresión de PD-L1. Los anticuerpos monoclonales anti-PD1 son dianas terapéuticas en el LH en recaída o refractario. La pérdida de expresión de la molécula MHC, especialmente en los casos VEB negativo, contribuyendo a la evasión de las CRS del sistema inmune (23).

En cuanto a la alteración de la vía de señalización intracelular NF-kB, en el LH se encuentra activada de manera permanente inhibiendo la muerte celular, favoreciendo la proliferación y expresando citoquinas que reclutan células inflamatorias.

En los linfocitos B normales, su función es la de regular la respuesta inmune al estrés, citoquinas e infecciones. La activación de NF-kB se media a través de mutaciones puntuales inactivadoras o deleciones de reguladores negativos (factor

nuclear del p0ortenciador del gen del polipéptido ligero kappa en inhibidor de células B (IKB), TNFAIP3, inhibidor alfa del factor nuclear kappa-B (NFKBIA), inhibidor épsilon del factor nuclear kappa-B (NFKBIE), factor asociado al receptor de TNF 3 (TRAF3), lisina 63 deubiquitinasa (CYLD)) o a través de la amplificación mediante ganancia de número de copias de reguladores positivos o por componentes de la vía NF-kB (inductor quinasa de NF-kappa B (NIK) y REL) (14,24–31). En cuanto a la alteración de la vía intracelular JAK-STAT, afecta a la diferenciación, proliferación y supervivencia de los linfocitos B. Se ve alterada en un 90% de los casos. Se han descrito mutaciones inactivadoras de los genes reguladores de la vía STAT (supresor de la señal de citoquinas 1 (SOCS1), proteína tirosina fosfatasa 1B (PTPN1)) junto con ganancias en el número de copias de JAK2 (20% de los casos), entre otras alteraciones (14,32–38).

NOTCH 1, expresado en las CRS, se encarga de regular el desarrollo normal de los linfocitos T y el control de la maduración de los linfocitos B. En el LH contribuye a la diferenciación aberrante de las CRS (39).

Las citoquinas y quimioquinas contribuyen al crecimiento y a la supervivencia de las CRS mediante vías autocrinas y paracrinas: interleucina 13 (IL-13), TNF, factores reguladores de interferón. También contribuyen a la aparición de síntomas como la fiebre, alteraciones a nivel analítico (anemia, leucocitosis, inflamación crónica y aumento de velocidad de sedimentación globular (VSG)) y a la presencia de alteraciones del sistema inmune (40). Las CRS son capaces de capturar células del microambiente tumoral tales como macrófagos, neutrófilos, linfocitos T y mastocitos mediante citoquinas (quimioquina ligando 5 (CCL5), quimioquina regulada y activada del timo (TARC), quimioquina regulada de macrófago (MDC), IL-8, linfoxina-alfa, ...). TARC y MDC atraen a los linfocitos T reguladores inmunosupresores y estimulan la

producción de IL-10 inhibiendo la función de los linfocitos NK y las células T citotóxicas. (41–43). Por otro lado, las CRS atraen eosinófilos mediante la expresión de TNF (productor de eotaxina), IL-5 (aumenta eosinófilos en la médula ósea) y CCL28 (44–46). La fibrosis (típica de subtipo EN) se ha relacionado con la producción de factor de crecimiento transformante (TGF) y factor de crecimiento fibroblástico (FCF) por parte de las CRS (47,48). Otras maneras de protegerse de la muerte celular, es mediante el desarrollo de CP a través de la fabricación de CCL28 por parte de las CRS, que, junto con otras citoquinas, provocan el acúmulo y crecimiento de linfocitos T helper 2 (TH2) y este a su vez aumenta de nuevo el desarrollo de las CP. Por último se ha descrito que la presencia de granulomas (15%), que pueden estar presentes en tejido afecto por LH y ocasionalmente en otras localizaciones, no siempre son señal de enfermedad activa y pueden tener un papel protector (49–51).

Finalmente, alteraciones que afectan a la apoptosis; en los linfocitos B normales, los genes de las Igs no funcionales dirigen a la célula a la muerte celular. En el caso del LH, las CRS sobreviven a pesar de la presencia de estos genes a menudo gracias a la actividad del VEB. Suelen asociar activación de la vía NF- κ B y de este modo escapar de la muerte celular. Pueden presentar alteraciones en la proteína p53 (sin presentar la mutación) debido a la amplificación del gen “murine double minute 2” (MDM2) que induce una pérdida de función de p53 (52).

- Expresión genética: las CRS tiene un perfil de expresión distinto al resto de linfomas y a pesar de su origen de partida del centro germinal de linfocitos B, su expresión génica aberrante hace que pierdan muchas de sus características propias del linfocito B (53–55).

- La infección por VEB tiene un papel en la patogénesis del LH. Su prevalencia varía en función de los subtipos histológicos y factores epidemiológicos (1). Se han descrito dos cepas: la cepa 1 predomina en países desarrollados y la cepa 2, o la coinfección por las 2, en países subdesarrollados. La infección por el VIH puede predisponer a la infección por VEB. Es frecuente en el adulto (aproximadamente 90-95%) y solamente una pequeña porción de estos desarrollarán un LH por lo que tanto factores ambientales y genéticos estarán relacionados. El VEB, presente en algunas CRS, contribuye a la patogénesis facilitando su crecimiento y/o inhibiendo la apoptosis. Su prevalencia, como hemos comentado, varía entre subtipos histológicos, geografía, edad y competencia inmunitaria.

Se trata de una infección latente y el genoma viral está en forma de episoma. La configuración de los episomas es idéntica en cada CRS. Los mecanismos precisos para contribuir a la patogénesis del LH no se conocen con exactitud. Se sabe que las CRS infectadas por VEB expresan una serie de genes del virus que contribuyen a la señalización aberrante, supresión de la apoptosis y evasión del sistema inmune por parte de las CRS. Entre estos se encuentran:

- LMP1: se une a ciclina D 40 (CD40) (receptor de TNF) manteniendo activada de manera constitutiva esta molécula y de este modo retrasando la muerte celular en el centro germinal de los linfocitos B (56,57). Por otro lado, aumenta la expresión de receptor 1 del dominio de discoidina (DDR1), el cual se encuentra comúnmente sobreexpresado en el LH. Por otro lado activa la vía de señalización NF- κ B de manera constitutiva facilitando el crecimiento y la supervivencia de las CRS(58).

Aumenta la expresión de PD-L1, importante para la evasión del sistema inmune, a través de las vías proteína 1 activada (AP-1) y JAK/STAT (59). También induce la expresión de CD137 que facilita el crecimiento y el escape del sistema

inmune de las CRS. Aproximadamente el 95% de los casos CD137 positivo también lo eran para LMP1 (60).

- Proteína latente de membrana 2 (LMP2a): normalmente en los linfocitos B en desarrollo, la ausencia de expresión de Ig los conduce a la apoptosis. LMP2a contiene un motivo de activación que se asemeja a la Ig evitando la apoptosis a las células pre-B que no expresan la Ig. La mayoría de casos de LH que contienen mutaciones inactivadoras de Ig son VEB positivo sugiriendo que la infección por este virus las protege de la muerte celular (61).

3. Diagnóstico:

En cuanto a la **presentación clínica**, la enfermedad suele tener un curso lento con una gran variedad de síntomas como la aparición de ganglios linfáticos o masa mediastínica (62), síntomas constitucionales o síntomas B (fiebre, pérdida de peso de >10% en los últimos 6 meses o sudoración nocturna), presentes en aproximadamente un 40% de los casos y, también, fatiga o prurito. Suelen aparecer de manera variable y, algunos, tiempo antes del diagnóstico.

1. **Ganglios linfáticos.** Presentes en aproximadamente dos tercios de los pacientes y de consistencia firme y gomosa. Por orden de localización, la más frecuente es la cervical, aproximadamente un 80% de los pacientes la tienen (63). Un 30% presentan afectación axilar y en un 10% inguinal. A través de pruebas de imagen, vemos que la afectación mediastínica está presente en un 50% de los casos y la retroperitoneal en un 30%. La afectación infradiafragmática exclusiva es muy rara (<10%). La diseminación suele ser vía linfática por ganglios/órganos adyacentes, siendo la vía hematológica muy rara (64).

Masa mediastínica. Su presencia en estadios localizados confiere mal pronóstico. Cursa de manera asintomática o con clínica respiratoria

detectándose su presencia en una radiografía de tórax. Es rara la compresión de vena cava.

2. Síntomas B. La presencia de cualquiera de los siguientes (65):

- Sudoración nocturna
- Fiebre >38°C. Más notable por la noche y es más grave con el tiempo. En caso de presentar VEB, la fiebre suele ser cíclica.
- Pérdida de peso de >10% en los últimos 6 meses

Suelen acompañar a la afectación ganglionar, pero en ocasiones no. Están presentes en un 20% de los estadios localizados y en un 50% en los avanzados. Es un factor de mal pronóstico.

3. Prurito. Aparece en un 10-15% y puede anticiparse al diagnóstico meses o incluso años (66). Suele ser generalizado llegando a producir heridas. No se considera factor de mal pronóstico.

4. Dolor asociado a la toma de alcohol. Ocurre en menos del 10% de los casos, pero es característica del LH. Con la ingesta de alcohol se desencadena dolor en ganglios y hueso afecto (67). No tiene un papel pronóstico y se desconoce su mecanismo de acción.

5. Afectación hepática. Se da en el 5% de los casos (68). Puede manifestarse de diversos modos: mediante alteración analítica o como dolor abdominal, náuseas/vómitos, etc...

6. Otra afectación intraabdominal. La afectación de ganglios retroperitoneales puede producir molestias abdominales. Su afectación de manera aislada es rara.

7. Afectación cutánea. Se puede presentar en forma de: urticaria, hiperpigmentación, ictiosis, eritema nodoso, acroqueratosis, lesiones infiltrativas y lesiones necrotizantes.

- 8. Afectación de médula ósea.** 6%. Suele manifestarse mediante la presencia de dolor óseo, elevación de fosfatasas alcalinas o de calcio, o mediante citopenias no explicadas. Su presentación se asocia con estadios avanzados (69).

- 9. Afectación neurológica.** Ocurre en menos del 0,5% de los pacientes. También se han descrito afectaciones neurológicas paraneoplásicas asociadas al LH (70).

- 10. Síndrome nefrótico.** Puede aparecer en estadios localizados como afectación paraneoplásica en forma de glomeruloesclerosis segmental focal o con patrón de mínimos cambios (71).

- 11. Alteraciones analíticas.** Leucocitosis, linfopenia, anemia e hipoalbuminemia se han descrito como factores de mal pronóstico.

En cuanto a la **evaluación** de la enfermedad, es muy importante realizar una correcta historia clínica buscando la aparición de adenopatías, síntomas B, prurito, dolor con la ingesta de alcohol, clínica respiratoria, etcétera. También historiar sobre la presencia de antecedentes personales de inmunosupresión (VIH o VEB), así como de tratamiento previo con quimioterapia/radioterapia o de antecedentes familiares oncohematológicos.

En cuanto a la exploración física, debemos valorar la presencia de:

- Adenopatías (contarlas y medirlas)
- Hepatomegalia o esplenomegalia.
- Examinar el anillo de Waldeyer (amígdalas, base de la lengua y nasofaringe).

A nivel analítico se deben incluir los siguientes parámetros

- Hemograma.
- VSG.
- Igs y proteinograma.

- Bioquímica con función renal y hepática, electrolitos, albúmina, proteína c reactiva (PcR) y lactato deshidrogenasa (LDH).
- Serología VIH, VEB, virus hepatitis C (VHC) y virus hepatitis B (VHB).
- Test de embarazo en mujeres con edad de gestar.

Se han descrito un papel pronóstico en algunos de los parámetros analíticos, siendo incorporados en los scores pronósticos utilizados, tales como: leucocitosis, linfopenia, anemia, elevación de VSG e hipoalbuminemia.

Los **estudios de imagen** son indispensables para valorar la localización y la carga tumoral del área afecta, dirigen el lugar de biopsia diagnóstica y nos ayudan al estadiaje de la enfermedad.

- Tomografía por emisión de positrones/ tomografía computarizada (PET/TC): es la prueba de elección para la evaluación inicial de estadiaje, la intermedia y la de respuesta final tras el tratamiento en el LH. Se utilizan los criterios de Lugano para valorar la respuesta al tratamiento mediante la escala de Deauville (72) que utiliza un sistema visual o cuantitativo de absorción de fluorodesoxiglucosa (FDG) tomando en cuenta como órganos de referencia el bazo y el hígado. Para la cuantificación se utiliza el índice semicuantitativo de captación de trazador en una determinada lesión conocido como valor de captación estandarizado (SUV). Se mide como la cantidad de radiotrazador (FDG) presente en una lesión según la dosis administrada, expresado en uCi/ml normalizado al peso del paciente en kg y la dosis administrada de FDG en mCi. Si el índice es mayor de 2,5 orienta como mayor probabilidad a que la alteración sea de origen neoplásico. Esta prueba es muy sensible y específica para el LH debido a la escasa celularidad neoplásica y el abundante microambiente inflamatorio que presenta, que es el que es ávido para la glucosa. Permite integrar información metabólica y morfológica aportando información diagnóstica y pronóstica.

Criterios de Deauville:

Puntuación 1: Ausencia de captación

Puntuación 2: Captación menor o igual que mediastino

Puntuación 3: Captación mayor que mediastino, pero menor o igual que hígado

Puntuación 4: Captación moderadamente superior a hígado en cualquier localización

Puntuación 5: Captación muy superior al hígado y/o nuevas lesiones

Biopsia ganglionar. Se requiere para el diagnóstico de LH y para establecer el subtipo histológico. Si se tiene acceso a un ganglio periférico es preferible. No es adecuada la punción de aguja fina para el diagnóstico definitivo ya que el material obtenido sería insuficiente; es preferible la biopsia excisional o incisional. Si hay acceso a varias zonas ganglionares, se dejarían como última opción las adenopatías inguinales, ya que suelen dar un resultado distorsionado por tener mayor componente inflamatorio/inmune. En caso de diagnóstico a través de región extraganglionar se recomienda confirmar con biopsia ganglionar a no ser que el diagnóstico quede muy claro.

Biopsia de médula ósea. No se realiza ya de manera rutinaria desde la incorporación de la PET/TC (73); es muy infrecuente.

Afectación extraganglionar.

- **Afectación de la médula ósea:** es muy infrecuente. En caso de haber afectación la radiografía de tórax revelará lesiones osteoblásticas/escleróticas. La PET/TC es muy sensible para su identificación.
- **Hígado:** sospechar cuando el paciente presenta dolor abdominal, ictericia, náuseas o vómitos. Se debe documentar en dos pruebas de imagen diferentes (65,74). En caso de no presentar afectación ganglionar periférica, se debería biopsiar.
- **Bazo:** Síntomas de presentación: sensación de plenitud, dolor abdominal, esplenomegalia o pérdida de peso. Tanto la

PET/TC o la resonancia magnética nuclear (RMN), son las pruebas de elección para valorarla.

Suele presentarse en forma de infiltración difusa con lesiones miliares, lesiones nodulares focales o una masa grande solitaria.

- **Afectación de SNC:** es muy infrecuente. En la PET/TC, a nivel cerebral, existe captación de manera fisiológica; por lo que la manera de evaluar su afectación en caso de sospecha por alteración neurológica es mediante RMN y punción lumbar. La afectación puede ser leptomeníngea y/o parenquimatosa.
- **Afectación del tracto gastrointestinal:** es muy infrecuente. En caso de sospecha se requiere realización de TC con contraste (para descartar que no se trate de afectación ganglionar adyacente), junto con endoscopia y biopsia para confirmación.

Diagnóstico diferencial LHc:

- Procesos reactivos
- Úlcera mucocutánea con VEB positivo
- LHPLN
- Linfoma de célula grande B (LDCGB) anaplásico
- Linfoma primario mediastínico B
- Linfoma marginal de la zona gris
- LDCGB rico en célula T/histiocítico.

4. Factores pronósticos:

4.1. **Al diagnóstico:**

4.1.1. **Variables demográficas:**

Edad avanzada:

Hoy en día aproximadamente un 20% de los LH corresponden a mayores de 60 años y se prevé que en los próximos 50 años esta población se duplique, por lo que es de vital importancia analizar este subgrupo de pacientes.

La edad es un factor pronóstico presente en dos de los tres índices pronósticos de uso diario para clasificar los estadios avanzados y localizados del LH: Índice Pronóstico Internacional (IPS) (>45 años) y “European Organization for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) (>50 años) (75–77). Se ha descrito la necesidad de complementar el IPS con otros factores en LH de estadio avanzado en el paciente mayor para mejorar el valor pronóstico (78,79).

Conocer la incidencia exacta de esta población hoy día es complicada ya que suelen estar excluidos de los ensayos clínicos (por “Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status” (ECOG PS) y edad).

Con frecuencia este factor pronóstico suele rodearse de otros con comportamiento peyorativo tales como el subtipo histológico CM, presencia de síntomas B, enfermedad extraganglionar, sexo masculino, enfermedad subdiafragmática y la presencia de VEB. Éste último como hemos comentado suele aportar mal pronóstico en la edad avanzada (75,80–83).

Algún estudio concluye que la edad per se no es un factor significativo para la supervivencia (84).

Al tratarse de una población mayor suelen asociar comorbilidades y por lo tanto menor tolerancia a los tratamientos administrados presentando las mismas toxicidades que el paciente joven pero con más severidad y frecuencia: leucopenia, infecciones, así como eventos cardiovasculares y pulmonares (75,76). Dentro de esta última remarcar la toxicidad pulmonar por bleomicina (TPB). La bleomicina se trata de un antibiótico con efecto antitumoral que se

aisló del *Streptomyces verticillus* en 1965 y que se describió su utilidad en LH por primera vez en 1972.

La bleomicina presenta un riesgo de toxicidad pulmonar en la población general del 0-46% con una mortalidad alrededor del 30%. Dentro de los factores de riesgo para desarrollarla se incluyen la edad, el régimen y la dosis de bleomicina, la presencia de insuficiencia renal, la radioterapia (RT), el tabaquismo y también se ha sugerido, aunque no de manera clara, una relación con el factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF) (85,86). Ya que la edad parece jugar un papel importante para el desarrollo de esta toxicidad, tiene un impacto también en la supervivencia global (SG) disminuyéndola en 5 años. La bleomicina actúa produciendo radicales libres al unirse al ácido desoxirribonucleico (ADN), fragmentando sus cadenas y, por lo tanto, conduciendo a la apoptosis. Se inactiva mediante una hidrolasa la cual muestra menor actividad a nivel pulmonar y de la piel por lo que se produce un mayor daño en estos órganos mediante reacción inflamatoria y liberación de citoquinas.

Sexo:

El género masculino tiene un papel importante como factor pronóstico en el LH, como también en otro tipo de neoplasias. No se sabe muy bien el mecanismo por el cual es así pero se ha descrito un aumento de incidencia del género masculino en el anciano y, por lo tanto, con mayor predisposición a compartir otros factores pronósticos adversos. Por otro lado se han descrito diferencias farmacocinéticas entre el hombre y la mujer; esta última suele presentar mayor toxicidad al tratamiento administrado, con mayor leucopenia pero sin mayor riesgo de infecciones, al tener un metabolismo diferente al del varón (87). Se ha descrito la presencia de toxicidad hematológica como factor de buen pronóstico (75,87). La incidencia del LH es mayor en el varón que en la mujer (76,88) y se incluye como factor pronóstico negativo independiente en el IPS para estadios avanzados (87).

4.1.2. Variables histológicas:

La subclasificación del LH clásico en 4 subtipos histológicos (RL, DL, CM y EN) nació de la conferencia de Rye en 1966 por Lukes and Butler (89), donde ya se publicó el subtipo EN como de buen pronóstico (89,90). Es el subtipo de LH más frecuente en países desarrollados y la BNLI lo diferencia en grado 1 y grado 2 (según la celularidad de los nódulos, el grado de esclerosis y la atipia de las CRS). Se han descrito casos de mayor agresividad con el grado 2 independientemente del estadiaje de la enfermedad (91,92) pero en un estudio realizado por la "German Hodgkin Study Group" (GHSG) no se vieron diferencias en cuanto pronóstico entre grado 1 y 2 en estadios localizados e intermedios pero sí en avanzados (93).

Se ha descrito otro indicador pronóstico en EN: eosinofilia tisular (93,94), no incluido en la clasificación de la BNLI, donde se ha descrito un impacto pronóstico negativo en los estadios intermedios y avanzados (93). No se ha reportado una correlación entre niveles en sangre y niveles en tejido. Por otro lado, la eosinofilia tisular en el subtipo CM no ha mostrado el mismo impacto pronóstico y las causas que podrían estar relacionadas con ello serían la no sobreexpresión de eotaxina-1 (potente reclutador de eosinófilos) en otros subtipos que no sean EN y el hallazgo de ácido ribonucleico (ARN) mensajero del TGF- β 1 solo en el EN.

Los eosinófilos, células que forman parte del microambiente inflamatorio que rodea las escasas células tumorales en el LH, son activados y reclutados mediante la liberación de citoquinas por parte de los linfocitos T y las CRS: IL-3, IL-5, eotaxina (que se produce por los fibroblastos y su expresión es inducida por TNF- α , producida por las CRS) y factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF). Por ello los eosinófilos sobreexpresan ligandos TNF (CD40L, CD30L), cuyos receptores se encuentran en las células tumorales enviando señales de proliferación y activación de las CRS (90). Además, en otras neoplasias sólidas, la eosinofilia tisular se ha visto que tiene un impacto pronóstico beneficioso: cervix, pulmón, cáncer gástrico y colorrectal (90,95).

El subtipo CM ocurre más frecuentemente en países en vías de desarrollo afectando mayoritariamente abdomen y bazo. Con frecuencia se asocia a VEB (70%) y también al VIH. Es el segundo subtipo histológico más frecuente detrás de EN (20-25%) y suele tener una distribución bimodal (adultos jóvenes y mayores) (1).

El subtipo DL es una entidad rara (menos del 1% de todos los pacientes con LH). Se ha descrito su asociación con otros factores de mal pronóstico tales como estadio avanzado, síntomas B, masa voluminosa, enfermedad extraganglionar, VSG elevada, afectación de más de 3 áreas ganglionares e IPS avanzado. También es frecuente la afectación del hígado y de la médula ósea. No se ha descrito como factor independiente de mal pronóstico, pero sí presenta peores resultados en cuanto a supervivencia global respecto los otros subtipos histológicos.

Se ha visto en la actualidad que en el caso de estadios avanzados no tiene tanta relevancia el subtipo histológico, sugiriendo que el impacto pronóstico de este subgrupo ha disminuido con las terapias actuales (96). Por último, el subgrupo RL comprende aproximadamente entre un 3 y un 5% de todos los LH.

4.1.3. Estadiaje y carga tumoral

Estadiaje Ann Arbor:

En 1965, se generó un sistema de clasificación para el LH llamado Rye, que con los años sufrió modificaciones dando lugar a la clasificación de Ann Arbor (AA), generada en 1971 por un comité de expertos en Michigan (97,98). Había la necesidad de generar un sistema organizativo por estadios de tal modo que permitiese un intercambio de información para poder comparar resultados y, por otro lado, tener información de la extensión de la enfermedad y por lo tanto de poder escoger la terapia más idónea en función del estadiaje.

Las modificaciones realizadas fueron la aparición del concepto de enfermedad extraganglionar "E", que definía la presencia de enfermedad extraganglionar adyacente al área ganglionar afecta sin conferir un mal pronóstico y la realización de laparotomía con esplenectomía y toma de biopsias hepáticas y de ganglios para definir el grado de afectación y extensión de la enfermedad. Esta última técnica con el paso de los años desaparecería con la introducción de las pruebas de imagen.

Dentro de la clasificación AA se tenían en cuenta dos estadios: el clínico (a través de una historia clínica completa, exploración física, analíticas y los resultados iniciales de la biopsia) y la patológica (con los resultados histológicos si eran positivos o negativos para ganglios, hígado, bazo, médula ósea, pleura y piel). La presencia de síntomas B (sudoración nocturna, pérdida de peso mayor del 10% en los últimos 6 meses o la presencia inexplicable de fiebre mayor de 38°C) se documentó marcando con la letra A la ausencia de éstos y con una B la presencia de al menos uno de los 3 factores.

Se describieron 4 estadios: I (afectación de un área ganglionar o de un área/órgano extraganglionar), II (la afectación de dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma o la afectación de un área/órgano extraganglionar y una o más áreas ganglionares al mismo lado del diafragma), III (la presencia de áreas ganglionares afectas en ambos lados del diafragma, pudiendo ser acompañadas de afectación extraganglionar localizada) y IV (afectación difusa o diseminada de una o varias áreas/órganos extraganglionar +/- afectación ganglionar). La afectación hepática y de médula ósea siempre se considerarán un estadio IV. Las estructuras linfáticas se definen por los ganglios linfáticos, el bazo, el timo, el anillo de Waldeyer y las placas de Peyer.

Previamente, en los años 70 los pacientes con estadios I,II y IIIA se solían tratar con RT y el resto de estadios (III-B y IV) con quimioterapia (99). Algunas modificaciones más fueron implementadas en la reunión de Costwolds (99):

- La introducción del uso de la TC sustituyendo a la laparotomía.

- Redefinir la afectación clínica del hígado (hepatomegalia más alteración de la fosfatasa alcalina sérica; dos alteraciones diferentes hepáticas en analítica o una TC con presencia de hígado anormal más una alteración hepática analítica) y del bazo (esplenomegalia palpable o TC isotópica con defectos de repleción) (98)
- La introducción del concepto de la enfermedad de voluminosa como factor adverso “X” ante la presencia de una masa mediastínica superior a 1/3 del diámetro torácico o masa tumoral mayor de 10 cm.
- La presencia de masa en la TC tras tratamiento no siempre se trata de enfermedad activa.

Estos cambios han permitido un estadiaje más preciso permitiendo clasificar los LH en estadio localizado (I y II incluyendo también la presencia o no de masa voluminosa “X” y la presencia o no de enfermedad extraganglionar “E”) y en estadios avanzados (III y IV). Añadiendo el sufijo A o B en función de si había presentes o no los síntomas B y el sufijo “E” (100).

Síntomas B:

En 1965, en la Conferencia de Rye, se definieron como síntomas B la presencia de fiebre persistente e inexplicada superior a 38°C, sudoración nocturna y prurito; la ausencia o presencia de cualquiera de ellos era marcado con las letras “A” o “B”. Esta triada fue modificada en el 1971 en la conferencia Ann Arbor donde el prurito deja de considerarse como factor de mal pronóstico y pasa a ser sustituido por la pérdida de peso de más del 10% durante 6 meses (66). Hoy en día, aunque el prurito no forme parte de los síntomas B, se ha visto que se trata de un factor con impacto pronóstico negativo (101).

Los síntomas B suelen estar presentes en aproximadamente un 10-25% de los estadios localizados y en aproximadamente un 70% de los estadios avanzados (75). Este factor pronóstico se incluye tanto en los scores GSHG y EORTC (para estadios localizados) (102,103). La sudoración nocturna de manera aislada no se consideraría per se un factor de mal pronóstico.

Los pacientes con síntomas B y estadio II, junto con presencia de masa voluminosa, no serían considerados como con estadio localizado en el grupo GSHG. Estos síntomas son el resultado de la producción de citoquinas proinflamatorias (en particular IL-1, TNF-alfa e IL-6) (102,104).

Afectación infradiafragmática pura:

La incidencia de pacientes con estadio localizado/intermedio (I-II) con afectación pura infradiafragmática es baja (3-11%) (105–107). En la era previa al tratamiento combinado (quimioterapia (QT) + RT) donde generalmente se solían tratar con radioterapia únicamente y, cuando para realizar el estadiaje inicial se utilizaba la TC, se infratrababan e infradiagnosticaban muchos pacientes. Tras varios estudios se observó una asociación entre afectación infradiafragmática y otras características de mal pronóstico como género masculino, edad avanzada, histología del tipo no EN (sobre todo RL y CM), la presencia de síntomas B y la afectación de más de 3 áreas ganglionares (107).

En los casos infradiafragmáticos, los pacientes de mayor edad tienden a tolerar peor los tratamientos y por lo tanto a desarrollar con mayor frecuencia las posibles toxicidades descritas hasta el momento. Por otro lado los pacientes con sexo masculino tienden a presentar recaídas más tempranas y se ha descrito una posible relación con el factor hormonal (108). También se ha reportado como factor pronóstico adverso la presencia de afectación ganglionar central (mesentérica, lumbo-aórtica e ilíaca) en comparación con la ganglionar periférica (inguinal, crural) (105).

La PET/TC es una prueba de imagen relativamente novedosa (desde 2007) (65,74) con mayor sensibilidad que el TC permitiendo un estadiaje más preciso de los pacientes, definiendo mejor la afectación ganglionar y extraganglionar. Por ello es posible que hasta ese momento, solo con la TC, este subgrupo de pacientes haya podido ser infradiagnosticado y por lo tanto infratratado (105,106).

En conclusión, no se ha podido demostrar por el momento un peor pronóstico como tal en el subgrupo con afectación infradiafragmática pura y serían necesarios estudios prospectivos con PET/TC para caracterizarlo mejor.

Afectación extralinfática:

Realizar un estadiaje de manera correcta y precisa es muy importante de cara a seleccionar el tratamiento más adecuado. La aparición de la PET/TC nos ha ayudado a perfeccionarlo aumentando el estadiaje en un 10-15% respecto a la TC y una vez completado el tratamiento nos permite diferenciar entre tejido necrótico/fibrótico, equivalente a masa residual y enfermedad activa.

Se han descrito diferentes factores pronósticos para estadios localizados (EORTC y GHSG) y para estadios avanzados (IPS) (103,109). La afectación extralinfática es más frecuente en el linfoma no Hodgkin (LNH) respecto al LH (110–113) y en este último los lugares más comúnmente afectados son el pulmón y el hueso (114). Suele estar acompañada de otros factores pronósticos adversos tales como estadios avanzados, síntomas B, enfermedad voluminosa, B2M elevada, afectación esplénica e IPS desfavorable. Se puede concluir que la enfermedad extralinfática se podría tratar de un factor predictivo de respuesta al tratamiento, siendo las localizaciones del pulmón y hueso las que confieren peor supervivencia libre de progresión (SLP) (114).

Beta-2 microglobulina:

Se trata de una proteína HLA de clase I que se encuentra en la membrana citoplasmática de prácticamente todas las células del organismo, particularmente en el tejido linfoide, y es liberada a través de éstas hacia el torrente sanguíneo por el mecanismo de recambio de membrana celular. Su excreción es a través del riñón por lo que sus niveles pueden aumentar en caso de insuficiencia renal (115).

Sus niveles también se pueden encontrar aumentados en síndromes linfoproliferativos confiriendo un mal pronóstico, como por ejemplo en el linfoma

folicular, el linfoma T/NK, el LDCGB, el linfoma del manto (LCM), el mieloma múltiple (MM) y la leucemia linfática crónica (LLC) (116–120).

Hasta el momento algunos estudios han descrito su papel pronóstico negativo en el LH (117,119,121), pero con tamaños muestrales pequeños y heterogeneidad en el tratamiento.

La B2M se ha asociado de manera significativa con otros factores de mal pronóstico como la edad avanzada (mayor de 45 años), estadios AA avanzados, la presencia de síntomas B, los niveles de LDH elevados, la hemoglobina (hb) menor de 10,5 g/dl, la linfopenia (<600/mm³ o <8% de los leucocitos), la presencia de más de 15.000 leucocitos por mm³, la albúmina menor de 4 g/dl y un ECOG PS malo (117).

Teniendo en cuenta la edad, debería analizarse este subgrupo de manera separada ya que suelen ser infratratados por mala tolerancia al tratamiento. También se ha relacionado con niveles aumentados de IL-10 y sCD30 (118–120). Sin embargo, no se ha relacionado con el tipo histológico, enfermedad voluminosa, número de territorios extraganglionares afectados o sexo.

La determinación de niveles elevados de B2M previo a tratamiento estándar (ABVD +/- RT) en combinación con el IPS (score pronóstico internacional desarrollado en el 1998 para estadios avanzados que consta de 7 factores clínicos: edad, sexo, albúmina, hb, estadio, leucocitos y linfocitos) en pacientes con estadio avanzado confiere un valor pronóstico más potente que IPS solo (116). Por tanto, se concluye que se trata de un factor pronóstico adverso relevante para predecir supervivencia libre de progresión en pacientes con LH tratados homogéneamente con adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD) +/- RT.

Número de áreas anatómicas afectas:

Está reconocido como factor pronóstico en los índices utilizados para estadios localizados (EORTC y GHSG). Se trata de un parámetro de cálculo sencillo y que trata de reflejar la carga tumoral. La presencia de al menos 3 ó 4 áreas afectas se considera un indicador de mal pronóstico en los índices pronósticos del GHSG y EORTC, respectivamente (114,122). Se ha descrito también como un factor pronóstico junto al IPS en estadios avanzados para intentar seleccionar aquellos casos más agresivos y por lo tanto con una menor SLP (122).

Enfermedad voluminosa:

La introducción del concepto masa voluminosa, como factor de mal pronóstico, se dio por primera vez en la reunión de Costwold en los años 70 como modificación de la clasificación AA para mejorar la estratificación por estadios del LH (99).

Se definió como ganglio o conglomerado de ganglios linfáticos ≥ 10 cm. A nivel abdominal se determinaba por TC, RMN, linfografía o ecografía; a nivel mediastínico se definía como mayor de 1/3 del diámetro interno transversal del tórax al nivel de T5/6 mediante radiografía (esta se debía realizar en máxima inspiración a 2 metros de distancia). Actualmente se ha visto que la TC caracteriza mejor con mayor sensibilidad y especificidad la presencia de masa voluminosa añadiendo más información a nivel hiliar, del pericardio, pulmonar y de la caja torácica (123).

Este factor está presente en ambos índices que se utilizan para estadios localizados en LH (EORTC y GHSG) confiriendo peor pronóstico. Previamente se había descrito en pacientes que solo habían recibido RT presentando una refractariedad/progresión de enfermedad (ER/PE) en mayor grado respecto a los casos con enfermedad no voluminosa y que al intensificar la terapia (QT + RT) mejoraban los resultados.

Volumen metabólico tumoral y glucólisis total tumoral:

Actualmente la PET/TC, una técnica de imagen funcional, ha sustituido a la TC siendo una prueba más sensible a la hora de detectar zonas de inactividad tumoral (desestimando material necrótico) y permitiendo una mejor caracterización de las áreas con afectación extraganglionar (65,74) mediante una sonda (la fluorodesoxiglucosa F-18, o FDG, una molécula similar a la glucosa).

Tanto en estadios localizados como en avanzados, a pesar de la ayuda que nos confieren los índices pronósticos descritos hasta el momento (EORTC, GHSG y IPS) (76,103), hay un porcentaje de pacientes que no responden al tratamiento y que por lo tanto obligan a un cambio estrategia con tal de poder erradicar la enfermedad. Detectar precozmente este subgrupo es de vital importancia para optimizar estrategias de tratamiento.

Ya desde hace años se ha descrito que la presencia de masa voluminosa (≥ 10 cm en el eje axial, sagital o coronal o $>1/3$ del diámetro máximo intratorácico; medida definida en una dimensión) confería un peor pronóstico en el LH; actualmente, parámetros volumétricos cuantitativos, obtenidos mediante la PET/TC: el volumen metabólico tumoral (VMT) y la glucólisis tumoral total (GTT); pueden mejorar la evaluación de la masa tumoral activa siendo herramientas valiosas para predecir la SLP y la SG en pacientes con LH. La VMT representa la suma volumétrica total de todas las áreas afectas de la enfermedad; la GTT representa la suma volumétrica ajustada por el SUV y se define como $VMT \times$ la media del SUV (124).

Hasta el momento se ha descrito que el VMT puede tener un valor pronóstico tanto en LH (124–126) como en LNH (127,128). También se ha descrito un papel pronóstico en los LNH (127,129) y otras neoplasias sólidas, pero desde hace pocos años también se está considerando su papel en el LH (126). En LH, volúmenes elevados se han relacionado con mal pronóstico a excepción de un artículo publicado por Tseng D. (130) donde no se seguían las recomendaciones de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM).

Por el momento no existe un consenso del valor exacto en el que el SUV indicaría enfermedad activa; hay algunos artículos que definen el punto de corte en 2,5 (131), otros en el 41% del valor máximo del SUV (132) o valor límite superior de actividad del hígado o mediastino. En cualquier caso, podemos decir que identifica con sensibilidad la actividad tumoral y la respuesta temprana al tratamiento, siendo un marcador capaz de reflejar la sensibilidad a la QT. Es capaz tanto de identificar grupos tanto de mal como de buen pronóstico, demostrando su fuerte valor pronóstico.

Lactato deshidrogenasa:

Descrita por primera vez en el LH en el 1985 pero hasta el 90 no fue descrito su valor pronóstico. Niveles elevados se han descrito en enfermedades con elevada carga tumoral (133).

Albúmina:

Se trata de una proteína producida en el hígado de manera exclusiva. Éste último dedica aproximadamente entre un 10-20% de su actividad a su producción (75). La causa de la presencia de hipoalbuminemia en LH no queda clara ya que a veces puede estar presente en personas sin desnutrición o en presencia de enfermedad incipiente sin afectación hepática (134).

Constituye un factor pronóstico utilizado en estadios avanzados que se engloba en el índice IPS. Niveles disminuidos (el score IPS marca su nivel mínimo en 4 gr/dl) de albúmina se han relacionado con mal pronóstico en el LH. Dicha alteración se ha relacionado con estadios avanzados, con la presencia de síntomas B y con enfermedad voluminosa (134,135). Sus niveles descienden con el aumento de citoquinas inflamatorias (IL-6, TNF-alfa y IL1-RA) o en estados de desnutrición (75).

4.1.4 Variables inflamatorias:

Ciclooxigenasa 2:

Se trata de una enzima humana encargada de la producción de prostaglandinas que intervienen en la inflamación, protección gastrointestinal, homeostasis y trombosis y en la hemodinámica renal. Normalmente suele tener niveles indetectables en los diferentes órganos, a excepción de las vesículas seminales, SNC y los riñones. Su producción es estimulada por varias citoquinas inflamatorias (IL1B, IL2, TNF), promotores tumorales, radiación UVB, ácidos biliares y factores de crecimiento. Niveles aumentados se pueden ver por la activación de las vías de señalización RAS y MAPK. De hecho, la actividad de la proteína quinasa B (Akt/PKB) se ha implicado en la expresión de ciclooxigenasa- 2 (COX-2) a través de K-Ras. Por el contrario, su expresión se puede ver abolida por esteroides y citoquinas anti-inflamatorias (IL4, IL10, IL13).

Recientemente se ha descrito su papel en la carcinogénesis relacionándose tanto en cáncer sólido como en el cáncer hematológico (136). Hoy en día se puede explicar parcialmente como COX-2 contribuye al cáncer (137,138):

- A) Activación de carcinógenos: mediante la actividad peroxidasa de la enzima. Mediante el citocromo p-450 se dan las reacciones oxidativas en el hígado, pero en otros órganos, tales como el colon, pulmón, cavidad oral o vejiga, hay poco citocromo p-450, por lo que mediante la actividad peroxidasa de la COX-2 se forman mutágenos mediante la cooxidación de xenobióticos.
- B) Iniciación tumoral e inhibición de la apoptosis: Existe tal y como hemos comentado una correlación entre la expresión de COX-2 y la inhibición de la apoptosis. Se ha descrito una concentración de prostaglandinas E2 (PGE2) mayor en pacientes con sobreexpresión de COX-2, facilitando la inhibición de la apoptosis mediante la estimulación de la vía de señalización PI3K/Akt. El receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (se activa vía PGE2) estimula la misma vía de señalización mediante RAS. Se ha visto que la sobreexpresión de COX-2 puede estar acompañada de un aumento

de proteína del linfoma de células B 2 (BCL-2). Ésta última inhibe la apoptosis evitando la liberación de citocromo c desde la mitocondria y bloqueando la destrucción celular oxidativa (138).

- C) Angiogénesis: se sugiere un rol de COX-2 y de PGs derivadas de ésta en el crecimiento tumoral celular y en la neovascularización. Se ha visto que puede inducir la expresión de factores angiogénicos tales como: factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), FGF básico y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Por otro lado la densidad intratumoral de microvasos (MVD), determinada por la expresión de CD31, se ha correlacionado como un factor pronóstico adverso en el LH (138).
- D) Invasión y metástasis: COX-2 confiere un aumento de metaloproteinasas de la matriz (MMPs). Se trata de unas enzimas de degradación matricial, cuya expresión se asocia a invasión tumoral, penetración al torrente sanguíneo y metástasis. COX-2 aumenta también la adhesión de las células tumorales a la matriz extracelular y a células endoteliales, y disminuye la expresión de E-cadherina.
- E) Vigilancia inmune: el crecimiento tumoral está asociado a la supresión inmune. Los macrófagos activados producen PGE2 que inhiben citoquinas, la proliferación de los linfocitos B y T, además de disminuir la actividad citotóxica de las células NK.
- F) Correlación con la expresión del gen de resistencia a múltiples fármacos (MDR) (139): La glicoproteína Pgp170 es sintetizada por el gen MDR1 (MDR1/Pgp170: proteína de membrana que se encarga de exportar agentes quimioterápicos de las células), y relacionada con la quimiorresistencia. Se ha descrito una relación entre COX-2 y Pgp170. COX-2 produce PGE2 que mejora la actividad y la expresión de PKC, c-Jun y c-Fos provocando un aumento de Pgp170 y a su vez de COX-2 (140).

En 2012, se ha descrito por primera vez la expresión de COX-2 como factor pronóstico adverso independiente en estadios tempranos LH permitiendo identificar aquel subgrupo de pacientes con peor pronóstico siendo aproximadamente un tercio de éstos. En este estudio también se pudo

observar una tendencia a tener peor SLP y SG los pacientes con estadios avanzados (139).

Otro artículo muestra un aumento de supervivencia libre de progresión en aquellos pacientes con LH estadios localizados COX-2 positivo que recibían radioterapia complementaria a la quimioterapia (137). Koh et al, describe una menor supervivencia global en pacientes con estadio avanzado de LH COX-2 positivo relacionándolo con un aumento de expresión de VEGF, sin repercutir en la supervivencia libre de progresión (138).

Velocidad de sedimentación globular:

Se trata de un marcador inflamatorio inespecífico, de fácil obtención y barato, englobado en los índices pronósticos utilizados para estadios localizados en LH (EORTC y GHSG) (141). Desde hace años, se ha asociado a patología diversa: procesos inflamatorios, infecciones, autoinmunidad y cáncer; siendo en este último, un factor de mal pronóstico (142,143).

Se ha descrito que los niveles elevados de fibrinógeno, de proteínas de fase aguda y gammaglobulinas pueden aumentar su valor. Valores elevados de VSG (>30mm/h en presencia de síntomas B o >50mm/h sin la presencia de éstos) se han relacionado con factores adversos tales como la presencia de enfermedad voluminosa conllevando una peor SG en LH y en otros tipos de cáncer (143,144). Su utilidad como biomarcador para la monitorización intermedia o final nos puede orientar hacia una buena o mala evolución de la enfermedad (141,142,145,146).

Proteína c reactiva:

Se trata de un reactante de fase aguda descubierto por Tillet y Francis en 1930 (147) y en 1978 se describió como marcador bioquímico en LH en adultos (148,149). En 1985 se demostró que sus niveles se elevaban en pacientes con LH en estadio avanzado (150).

Su síntesis se produce principalmente a nivel hepático y está estimulada por varias citoquinas: principalmente la IL-6, pero también otras como la IL-1 y TNF-alfa. IL-6 es una citoquina pleiotrópica, fabricada por varios tipos celulares como por ejemplo las células endoteliales, los fibroblastos, los linfocitos B y T o los monocitos, que se encarga de la regulación de la mayoría de las proteínas de fase aguda que se fabrican en el hígado. IL-6 induce la fabricación de fibrinógeno e inhibe la síntesis de albúmina, conduciendo a un incremento de la PCR (151). Se ha descrito una correlación entre los niveles de IL-6 y la Pcr en varios tipos de cáncer tanto sólido como hematológico (152). Por lo tanto podemos decir que es un marcador inflamatorio inespecífico que se ha demostrado su impacto pronóstico en muchas neoplasias (mama, ovario, colon, hepatocarcinoma, etc.), aunque también sus niveles pueden elevarse en procesos inflamatorios, infecciones y con el uso de factores de crecimiento (147,153).

En el LH, niveles elevados de Pcr generalmente se correlacionan con la elevación de la VSG, pero hay que tener en cuenta que los niveles de VSG pueden aumentar por la presencia de otros factores tales como la anemia o la edad avanzada, implicando diferencias en cuanto al pronóstico en estos dos factores (151). La Pcr elevada se ha relacionado con la presencia de síntomas B, niveles altos de LDH, enfermedad extraganglionar y con estadios avanzados (151–154) y el no descenso de su valor tras recibir el primer ciclo de quimioterapia, con resistencia al tratamiento (151,153). Se ha descrito su rol tanto en adultos (148–150) como en niños (154), relacionando niveles elevados con peor impacto pronóstico.

Caspasa 3 Positiva:

Las caspasas (enzima perteneciente al grupo de las cisteína-proteasas), son un grupo de proteasas, que activadas participan en el proceso de la apoptosis. La apoptosis o muerte celular programada se puede producir mediante varios estímulos: linfocitos T citotóxicos (a través de CD95 o Granzima B), o mediante QT/RT.

A través de la activación de la caspasa 3 ó 6-7, se produce la degranulación de las proteínas virales. Se ha descrito que niveles elevados de caspasa 3 en la biopsia previa a iniciar tratamiento favorecen la quimiosensibilidad. También en casos in vitro, de inhibición de apoptosis mediante la vía NF-kB. La detección de niveles bajos de caspasa 3 activada se ha visto que pueden ser defecto de transcripción de procaspasa 3 o por la existencia de defectos genéticos (155).

Galectina:

En el microambiente inflamatorio del LH se incluye la población T con predominio de células T helper (Th) y T reguladoras (Treg), las cuales suprimen la respuesta inmune protegiendo a las células tumorales. Las escasas CRS rodeadas por el microambiente también tienen mecanismos potentes para evitar el ataque inmune. La Galectina-1 (Gal1), una lectina unida a carbohidrato se encuentra sobreexpresada en las CRS a través de una unión AP1 dependiente y ésta tiene el potencial de regular la respuesta inflamatoria a través de la inhibición de la función de los linfocitos T efectores.

Como ya sabemos, las CRS tienen un origen en la célula B centro germinal donde están presentes mutaciones en los genes de las Igs; este hecho condiciona una ausencia de señales mediadas a través de receptores B desarrollándose otras vías alternativas de señalización a través de factores de transcripción tales como: NFkB y la proteína 1 activada (AP1). Gal1 actúa disminuyendo las células Th1 y favoreciendo un infiltrado Th2, aumentando los niveles de citoquinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13), promoviendo factores de crecimiento para las CRS (IL-13) y estimulando la formación del infiltrado eosinofílico a través de IL-5.

Hasta el momento no se ha podido correlacionar con otros parámetros clínicos tales como: estadio avanzado, síntomas B, enfermedad voluminosa o VMT (156), pero se ha visto que podría tener un impacto pronóstico. Se ha descrito también su relación promoviendo la motilidad celular y participando en la angiogénesis tumoral. También se ha reportado su presencia en otros tumores

y niveles elevados en suero en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, en el glioma, en patología tiroidea y en esclerosis sistémica (156).

Ancho de distribución de los glóbulos rojos:

Se trata de un parámetro del hemograma de fácil obtención y económico que refleja la diversidad en el tamaño de los glóbulos rojos (anisocitosis) en sangre periférica. Tradicionalmente se utilizaba en el diagnóstico diferencial de las anemias (157) pero en los últimos años se ha descrito que niveles elevados de éste tienen un papel pronóstico adverso en enfermedades cardiovasculares, inflamación y cáncer (158). En este último la anemia puede estar presente antes (como consecuencia de la inflamación) o después del tratamiento (159). Particularmente se ha descrito como factor pronóstico en enfermedades linfoproliferativas tales como la LLC, el LDCGB, el LCM o el MM (160–163). Recientemente se ha propuesto su inclusión en los índices pronósticos de LDCGB (164,165).

Por otro lado, se ha descrito su incremento en situaciones fisiológicas tales como el embarazo, la raza negra, el envejecimiento, la elevación de la eritropoyetina y con el ejercicio físico (166). También se ha visto que niveles elevados de ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW) aumentan la mortalidad en la población general cuando se asocian a enfermedades crónicas, en las cuales la inflamación representa el factor principal junto con alteraciones metabólicas, trombóticas y cardiovasculares (166).

El RDW, en el cáncer, refleja inflamación crónica y estatus nutricional pobre (167). Algunos estudios muestran que las citoquinas juegan un papel importante en el RDW, asociándose a estadios avanzados y a mayor mortalidad. Se ha relacionado con la IL-6, la VSG, la PCR, los receptores 1 y 2 de factor de necrosis tumoral soluble (sTNFa-RI y sTNFa-RII) y con el receptor soluble de la transferrina (RsTf) (168). Niveles elevados de citoquinas proinflamatorias conducen a una inadecuada producción de eritropoyetina, deterioro de la maduración de la serie roja, estatus nutricional bajo (hipoalbuminemia), niveles elevados de hepcidina y al estrés oxidativo. Todos

estos son diferentes mecanismos biológicos que conducen a mayores niveles de RDW (167).

Sin embargo, hay datos escasos en LH, donde el microambiente inflamatorio juega un papel clave en la fisiopatología y la patogénesis.

Anemia y ferritina:

El LH está caracterizado por un porcentaje reducido de CRS rodeadas de un microambiente inflamatorio compuesto entre otros por citoquinas y quimioquinas. Estas últimas son las encargadas de la aparición de alteraciones a nivel clínico (síntomas B) y alteraciones a nivel analítico (elevación de la VSG y la PCR, anemia, hipoalbumenia, ferritina elevada, ...) propios de la enfermedad.

Tanto la anemia (presente en aproximadamente un 40% de los pacientes) como la hiperferritinemia guardan relación. En el LH existe una disregulación de los niveles de hepcidina (péptido de fase aguda producido por el hígado que actúa como regulador de la homeostasia del hierro), que se encuentran elevados por el aumento de citoquinas inflamatorias (sobre todo de la IL-6) que se da en este tipo de linfoma. Otras citoquinas que se relacionan pero no con tanta intensidad son: IL-10, TARC y hormonas del timo (169,170).

El aumento de hepcidina, junto con el efecto de IL-6 y otras citoquinas comentadas previamente, bloquea la liberación de hierro del sistema retículo-endotelial y del intestino resultando en anemia de trastornos crónicos e hiperferritinemia (170). La elevación del hierro sérico se ha relacionado con enfermedad activa y estadios avanzados, aumentando en contexto de progresión de enfermedad y siendo una de sus fuentes de producción más importantes los linfocitos T que rodean a las CRS. También se ha descrito un aumento de producción de hierro por parte de las células del bazo cuando este último está afecto (171).

Por otro lado, hay que tener en cuenta que se pueden encontrar alterados en situaciones de actividad inflamatoria tales como infecciones, daño hepático u

otras neoplasias. Se ha descrito aumento de niveles de ferritina y descenso de hemoglobina en contexto de progresión de LH (172). Estos factores pronósticos se asocian con otros tales como la presencia de síntomas B, los estadios avanzados, la enfermedad extraganglionar y la afectación de la médula ósea (173).

La acumulación de hierro en el microambiente induce daño celular a través de moléculas reactivas de oxígeno (ROS) que interfieren con el ADN. Podemos concluir que tanto los niveles elevados de ferritina como la anemia reflejan presencia de enfermedad avanzada y por lo tanto mal pronóstico.

Citoquinas:

Las citoquinas, proteínas encargadas de la comunicación intercelular, se ha descrito que pueden tener un papel pronóstico en LH. Se producen tanto por las CRS como por las células reactivas que las rodean, y son responsables de varias funciones. Entre ellas tenemos: crecimiento y supervivencia de las células tumorales y mantener un estado de inmunosupresión e inflamación mediante el reclutamiento de células reactivas del tejido afecto por el linfoma.

Se han descrito gran variedad de ellas y el valor pronóstico de la cuantificación de éstas en el suero del paciente previo a recibir tratamiento, relacionándose niveles elevados con la presencia de mayor carga tumoral, estadios avanzados y síntomas B. A continuación, expongo las principales citoquinas implicadas:

- IL-10:

Citoquina pleiotrópica antiinflamatoria que es principalmente producida por linfocitos Th2, linfocitos B, monocitos y macrófagos; en LH se expresa en los linfocitos T y las CRS. Inhibe la síntesis de citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-6 e IL-1) pero también refuerza la respuesta humoral facilitando la proliferación de linfocitos B y T.

Se expresa en aproximadamente el 25-35% de los LH primarios pero se asocia más frecuentemente a los LH VEB positivo protegiendo a las CRS del ataque inmune (174). Se ha descrito que puede aumentar la expresión de BCL-2

permitiendo de este modo escapar de la apoptosis inducida por los tratamientos administrados.

Un aumento de IL-10, en el LH, se ha relacionado con peor supervivencia. Se suele asociar con actividad tumoral y otros factores de mal pronóstico tales como estadios avanzados, LDH y B2M elevadas, edad avanzada, presencia de síntomas B, anemia e hipoalbuminemia (175).

Existen diferencias en la producción de IL-10 entre individuos, aproximadamente en un 50%, debido a la existencia de polimorfismos genéticos a nivel del promotor (174,175). En el adulto, los haplotipos ATA y el genotipo -592AA se han asociado con un peor pronóstico (174,176), pero aún se necesitan más estudios para acabar de concretar el impacto pronóstico de estas variaciones a nivel genético.

- sIL-2R:

Se trata de una citoquina que puede aumentar en situaciones de inflamación (infecciones, enfermedades autoinmunes). Se ha visto que cuando sus niveles están elevados confieren un pronóstico adverso tanto al diagnóstico como en pacientes que han alcanzado respuesta completa, anunciando una posible recaída. Se han relacionado con estadios avanzados, más de una afectación extraganglionar y síntomas B (177,178).

El mecanismo biológico exacto se desconoce, pero se ha visto que la IL-2R en lugar de unirse a IL-2 y así evitar su función, actúa mediante la vía de señalización STAT5 induciendo la proliferación de los linfocitos T y mejorando la expresión de la proteína P3 de la caja de la cabeza del tenedor (FOXP3) (un regulador del desarrollo de los linfocitos T reguladores caracterizados por el fenotipo CD4+CD25+ con propiedades inmunosupresoras) en los linfocitos T CD4+ presentes en el microambiente tumoral. Estas células reguladoras pueden inhibir la producción de IL-2 aumentando la expresión de la cadena alfa de IL-2R (CD25) y así evitar la activación de las células CD8+ y NK asociadas a las células tumorales (179–182).

Los linfocitos T citotóxicos y las células NK son las células efectoras de la citotoxicidad celular. Para poder realizar su actividad citolítica necesitan de la presencia de gránulos secretores: perforina, granzima B y antígeno intracelular de linfocitos T 1 (TIA-1). Los dos primeros gránulos se expresan de manera constitutiva en las células NK mientras que solo se expresan en el linfocito T CD8 citotóxico activado tras reconocer el antígeno. Independientemente de su activación, los linfocitos T CD8 citotóxicos expresan TIA-1 (180)

Se ha descrito que la presencia de una alta proporción de linfocitos T citotóxicos (células granzima B) confieren mal pronóstico en el LH (180,183). Valores bajos de FOXP3 junto con elevados niveles de TIA-1 en el LH pueden ser marcadores de mal pronóstico (180).

- IL1-RA:

Niveles aumentados en LH se han relacionado con mal pronóstico y con la presencia de síntomas B (104,184). Sus propiedades antiinflamatorias se ha visto que no previenen de la inflamación existente en el LH.

La secreción de este receptor (competidor natural de IL-1) depende en parte de la secreción endógena de IL-6 y es potenciada por IL-13 e IL-10. Se ha descrito que sus niveles en sangre podrían ser mejor indicativo de mal pronóstico que los de IL-10 (104).

- TARC o CCL17:

TARC o CCL17 se ha visto que se encuentra en cantidades elevadas en las células tumorales del LH. Producida especialmente por las células dendríticas (185), se secreta en el suero y se une a su receptor CCR4. Este último se expresa en las células cancerígenas y también en los linfocitos Treg y Th2 sobreexpresados en el tejido tumoral del LH (186).

Los niveles séricos elevados de TARC se relacionan con otros factores de mal pronóstico tal como el estadio avanzado, la presencia de síntomas B, enfermedad voluminosa, VSG elevada y alto VMT (156,185,187). Los niveles previos al tratamiento son más elevados que en pacientes sanos (186).

- CD30:

Se trata de una proteína transmembrana que pertenece a la familia de receptores del TNF. Se ha relacionado con la proliferación de las células tumorales. Su activación puede bloquear los linfocitos T conduciendo a una mala inmunidad tumoral y por lo tanto facilitar la proliferación de las células tumorales a través de la activación de vías de señalización (NF-Kb, receptor TNF asociado a factor 1 (Traf1), a20, ciao2, bcl-x e inhibidor celular proteico de FLICE (cfLIP)) (188)

Una forma de detectarlo es en su forma soluble. Niveles elevados de CD30 se han identificado en diferentes patologías y se han relacionado en el LH con mal pronóstico (estadios avanzados, síntomas B y actividad tumoral); se expresan tanto en las CRS como en las células del microambiente tumoral (189). Se ha visto que niveles elevados de CD30 en suero (CD30s) pueden estar presentes tiempo antes del diagnóstico (190). En concreto se ha descrito que valores de CD30s >100 en combinación con IPS podrían seleccionar aquellos pacientes con LH avanzado con peor pronóstico (191). También se ha descrito una mayor predilección por el subtipo histológico DL (189).

- IL-6:

Se trata de una citoquina pleiotrópica, que interviene en reacciones de fase aguda, estimulación de IL-1 y en la producción de TNF-alfa; también en el paso de linfocito B a CP (43) En el LH, puede ser expresada tanto por células del microambiente tumoral (tales como: macrófagos, linfocitos y fibroblastos) (178) como por las propias CRS (192).

Se ha descrito, niveles elevados de IL-6, como factor pronóstico adverso en patologías tales como enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide (193)) o procesos neoplásicos (MM (194), LNH, cáncer de ovario (178) y carcinoma renal (195). También se ha descrito su papel en el LH, niveles más altos al diagnóstico en comparación con sujetos sanos (40) y su papel pronóstico adverso relacionándose con la presencia de síntomas B (196) y peor supervivencia (104,178). Niveles bajos se han relacionado con la presencia de linfopenia (197).

Se ha reportado información sobre el papel del genotipo de la IL-6, siendo las personas jóvenes con genotipo CC las menos propensas a desarrollar LH según algunos estudios (198); aunque otros no corroboran la misma información y se describe una posible asociación entre el genotipo GG en la posición -174 y el mayor riesgo de desarrollar LH no clásico en el adulto joven (199).

- MDC o CLL22:

Se trata de una quimioquina que se expresa en las células dendríticas y en los monocitos y se encarga del reclutamiento de linfocitos Th2 (200). Es un ligando para la proteína CCR4. Se ha descrito su presencia en grandes cantidades en el LH, sobretodo en el subtipo EN y en estadios avanzados (201).

4.1.5 Variables infecciosas:

Virus Epstein-Barr:

La infección por el VEB (pertenece a la familia de los herpes virus) es muy común en el mundo entero (90-95% de los adultos) pero solamente un pequeño porcentaje desarrollará un LH VEB positivo. El primer paciente descrito con VEB en las células RS fue reportado en 1985 (202).

El virus infecta las células del epitelio de la orofaringe y los linfocitos B, entrando en estos últimos a través de la proteína CD21. Dentro de estos, el genoma del VEB se moldea en forma circular para formar el episoma (202). Se ha visto implicado en varias neoplasias tales como: el cáncer gástrico, el carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Burkitt, los síndromes linfoproliferativos post-trasplante, el linfoma angioinmunoblástico T, el linfoma NK, el LDCGB y por último en el LH (203).

Hay factores que facilitan la progresión a LH VEB positivo: edad en la que se produce la infección, el estado de inmunodepresión y la presencia de HLA-A1 (en menor grado los alelos B5 y B18) (204–206). Estudios del genoma han

identificado variantes relacionadas con LH independientemente del estado del VEB: antígeno leucocitario humano B5 (HLA-B5) (207), HLA-DR15 (207), HLA-A68 (205) y HLA-DR11 (205), como factor de riesgo, y HLA-DR7 (207) y HLA-DR4 (205) como factor protector. Otros artículos relacionan el HLA-DR15 (205) y los alelos DR2 y DR5 (207) como factor de riesgo y los alelos DR4 y DR7 como factor protector en el LH VEB negativo (205). Factores de riesgo descritos en LH VEB positivo: los alelos A1 (205,207,208), B37 (205,207) y DR10 (205,207). HLA-A2 se ha asociado con un riesgo bajo de desarrollar LH VEB positivo (205–208).

Se ha descrito más frecuentemente asociado al subtipo histológico CM y en edades extremas (menores de 15 años y mayores de 50 años) (209). La presencia de CM y edad avanzada se ha relacionado también con otros factores de mal pronóstico tales como el estadio avanzado (83). En cambio otros factores de impacto negativo como por ejemplo, leucocitosis ($>15.000/mm^3$) y presencia de masa voluminosa, se han descrito más frecuentemente en pacientes con LH VEB negativo (210). Algunas revisiones han descrito un impacto pronóstico favorable en estadios localizados (210).

Se trata de una infección latente y los mecanismos a través de los cuales participa en el desarrollo de la enfermedad no quedan claros. Las CRS VEB positivo producen a través de su genoma proteínas de membrana que contribuyen u confieren un peor pronóstico a la enfermedad: LMP1, LMP2A, EBNA1. También expresan ARNs no codificantes (ARN codificado de virus Epstein barr (EBERs) and microRNAs específicos del virus del Epstein-Barr (BARTs)) (206).

*LMP1:

- Actuando como un homólogo del receptor CD40, facilita que las células RS escapen de la apoptosis en los centros germinales activando varias vías de señalización (NK-Kb, quinasa c-jun N-terminal activada por estrés y quinasa p38 (JNK/p38-SAPK), ERK-MAPK, JAK/STAT and PI3-K/Akt) produciendo citoquinas y quimioquinas (IL-13, proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1alfa) y proteína inflamatoria de macrófagos 1 beta (MIP-1beta)) (83).

- Contribuye a la evasión de la inmunidad T a través de la inducción de PD-L1.
- Mantiene el infiltrado inflamatorio que rodea y da soporte a las CRS.

* LMP2A:

- Actúa como un receptor de los linfocitos B; los linfocitos pre-B que no fabrican IgS son eliminados por apoptosis. La expresión de esta proteína los protege de la apoptosis. La mayoría de LH VEB positivo son portadores de mutaciones que inactivan IgS sugiriendo que la propia infección los protege de la muerte.

* EBNA1:

- Mantiene el genoma viral.
- Contribuye a la supervivencia de las CRS.

La presencia de VEB en el LH en la edad pediátrica se ha descrito como un factor de buen pronóstico; en la edad adulta (30-44 años) influye de manera neutra, siendo un factor pronóstico negativo a partir de los 45 años (82) (otros artículos describen un peor pronóstico a partir de los 25 años (211)).

La detección pre-tratamiento de ADN del VEB en suero, se ha visto que se correlaciona correctamente con la hibridación in situ del ácido viral nucleico (EBER) de las células tumorales y se ha relacionado con una menor supervivencia en el LH clásico (cuanto mayor número de copias peor supervivencia). La positividad a los 6 meses del tratamiento confiere aún un peor pronóstico (212,213).

Algunos factores se asocian a VEB positivo: varón, edad avanzada, estadio avanzado (ya mencionado anteriormente), IPS de alto riesgo y presencia de síntomas B (211). La expresión de ciertas citoquinas y quimioquinas aumenta con la presencia de VEB en LH, como por ejemplo la IL-6 (214). Se ha descrito que el aumento de expresión de CD68 y CD163, marcadores asociados a macrófagos, se correlacionan con adversidad en el LH y con la presencia de VEB (214,215).

CD137 se expresa en las CRS en el LH en un 86% de los casos. Los linfocitos B no son capaces de expresar CD137, pero la presencia del VEB permite su expresión a través de la proteína LMP1 que sobreestimula la vía de señalización PI3K-AKT-Mtor. Un 96% de los casos CD137 positivos son LMP1 positivos. CD137 induce la secreción de IL-13 que suprime la inmunidad anti-tumor y permite la proliferación tumoral (60).

Podemos concluir que el significado pronóstico de este virus es variable dentro de la misma enfermedad, aunque los trabajos cuentan con diferencias en los métodos de detección descritos hasta ahora para el VEB, diferencias raciales y de tratamientos.

Virus de la inmunodeficiencia humana:

Las personas afectas con el VIH tienen aproximadamente un riesgo del 40% de desarrollar neoplasias (LNH, sarcoma de Kaposi, cáncer uterino y LH). La incidencia de LH en pacientes con infección por VIH es mayor en comparación con la población general, constituyendo la mayoría de los linfomas en esta población sobretodo desde el inicio de la terapia antiretroviral con el consecuente aumento de los linfocitos T CD4+ (216,217).

Los pacientes afectos de este virus con LH, tienen un microambiente inflamatorio un tanto diferente de los pacientes no VIH; presentan un componente mayoritario de células fibro-histiocíticas, siendo los subtipos histológicos más frecuentes la CM y la DL.

El VIH se ha descrito como un predictor negativo de respuesta. Esto podría explicarse dado que suele estar acompañado de otros factores de mal pronóstico tales como: estadio avanzado, presencia de síntomas B, afectación de la médula ósea, presencia de CM o DL, la presencia de un número reducido de linfocitos CD20+ en el microambiente tumoral (218), y la presencia prácticamente constante de coinfección por el VEB (216).

El VIH produce una depleción de linfocitos T responsables de la inmunidad celular facilitando la predisposición a infecciones, como por ejemplo la infección por VEB. En esta última se observa intensamente la expresión de la oncoproteína viral LMP-1. Interacciones entre ambos virus suceden por disregulación celular, inmunodeficiencia y la presencia de estimulación crónica antigénica.

El VIH contiene proteínas (gp120, p17, p24, Tat, etc) que producen una sobreestimulación del linfocito B que, junto con la producción de citoquinas (IL-6 y IL-10); causan una expansión clonal de linfocitos B anormales con riesgo de desarrollar un linfoma. Por otro lado la proteína CD40L del huésped se une al plasma del VIH permitiendo la hiperestimulación de los linfocitos B y por tanto facilitando la supervivencia de las CRS e induciendo la actividad de una enzima llamada AID que permite translocaciones cromosómicas (219).

No solamente la hiperestimulación por VEB y VIH conducen a la linfomagénesis, sino que tanto las proteínas que forman parte del VIH (por ejemplo, p17) y del VEB (LMP-1) activarían otras vías de señalización aberrantes (PI3K/Akt, receptor de la IL-8 beta (CXCR2 o IL8RB), etc) creando un círculo patológico (proliferación y clonogenicidad).

Se ha descrito que, aunque la terapia antirretroviral protege tanto del LNH como del sarcoma de Kaposi, no realiza la misma función en el caso del LH. La cifra de linfocitos CD4 controlada por el tratamiento podría contribuir a la patogénesis ya que en el LH el componente inflamatorio es mayoritario (217). En presencia de linfopenia se ha especulado sobre la capacidad de crear una respuesta inmune adaptativa a través de la cual los linfocitos B disfuncionales pueden ser rescatados de la apoptosis y vivir un tiempo largo hasta la formación de una neoplasia. Infecciones oportunistas tales como VEB son un vehículo de expansión clonal y además la depleción del sistema inmune celular tendría un carácter protector (218).

Herpesvirus humano 6:

El herpesvirus humano 6 o virus linfotrópico humano (VHH6), es un virus de la familia Herpesviridae que se puede clasificar en 2 subtipos: VHH6-A y VHH6-B. Establece infecciones crónicas/latentes tras afectar por primera vez en su mayor parte a niños menores de 2 años. Su forma de presentación suele ser en forma de *roseola infantum*, pero también puede presentarse en forma de meningitis, mononucleosis, adenopatías, meningoencefalitis, fenómenos autoinmunes, síndrome de fatiga crónica y síndrome de Kikuchi, neumonitis y hepatitis (220–222). Su presencia se ha relacionado con algunas neoplasias tales como LNH, carcinomas (glioma, cáncer oral, cáncer cervical, tumor adrenocortical, cáncer gastrointestinal,...), leucemia aguda linfoblástica (LAL) y con el LH entre otros (220).

Algunos estudios han descrito una mayor prevalencia del subtipo A (220) y otros del subtipo B (223). En ambos subtipos el genoma difiere en su parte final, una región que codifica 15 genes. Aproximadamente un 1% de la población lleva el virus integrado en el cromosoma y se pueden activar mediante fármacos inmunosupresores desarrollando síntomas de infección.

VHH6 tiene propiedades oncogénicas y puede cooperar con otros virus tales como VEB. El fragmento Sall-L, localizado en el gen DR7 (ORF-1) presente en el VHH6, presenta actividad transformadora y transactivadora. Tanto DR7A como DR7B se unen a p53 inactivándolo y protegiendo las células infectadas de la apoptosis (221,222,224). Este gen suele encontrarse con preferencia en las CRS; esto sugiere un rol en la linfomagénesis (225).

Se ha descrito una variabilidad de la actividad del VHH6 dependiendo del subtipo, apareciendo cargas virales más altas en el subtipo EN (223,225). Por otro lado se ha descrito una tendencia a afectar adultos más jóvenes que no en pacientes afectados por VEB (225,226). Dentro de los potenciales mecanismos de oncogénesis de VHH6, algunos son comunes para los dos subtipos: traslación de la proteína viral DR7 mediante unión a p53; la transactivación de otros virus; la disrupción de la estabilidad cromosómica mediante la integración;

la alteración de citoquinas y quimioquinas modulando la expresión de genes y vías de señalización

El subtipo A usa una proteína reguladora del complemento para penetrar la célula: CD46, aumentando la proliferación de linfocitos T, la diferenciación a linfocitos Treg y el aumento de IL-10; mientras que el subtipo B usa el marcador CD134, una molécula que solamente se expresa en los linfocitos B activados. Ambos subtipos conducen al bloqueo de la muerte celular. Las dos cepas tienen una única forma de latencia y a diferencia de VEB no forman episomas, sino que se integran cerca del telómero del cromosoma. La proteína U24, presente en la cepa A tiene un débil efecto oncogénico. Por lo que hace a la proteína U95, presente en la cepa B, se regula por R3 (región repetitiva de VHH6-B con sitios de unión a NF-KB). NF-kb es importante en el control de la proliferación celular y la supervivencia (225).

La detección de DR7B en CRS en LH VEB negativo, se ha descrito como un factor de buen pronóstico indicando alta probabilidad de remisión completa tras completar tratamiento QT a pesar de la presencia de otros factores de mal pronóstico tales como: edad y estadio avanzado (224).

4.1.6 Variables genéticas:

En el LH, aproximadamente entre un 15-20% de los pacientes recaen o son refractarios a la primera línea de tratamiento. Por este motivo, se ha querido profundizar en el estudio de este subgrupo de pacientes para poder seleccionar aquellos que se podrían beneficiar de una terapia más intensiva. Como ya se sabe, las CRS, se tratan de unas escasas células neoplásicas inmersas en un tejido inflamatorio mayoritario. Esto hasta el momento nos ha dificultado el detectar mutaciones somáticas en este tejido sin una microdissección previa. Se ha abierto paso a técnicas más sensibles tales como: secuenciación de nueva generación (NGS) y el uso del plasma, método poco invasivo, como fuente de ADN tumoral circulante (ctDNA) para favorecer el genotipado (tanto de alteraciones en el número de copias del gen, translocaciones o mutaciones somáticas) (227,228). Esta última, también llamada biopsia líquida, nos

permitirá realizar un seguimiento a lo largo de los diferentes ciclos de tratamiento permitiendo monitorizar la enfermedad mínima residual (EMR), siendo un complemento para la PET/TC.

Hasta el momento, no existe un perfil específico; solo dos estudios han informado sobre la detección de mutaciones somáticas: el estudio publicado por Bessi et al. (227) y el publicado por Spina et al. (229). El ratio de mutaciones detectadas: STAT6 (30.6%/37.5%), B2M (21.7%/16.2%), XPO1 (21.7%/11.2%), NFKBIE (4.3%/6.2%), TNFAIP3 (17.4%/35%) (227). Ganancias o pérdidas de material genético pueden afectar a vías de señalización importantes en la patogénesis del LH: NF- κ B (gen TNFAIP3, NFKBIA, NFKBIE), JAK/STAT (gen SOCS1, STAT6, STAT3, STAT5B, PTPN1, XPO1, subunidad alfa-13 de la proteína de unión a nucleótidos de guanina (GNA13)), del ciclo celular (TP53), evasión inmune (gen B2M, CIITA) o de la apoptosis (TP53, CD95 o FAS)(227–230).

También se han descrito translocaciones: la más frecuente es la rotura del locus de la Ig (20%), pero en el caso del LH, hay una ausencia de la transcripción de la Ig, pudiendo existir por tanto una implicación temprana de ésta en la patogenia de la enfermedad. Por otro lado, un 15% de las translocaciones afectan a CIITA, un transactivador de MHC II que pierde su función disminuyendo la expresión de MHC II y aumentando la expresión de PD-L1 y PD-L2 (uno de los mecanismos de inmuno-evasión) (16,228,231). Por otro lado, la expresión de PD-L1/PD-L2 por parte de las células tumorales, es en parte debida a la alteración en el número de copias (amplificaciones o polisomias) de 9p24.1/CD274(PD-L1)/PDCD1LG2(PD-L2). Se ha descrito que esta alteración se relaciona con estadios avanzados e inferior supervivencia libre de progresión tras el tratamiento de primera línea (231).

En otro artículo, la ausencia o disminución de MHC clase II no guarda relación con el pronóstico (231). Como hemos descrito anteriormente, alteraciones en el cromosoma 9p24.1 producen una sobreexpresión de PDL-1, PDL-2 pero también de JAK2 en el LH subtipo EN(19).

La función natural de PD-1 es limitar ciertas respuestas T inmunomediadas. Las células presentadoras de antígeno, células dendríticas y macrófagos expresan ligandos de PD-1, que se unen a receptores PD1 de los linfocitos T activados. Se han descrito hasta el momento ciertos virus y tumores (melanoma, cáncer de colon, cáncer de páncreas, hepatocarcinoma y cáncer ovárico) que son capaces de sobreestimular la vía PD-1 para evadirse de la detección inmune.

PD-L1 y PD-L2 están localizados en el cromosoma 9p24.1 separados por 42 kilobases. La amplificación de este cromosoma también se ha descrito en el linfoma primario mediastínico y se ha visto que ciertos genes que residen en él, por el ejemplo JAK2, juegan un rol importante en la patogenia de ambas enfermedades. Éste último reside a 322 kilobases y aumenta la expresión de PD-L1.

Se han descritos dianas terapéuticas para bloquear el receptor PD1 aumentando la actividad antitumoral de las células T y las células NK mejorando la respuesta inmune antitumoral. Otras dianas terapéuticas bloqueando JAK2 (junto o no con anti-PD1), disminuyen la transcripción PD-L1 y reducen la proliferación de las células tumorales (19).

Entre otras mutaciones relevantes se encuentra la B2M (componente de MHC 1). Pacientes con expresión disminuida o ausente de B2M/MCH clase I, se les ha conferido una peor supervivencia libre de progresión, independientemente de otros factores tales como el estadio o la presencia de la amplificación PD-L1/PD-L2 (4, 7). MHC clase I se expresa en todas las células nucleadas y se encarga de inducir respuestas T citotóxicas. Se ha documentado que los casos VEB positivos presentan niveles más elevados de MHC-I y de moléculas B2M, llegando a la conclusión de que el mismo virus tiene mecanismos para evitar la inmunidad tumoral (13,204).

Se puede concluir que existe un rol muy importante en la patogénesis del LH de los genes que intervienen en la vía JAK/STAT (230). Se ha visto que el LH y el linfoma de célula grande B mediastínico (LCGM) comparten varias

características (genéticas, clínicas, histológicas y de inmunofenotipo). El gen MAL codifica para una proteína transmembrana altamente hidrofóbica que pertenece a la familia de los proteolípidos. Se localiza en el retículo endoplasmático de las células T participando en la activación de éstas y en la señal de transducción. También es importante en el transporte apical de las células epiteliales (232). Se ha descrito tanto en LCGM como en otras neoplasias tales como el linfoma T o el cáncer de ovario. Se ha relacionado su expresión en algunos pacientes con LH confiriendo mal pronóstico, en concreto en pacientes con el subtipo histológico EN grado 2, pudiendo estos beneficiarse de tratamientos más agresivos. Hasta el momento se desconoce su función (233).

Los mecanismos de apoptosis juegan un papel importante en el LH. Se ha descrito que las CRS expresan proteínas relacionadas con la muerte celular y que su expresión puede verse alterada evitando la eliminación de estas células (causada por la ausencia del receptor funcional B) y por lo tanto contribuyendo a la resistencia de la enfermedad. Entre estas proteínas se encuentra la BCL-2 (234). El significado pronóstico de las proteínas antiapoptóticas dependerá del tipo de tumor (235).

Inicialmente BCL-2 fue identificada en el linfoma folicular como implicada en el bloqueo de la muerte celular. Su mecanismo de acción solo se comprende en parte, disminuyendo la producción de citocromo C, el cual es necesario para el inicio de la apoptosis (236). Hasta el momento algunos estudios han mostrado que el aumento de BCL-2 y p53 puede comportar un pronóstico negativo en esta enfermedad (236–238); otros solamente la expresión de BCL-2 (234,236) pudiendo tener este una preferencia por el subtipo EN (236). Otros estudios revelan que la expresión conjunta de BCL-2, proteína de diferenciación celular de leucemia mieloide inducida (MCL-1) y proteína latente de membrana 1 (LMP-1) comportan un pronóstico positivo en el LH (235).

4.1.7 Variables del hemograma:

Monocitos, linfocitos, RATIO Linfocito/Monocito y macrófagos asociados a tumor:

La importancia del microambiente tumoral que rodea las pocas CRS se ha ido describiendo a lo largo de estos años. Uno de los componentes más importantes de este son los macrófagos asociados a tumor (TAM). Para identificarlos se han descrito varias técnicas, entre ellas a través de perfiles de expresión génica (menos accesible) y también a través del marcador CD68+ y CD163+ mediante inmunohistoquímica (239,240).

Los TAM reconocen antígenos asociados a tumor y estimulan los linfocitos T citotóxicos para activar una respuesta inmune antitumoral. Por otra parte, algunos de ellos pueden inducir una tolerancia inmune facilitando la progresión y metástasis o estimular la angiogénesis e invasión hacia la matriz extracelular. Existen dos formas de TAMs: M1 y M2. Los M1 se encargan de promover la respuesta antitumoral mediante la liberación de citoquinas y quimioquinas: IL-1, IL-12, IL-23, TNF-alfa, HLA-DR, intermediarios de nitrógeno y ROS. Por otro lado, los M2, CD206, CD204, IL-1, IL-10, CCL22 y CD163 (241), promueven la progresión tumoral y las metástasis.

Se ha descrito la asociación de TAM (como importante componente del tejido inflamatorio) en diferentes tipos de tumores como linfomas, melanomas y carcinomas, sugiriendo un impacto pronóstico. Para su identificación se suele utilizar la expresión de CD68, CD163 y HLA-DR, aunque estas moléculas también se expresan en otros tipos celulares. Se ha descrito su papel pronóstico negativo en el aumento del número de TAM-M2, en el momento del diagnóstico en el LH clásico (215,241,242), facilitando el escape de las células tumorales y favoreciendo la quimiorresistencia. En estadios localizados se ha descrito que la presencia de más de un 25% predice una corta SLP (243). En correlación con la PET intermedia, se ha descrito que el marcador CD68 puede ser un buen predictor de esa respuesta (244). Por otro lado se ha descrito en

uno de los artículos, pronóstico favorable para el subtipo CM, en presencia de un aumento del número de TAM-M1 en el momento del diagnóstico (241).

La linfopenia ($<600/\text{mm}^3$ o $<8\%$ de leucocitos) se ha definido como un marcador de mal pronóstico englobado en el índice IPS reflejando la inmunidad del huésped. Ésta es más pronunciada en la edad avanzada. Su valor absoluto ha sido asociado con mal pronóstico por varios investigadores (76,122,245). Otro marcador que se asocia con el número de TAM en el microambiente es el valor absoluto de monocitos en sangre periférica en el momento del diagnóstico. Es de fácil obtención a través de sangre periférica.

Se ha descrito también el papel de la PET en el diagnóstico, como responsable de reflejar el microambiente tumoral; así como en los casos de PET intermedia (PET2) negativo mostrar la eliminación de estas células reactivas, siendo un marcador de quimiosensibilidad (246,247). Combinando marcadores como el valor absoluto de monocitos en el diagnóstico con PET2 nos podría ayudar a discriminar aquellos pacientes con peor SLP y SG (248).

En varios estudios se ha descrito el papel pronóstico del ratio linfocito/monocito (RLM) en el momento del diagnóstico en linfomas (LDCGB y linfoma folicular); también se ha descrito en LH sin conseguir un punto de corte estándar (240,249–251). Además se ha valorado la influencia pronóstica del valor absoluto en sangre periférica de los monocitos, siendo descrito por primera vez como marcador de mal pronóstico la presencia de monocitosis de >900 cel/ul (251) y también se ha descrito su mayor relevancia en el subtipo EN (250). Ha habido también varios artículos con resultados contradictorios en cuanto al papel pronóstico de RLM en el momento del diagnóstico (252). Se puede concluir que el RLM es un buen biomarcador pronóstico, de fácil obtención y barato para utilizar en la práctica clínica diaria.

RATIO Neutrófilo/Linfocito:

Se trata de un parámetro de fácil obtención utilizado en cáncer sólido, junto con el valor absoluto de neutrófilos, que evalúa la respuesta inflamatoria e inmune

teniendo un impacto pronóstico en cuanto a supervivencia en este tipo de neoplasias (253). En cuanto a las de tipo hematológico, se ha descrito que un ratio elevado en el linfoma difuso de célula grande B conferiría un mal pronóstico (254).

La linfopenia (<600/mm³ o <8% de leucocitos) se trata de un factor de mal pronóstico que se incluye en el IPS, pero su presencia es poco frecuente (aproximadamente un 11% de los pacientes la presentan) (255). Los neutrófilos son los primeros agentes antiinflamatorios que responden a las infecciones y es la causa más frecuente de leucocitosis. Varias citoquinas contribuyen a su acúmulo: G-CSF, IL-8, TGF-beta; se expresan a través de las CRS, aunque IL-8 lo hace sobretodo en el microambiente inflamatorio (255).

Se ha descrito que un valor elevado de neutrófilos es capaz de suprimir la celularidad T aumentando los niveles de arginasa 1 (255–258). Por otro lado también favorecen la angiogénesis y las metástasis a través de la expresión de metaloproteinasa 9 de la matriz extracelular (253,255,258,259). No se ha descrito un impacto pronóstico en el valor absoluto de los neutrófilos, posiblemente debido a que la inflamación como tal no es suficiente, pero en cambio sí en el caso de la ratio neutrófilo/linfocito (RNL), al afectar también a la inmunidad. En el LH se han descrito cifras elevadas de esta ratio en pacientes con estadios avanzados, localizados de riesgo elevado y en casos de refractariedad al tratamiento. Se ha registrado un efecto sinergia con RLM para predecir supervivencia en el paciente con LH (255) y se ha relacionado con otros factores tales como niveles elevados de VSG y en PET2 positivo (255). No hay un punto de corte estandarizado hasta el momento en los diferentes estudios que se ha descrito.

RATIO Plaqueta/Linfocito:

Previamente se ha descrito como factor pronóstico adverso el ratio plaquetas/linfocitos (RPL) en el LNH (260) y también en otros tipos de neoplasias sólidas (261). Un estudio reciente ha plasmado su papel en el LH, relacionando niveles elevados de éste con otros factores de mal pronóstico

tales como estadios localizados en pacientes con síntomas B o enfermedad voluminosa, concluyendo que el aumento de este ratio se relaciona con peor supervivencia libre de progresión en estadios localizados y por lo tanto con mayor riesgo de recaída o refractariedad de estos pacientes tras recibir tratamiento (262).

RATIO cd4/cd19 en sangre periférica:

El microambiente tumoral es muy heterogéneo. En su mayoría son linfocitos T CD4+ pero también se encuentran linfocitos B, eosinófilos, neutrófilos, CP, histiocitos y fibroblastos. Hasta el momento no hay mucha información descrita del papel de los linfocitos infiltrantes en el tejido. Se sabe que las escasas células tumorales fabrican quimioquinas que atraen las células reactivas y estas a su vez fabrican citoquinas que contribuyen a la proliferación y supervivencia de las CRS.

Como se ha descrito, tanto la linfopenia (incluida en el IPS) como el RLM están implicados en el pronóstico del LH. Hasta el momento aproximadamente un 5-10% de los pacientes con estadio localizado y entre un 20-40% con estadio avanzado recaen y a pesar de los índices pronósticos utilizados hoy en día, algunos pacientes refractarios no se identifican correctamente.

Hay estudios recientes que muestran que los linfocitos que infiltran los ganglios afectados son predominantemente T reguladores: CD4+ y CD25+, induciendo una profunda inmunosupresión en el microambiente. Se ha descrito en un estudio la importancia de analizar en sangre periférica los linfocitos T, B y NK al diagnóstico permitiendo identificar junto a otras variables pronósticas (PET intermedio y estadio) aquel subgrupo de pacientes predeterminados a progresar o recaer de manera temprana, teniendo mayor riesgo aquellos pacientes con PET intermedia positiva y ratio CD4/CD19 mayor igual 10) (263).

Eosinofilia:

Las escasas CRS que se encuentran envueltas en el magma inflamatorio se encargan de fabricar entre otras citoquinas la TNF-alfa, la cual es capaz de estimular la fabricación de eotaxina, proteína encargada de favorecer el acúmulo de eosinófilos y linfocitos T. Estos últimos forman parte del microambiente tumoral (264). Esta proteína se puede expresar en niveles elevados en el subtipo histológico EN confiriéndole un pronóstico similar al subtipo CM (94).

Los eosinófilos a su vez, a través de la secreción del ligando CD30 y CD40, inducen el crecimiento fibroblástico (a través de la producción de TGF-B1), la proliferación celular y la producción de señales antiapoptóticas (95,264). También se ha descrito una relación entre la presencia de eosinofilia en sangre periférica y la citoquina IL-5 (moviliza los eosinófilos de la médula ósea y tiene una función antiapoptótica en los eosinófilos) y GM-CSF (94). Un 15% de LH presenta eosinofilia en sangre periférica; se ha relacionado con buen pronóstico su presencia en los subtipos CM y EN (265) pero también con mal pronóstico (266).

Hay otras situaciones clínicas que presentan un aumento en las cifras de eosinófilos en sangre periférica (>5000/mm³): asma, parásitos, fármacos, conectivopatías, dermatitis atópica y el síndrome hipereosinófilo (95,265). En tumores sólidos se ha establecido la relación entre aumento de cifras de eosinófilos y mal/buen pronóstico en función del tipo de cáncer. Hasta el momento no se ha determinado relación con el estadio, la presencia de síntomas B y el sexo pero sí un aumento de los eosinófilos en los pacientes con enfermedad voluminosa y también con el subtipo histológico EN (264).

No existe una correlación entre los niveles tisulares y en sangre. En cuando a la histología en los casos con subtipo EN se ha descrito una propuesta de clasificación histológica con importancia pronóstica para estadios intermedios y avanzados que incluye: eosinofilia (mayor al 5% de todas las células o acúmulos en al menos 5 campos), DL (menos del 33% de todas las células de

la sección) y atipia (mayor del 25% de las CRS con características bizarras con apariencia anaplásica, características nucleares pleomórficas, hipercromatismo y núcleo irregular). En ausencia de estos se trataría de un bajo riesgo, y la presencia de uno o más: alto riesgo; permitiéndonos identificar aquellos pacientes de menor y mayor riesgo y evitar posibles toxicidades secundarias al sobretratamiento (93).

Se ha descrito también su impacto pronóstico en otros subtipos histológicos: negativo para DL (96) y positivo para RL (62).

Se ha descrito una proteína derivada de los eosinófilos llamada ECP (proteína catiónica eosinófila) cuyos niveles elevados en LH confieren mal pronóstico. Ésta tiene la capacidad antiparasitaria, bactericida y antiviral. Esta proteína puede afectar a la función del fibroblasto inhibiendo su degradación proteoglicana estimulando la fibrosis. También puede afectar a la coagulación, las células plasmáticas o los linfocitos B inhibiendo la producción de IgS (95). Se ha descrito una posible función de esta proteína seleccionando aquellas CRS más resistentes y permitiendo que permanezcan en el tejido tumoral (267). Por el momento se han descrito varias publicaciones con impacto pronóstico positivo y en otras negativo por lo que por el momento no existe un mensaje claro para la práctica clínica para la eosinofilia.

Índices pronósticos:

- ***IPS, EORTC, GSHG***

Como ya es bien conocido, los pacientes con diagnóstico de LH tienen tasas de curación de aproximadamente un 80-85% con terapia estándar (ABVD +/- RT), por lo que es deseable poder reconocer este subgrupo no respondedor del 15-20%. Para ello, en 1998 se publicó la creación de un índice aplicable en pacientes con estadios avanzados: el IPS. Este índice consta de 7 variables: edad, sexo, estadio IV, albúmina, leucocitosis y linfopenia. Cada factor que se suma reduce la tasa prevista de SLP en un 8%. También es predictivo en cuanto a SG (76,268).

En cuanto a estadios localizados, se han descritos dos índices pronósticos a partir de los grupos europeo y alemán (EORCT y GSHG) (103). El grupo de linfomas EORTC, realizó 7 ensayos clínicos desde 1964 a 1987 con los siguientes indicadores pronósticos inicialmente establecidos: áreas linfáticas afectas, VSG combinado con presencia o no de síntomas B, sexo, edad mayor o igual a 40 años, subgrupo histológico y afectación mediastínica. La estrategia fue adaptar el tratamiento (ABVD o mecloretamina, vincristina, procarbina y prednisona (MOPP) +/- RT) a la agresividad del linfoma. Se subdividían en dos grupos de riesgo según la presencia o no de los 6 indicadores pronósticos (99). Se realizaron algunos ensayos clínicos más y en el H7 del año 1988 y se introdujo el concepto de masa voluminosa, substituyendo a afectación mediastínica como nuevo factor pronóstico (269). Finalmente, tras modificaciones, los indicadores pronósticos del índice EORTC han quedado como: edad mayor o igual a 50 años, más de 3 áreas ganglionares afectas, masa voluminosa, no presencia de síntomas B pero VSG mayor o igual a 50 o presencia de síntomas B junto con VSG mayor o igual a 30. La presencia de un solo factor en los estadios I y II confiere ya una evolución desfavorable con una peor SLP y SG (270).

El grupo alemán GSHG definió su índice pronóstico de la siguiente manera: masa voluminosa, mayor o igual a una lesión extraganglionar, no presencia de síntomas B pero VSG mayor o igual a 50 o presencia de síntomas B junto con VSG mayor o igual a 30, afectación de 3 ó más áreas ganglionares. La presencia de un solo factor en los estadios I y II confiere ya una evolución desfavorable con una peor SLP y SG (268). Según el score GSHG, el estadio IIB con masa voluminosa y/o presencia de enfermedad extraganglionar pasaría a considerarse estadio avanzado (268).

- ***RATIO linfocito/neutrófilo, masa voluminosa y PET2.***

Se estudió en una serie de 771 pacientes con LH estadio avanzado, y se ha relacionado la presencia en el momento del diagnóstico de un RLN elevado (>6) y un RLM bajo (<2), los cuales reflejan la disfunción mieloide y la supresión inmune T, con PET2 positivo. El estudio concluye que el IPS \geq 3 (en

combinación con presencia de masa voluminosa) y RLN>6 son capaces de identificar un subgrupo de pacientes con PET2 negativo que recaerán (271).

4.2 Ajustado a respuesta durante el seguimiento

4.2.1 Analíticos

- **TARC**

Descrito en la sección de variables inflamatorias al diagnóstico. La persistencia de niveles elevados de TARC tras tratamiento (ya a partir de primer ciclo de quimioterapia) se han relacionado con peor pronóstico y a la inversa, por lo que se ha visto que se correlaciona con el VMT determinado mediante la PET/TC intermedia (75,187,200).

Niveles bajos tras un ciclo de tratamiento se han correlacionado con PET2 negativo y SLP prolongada, pudiéndose evitar de esta manera la radiación proporcionada por la PET, además del ahorro económico. En el caso de encontrarnos frente a niveles elevados, necesitaríamos de la realización de la PET2 debido a la baja especificidad y el elevado ratio de falsos positivos (156,187).

- **Anemia y ferritina.**

Descrito en la sección de variables inflamatorias al diagnóstico. Se han descrito que niveles de ferritina y el descenso de la cifra de Hb se relaciona con signos de progresión de enfermedad en relación con el aumento de citoquinas inflamatorias (sobretudo IL-6) y de la disregulación de los niveles de hepcidina (169–172).

- **VSG, B2M, LDH y sIL-2Ra**

Descrito en la sección de variables inflamatorias y del hemograma al diagnóstico. Su utilidad como biomarcador para monitorización tras ciclos nos puede orientar hacia una buena o mala evolución de la enfermedad, ya que se ha descrito que la persistencia de niveles elevados tras tratamiento sugiere agresividad en la enfermedad, prediciendo una posible recaída temprana o

refractoriedad (141,142,145,146). Por otro lado, se ha descrito que la disminución de niveles de B2M, LDH, sIL-2Ra y VSG (145,146) tras recibir tratamiento se relaciona con la obtención de RC, manteniéndose elevados en caso de presencia de enfermedad (142).

- ***Ratio linfocitos/monocitos***

Descrito en la sección de variables del hemograma al diagnóstico. Se ha descrito que la persistencia de RLM elevado tras tratamiento estándar con ABVD +/- RT se relaciona con una mejoría de los resultados clínicos y a la inversa. Este biomarcador, de fácil obtención tras cada ciclo, nos permitiría ajustar el tratamiento en función de cada paciente, así como mejorar la SLP y SG ((272). También se ha descrito ese mismo papel en paciente joven con LH en recaída o refractario que, tras la realización de un trasplante autólogo, la detección de RLM elevado en el día +100 post-trasplante predijo un menor riesgo de recaída que pacientes que presentaban un ratio bajo (273).

4.2.2 Pruebas de imagen

- ***PET intermedio***

Las células inflamatorias, que componen la mayor parte de la actividad tumoral en el LH, son la parte responsable de la captación de FDG en la PET/TC (actividad metabólica junto con la producción de citoquinas). Esta captación se ha visto que puede reducirse hasta en un 80% de los casos tras 2 ciclos de tratamiento con ABVD aportando un elevado valor predictivo negativo a la hora de predecir respuesta al tratamiento para la PET 2 (246). Todo ello nos permitiría realizar un ajuste del tratamiento evitando aportar toxicidad por sobretreatmento en aquellos que no lo necesiten o intensificarlo en aquellos que precisen un tratamiento más agresivo, tanto en estadios localizados (270,274,275) como en avanzados (276–278)

- ***Volumen metabólico tumoral***

Descrito en la sección de variables del estadiaje y carga tumoral al diagnóstico. Se ha descrito que el hallazgo de niveles bajos de VMT y PET negativa previo al trasplante autólogo, confería mejor SLP que niveles elevados de VMT y PET positiva previo al trasplante autólogo (93% vs 0%) (279).

4.2.3 Índices pronósticos

- ***TARC, PET intermedio y CD68+***

Se ha estudiado en una serie de 102 pacientes, el valor de CD68+ (macrófagos infiltrantes en tejido tumoral) y TARC en el momento del diagnóstico y tras PET/TC intermedia. Se concluye que tanto los niveles de CD68+ como los síntomas B, en el momento del diagnóstico y tras 2 ciclos, aportan información pronóstica. Niveles bajos de CD68+ (<5%) y ausencia de síntomas B pueden tener un buen pronóstico a pesar de obtener una PET intermedia positiva (Deauville 4-5) y lo mismo a la inversa. Niveles de TARC no tuvieron un valor pronóstico en este estudio aunque sí se correlacionaron con la respuesta de la PET intermedia (280).

- ***TARC, MDC, IL-10, sCD163 y PET intermedio***

En 236 pacientes se estudian los niveles de citoquinas y quimioquinas al diagnóstico, tras PET intermedia (tras 2 ciclos) y tras PET final. Se concluye que niveles bajos de sCD163 tras 2 ciclos se asocian con mejor SLP (ajustado por PET intermedia) y que tras finalizar tratamiento, niveles de TARC e IL-10 aportan información pronóstica, asociándose niveles elevados a peor SLP en pacientes con PET intermedia negativa (200).

- ***CD68+, PD1, STAT1 y PET intermedia***

En una cohorte de 208 pacientes, se estudia el valor predictivo de la PET2 en combinación con diversos biomarcadores presentes en las células tumorales

(CD68+, PD1 y STAT1). Se concluye que ningún biomarcador tiene un valor predictivo adverso mayor que la PET2 que permita reclasificar los pacientes con PET2 positiva. Por otro lado, se describe que en pacientes con PET2 negativa, la presencia de igual o más del 25% de CD68+ y de PD1 en microambiente tumoral junto con negatividad de STAT1 en las CRS, presentan una peor SLP a 3 años que el resto de pacientes PET2 negativo (281).

- ***Índice pronóstico en paciente recaído/refractario tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos***

Se estudia la creación de un índice pronóstico en una muestra de 1045 pacientes, que consta de 5 factores: tiempo a la recaída menor de 3 meses, estadio IV, ECOG PS mayor o igual a 1, masa voluminosa mayor o igual a 5 cm en el momento de la recaída y no respuesta al tratamiento de rescate (menos de RP por TC o PET positiva (Deauville 4-5)). La suma de estos factores estratificaría grupos para SG y SLP tras trasplante autólogo de cara a futuras líneas de tratamiento (282).

5. Tratamiento

5.1. Primera línea

El LH se caracteriza por ser un linfoma quimiosensible que obtiene altas tasas de curación con los esquemas de tratamiento estándar (quimioterapia +/- radioterapia). Aproximadamente un 20-40% de los casos no responderán al tratamiento inicial (serán resistentes o refractarios) o recaerán. En el caso de estadios localizados el porcentaje bajaría entorno al 10% y en los avanzados estaría en torno al 25% con el esquema ABVD o al 10% con el esquema BEACOPP escalado (bleomicina, etopósido, ciclofosfamida, Vincristina, Procarbacin y Prednisona).

LHc:

Utiliza fundamentalmente quimioterapia +/-radioterapia. El esquema más habitualmente utilizado es ABVD, que se administra cada 14 días y con dos sesiones por ciclo de 28 días +/- radioterapia.

Otro esquema que se puede utilizar en pacientes jóvenes con estadio localizado o avanzado y factores de mal pronóstico (GSHG o EORTC >1 en caso de localizados e IPS ≥ 4 en caso de avanzados)(76,274,283) o que no han respondido a terapia con ABVD es el esquema BEACOPP escalado, que se administra cada 21 días.

A la hora de seleccionar el esquema a utilizar es muy importante valorar las características clínicas del paciente, edad y comorbilidades (patología cardíaca, antecedentes de quimioterapia previa, etc). El esquema BEACOPP, a dosis escaladas incrementando las dosis de doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido, no se debe administrar en pacientes mayores de 60 años (284). Se ha visto que mejora la supervivencia libre de progresión respecto al esquema ABVD pero incrementando la toxicidad y sin mejorar la supervivencia global (285). Se ha asociado a más toxicidad a nivel hematológico (anemia, neutropenia y trombocitopenia) e infecciones. También se relaciona con la presencia de segundas neoplasias como los síndromes mielodisplásicos (SMD) o la leucemia aguda mieloblástica (LAM). Se han descritos otras toxicidades tales como alopecia, náuseas y esterilidad. A largo plazo, las principales complicaciones son la esterilidad y las segundas neoplasias (286).

En cuando al perfil de toxicidad del esquema ABVD, es más leve que el presentado por BEACOPP escalado. En cuanto a toxicidad aguda tenemos neutropenia (34%), náuseas y vómitos (13%) y alopecia (31%) (287). La bleomicina puede inducir toxicidad a nivel pulmonar (20-30%) y puede ocurrir de manera subaguda o en los primeros 6 meses tras finalizar el tratamiento. Esta última se asocia a una mortalidad del 4,2% con una disminución de la supervivencia global. Se ha visto que la interrupción de la bleomicina en caso de toxicidad no afecta en la tasa de respuesta ni en la supervivencia.

A largo plazo, la toxicidad del ABVD se suele presentar en forma de cardiotoxicidad por doxorubicina o toxicidad pulmonar por bleomicina. Esta última suele resultar en combinación con radioterapia a nivel mediastínico (288).

La cardiotoxicidad suele aparecer con dosis de >400 mg/m² y en el caso de tratamiento con ABVD suele ser una dosis de 300 mg/m², sin poder descartar que no aparezca a largo plazo (289). La fertilidad suele estar preservada y no parece incrementar el riesgo de SMD ni LAM (riesgo $<1\%$).

Otro régimen de tratamiento que está cada vez más en desuso es el esquema Stanford V (Doxorrubicina, Vinblastina, Mecloretamina, Vincristina, Bleomicina, Etopósido y Prednisona) más radioterapia en zonas afectas al inicio con tamaño igual o mayor a 5 cm de diámetro. Las dosis de bleomicina y Doxorubicina acumuladas son menores con respecto al esquema ABVD (290). Se administra semanalmente durante 12 semanas.

Las toxicidades agudas más frecuentes son neuropatía sensitiva (71%), neuropatía motora (32%), neuropatía autonómica (46%), náuseas y vómitos (52%), flebitis química (38%) y mialgias/artralgias (24%). Todas estas suelen ser de grado 1-2. A nivel hematológico, neutropenia severa (82%), anemia (60%) y neutropenia febril sin factor estimulador de colonias (17%). En cuanto a la toxicidad a largo plazo, los pacientes presentan aproximadamente un 2% de segundas neoplasias, un porcentaje algo mayor en comparación con los pacientes que reciben ABVD debido al uso de radioterapia concomitante (291).

Radioterapia:

El tratamiento combinado (quimioterapia + radioterapia) se ha visto que puede mejorar las tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) pero no la SG. Se utilizan dosis bajas de 30-40 Gy y el sistema de radiación utilizado es la radiación sobre sitio afecto (ISRT), por lo que la toxicidad actualmente es menor que tiempo atrás.

La toxicidad de la radioterapia dependerá de la zona radiada, la dosis de radiación y la técnica empleada (292).

- Toxicidad aguda: fatiga y dermatitis. Sequedad bucal, cambios en el gusto con pérdida de apetito, náuseas, aumento de peristaltismo y faringitis. Mielosupresión en casos de irradiación en más de un campo.

De manera muy infrecuente puede aparecer:

- Neumonitis y pericarditis aguda en caso de radiar mediastino.
- Signo de Lhermitte (sensación de corriente eléctrica en la espalda cuando se flexiona el cuello) desde las 6 semanas a los 3 meses al radiar cervicales o región torácica. Se suele resolver espontáneamente.
- Toxicidad a largo plazo:
 - Pulmonar y cardiaca: pericarditis efusiva, anomalías de la conducción, defectos valvulares, aterosclerosis acelerada de la arteria coronaria o daño miocárdico. Por otro lado, fibrosis pulmonar que a veces se detecta previamente al inicio de la sintomatología por pruebas de función respiratoria. La asociación de gemcitabina o bleomicina puede incrementar la toxicidad pulmonar (293,294).
 - Segundas neoplasias: se ha visto que actualmente con las dosis reducidas de radioterapia se ha reducido la presencia de segundas neoplasias (295,296)

Se suele utilizar en casos localizados en combinación con QT. Por otro lado, los casos avanzados suelen tratarse solamente con QT pero existen dos casos en los cuales se podría plantear al final de tratamiento:

- Paciente con enfermedad voluminosa.
- Paciente con enfermedad residual difícilmente biopsiable tras finalizar quimioterapia.

5.1.1 Estadios localizados

LHc:

- **Pronóstico favorable (GSGH y EORTC <1) (274,283):**

- Terapia combinada con quimioterapia: ABVD de 2 a 4 ciclos +/- RT 20-30 Gray (Gy) sobre sitio afecto:
 - En caso de PET/TC tras dos ciclos negativa (Deauville 1-2) se podría completar el tratamiento con 1 o 2 ciclos más sin radioterapia.
 - En caso de PET/TC tras 2 ciclos positiva (Deauville 3-4) completar con 2 ciclos más de quimioterapia ABVD + 30 Gy de RT sobre campo afecto o escalar a tratamiento con esquema BEACOPP escalado dos ciclos + 30 Gy de RT sobre campo afecto.
 - En caso de PET/TC tras 2 ciclos positiva (Deauville 5) se debería proceder a biopsiar de nuevo, en caso de ser negativa tratar como un Deauville 3-4 y en caso de ser positivo iniciar estrategia de rescate para enfermedad refractaria (ER).
- **Pronóstico desfavorable (GSGH y EORTC >1) (274,283):**
 - Terapia combinada con quimioterapia: ABVD de 4-6 ciclos +/- RT 30 Gy sobre sitio afecto:
 - En caso de PET/TC tras 2 ciclos negativa, completar con 2 ciclos más + 30 Gy sobre campo afecto o con 4 ciclos más sin RT.
 - En caso de PET/TC tras 2 ciclos positiva (Deauville 3-4) cambiar a esquema BEACOPP escalado dos ciclos más y RT 30 Gy sobre sitio afecto.
 - En caso de PET/TC tras 2 ciclos positiva (Deauville 5) se debería proceder a biopsiar de nuevo, en caso de ser negativa tratar como un Deauville 3-4 y en caso de ser positiva iniciar estrategia de rescate para ER.

LHPLN:

- Sin factores de riesgo: RT 30 Gy.
- Con factores de riesgo: mismo tratamiento que LHc.

5.1.2 Estadios avanzados:**LHc:**

- ABVD por 6 ciclos o BEACOPP escalado por 6 ciclos.

En caso de recibir ABVD:

- PET/TC tras 2 ciclos negativa (Deauville 1 a 3) desescalar a AVD 4 ciclos más o mantener ABVD 4 ciclos más.
- En caso de PET/TC tras 2 ciclos positiva (Deauville 4,5) escalar a BEACOPP escalado por 3 ciclos. Si PET/TC posterior negativa tratar con un ciclo más de BEACOPP escalado. En caso de ser positiva cambiar a esquema de rescate.

En caso de recibir BEACOPP escalado:

- PET/TC tras 2 ciclos negativa (Deauville 1 a 3) administrar 2 ciclos más.
- En caso de PET/TC positiva (Deauville 4,5) administrar 6 ciclos más de BEACOPP escalado o valorar cambiar a esquema de rescate.

LHPLN:

- Mismo tratamiento que LHc.

El uso de Rituximab en combinación con quimioterapia es una opción de tratamiento, aunque no existe consenso. La combinación Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona (R-CHOP) también es una estrategia de tratamiento adecuada.

5.2 Esquemas de rescate utilizados:

LHc:

Se recomiendan en líneas generales tratamientos que permitan obtener una buena respuesta con la mínima toxicidad y que permitan una fácil movilización de células madre autólogas de sangre periférica para consolidar con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos posterior. Éste último es el tratamiento de elección en pacientes en recaída o refractarios tras primera línea de tratamiento. El esquema de acondicionamiento utilizado es la combinación de carmustina, citarabina, etopósido y melfalán (BEAM).

No existe un tratamiento estándar de rescate, pero existen varias opciones que combinan platinos, gemcitabina y citarabina.

1. Brentuximab vedotin (BV).
 - a. En pacientes no candidatos a trasplante autólogo. Debe haber recibido dos líneas previas.
 - b. En pacientes en recaída tras trasplante autólogo.
 - c. En paciente quimiorrefractario o con muy alto riesgo de recaída (2 ó más factores de riesgo según ensayo AETHERA) como consolidación tras trasplante autólogo.
2. La RT puede emplearse en:
 - a. Recaídas localizadas y/o pacientes con comorbilidad que no puedan recibir quimioterapia intensiva con trasplante autólogo posterior.
 - b. Como tratamiento complementario de enfermedad residual pre o post trasplante autólogo.
3. BV en combinación con bendamustina:
 - a. Indicado en segunda línea previo a trasplante autólogo.
4. BV en combinación con nivolumab.
 - a. Indicado en segunda línea previo a trasplante autólogo
5. ESHAP (etopósido, metilprednisolona, dosis altas de citarabina, cisplatino):
 - a. Indicado en segunda línea previo a trasplante autólogo.

6. DHAP (dexametasona, cisplatino, dosis altas de citarabina):
 - a. Indicado en segunda línea previo a trasplante autólogo.
7. ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido):
 - a. Indicado en segunda línea previo a trasplante autólogo.
8. GemOx (gemcitabina y oxaliplatino):
 - a. Indicado en segunda línea previo a trasplante autólogo y caracterizado por un buen perfil de toxicidad por lo que puede ser de elección en pacientes de mayor edad o comorbilidades (297,298)
9. IGEV (Ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina).
10. BV en combinación con QT tradicional (ESHAP, DHAP, ICE):
 - a. Indicado en segunda línea previo a trasplante autólogo.
11. Gemcitabina, bendamustina, vinorelbina.
12. GVD (Gemcitabina, vinorelbina, doxorubicina liposomal).
13. Pembrolizumab:
 - a. Segunda línea en pacientes no candidatos a trasplante.

Terceras líneas de tratamiento:

1. Nivolumab:
 - a. Indicado en pacientes en recaída o refractariedad tras trasplante autólogo y Brentuximab vedotina.
2. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos:
 - a. Se trata de una opción de tratamiento en pacientes en recaída/refractariedad tras trasplante autólogo y que han respondido a una línea de rescate posterior. El acondicionamiento utilizado es de intensidad reducida.
3. Bendamustina.
4. Bendamustina, carboplatino, etopósido.
5. C-MOPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbacin, prednisona).
6. Everolimus.
7. GCD (gemcitabina, carboplatino, dexametasona).
8. GemOx (gemcitabina, oxaliplatino).
9. Lenalidomida.
10. MINE (etopósido, ifosfamida, mesna, mitoxantrona).

11. Mini-BEAM (carmustina, citarabina, etopósido, melfalán).

12. Pembrolizumab.

LHPLN:

Opciones de segunda línea:

1. R-DHAP (Rituximab, dexametasona, cisplatino, dosis altas de citarabina)
2. R-ESHAP (Rituximab, etopósido, metilprednisolona, dosis altas de citarabina, cisplatino).
3. R-ICE (Rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido).
4. R-IGEV (Rituximab, Ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina).
5. R-Bendamustina (Rituximab, bendamustina)

Si no se habían utilizado previamente se podría utilizar:

1. R-CHOP
2. R-ABVD
3. R-CVP (Rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona)

1. HIPOTESIS DE TRABAJO:

El LH es una neoplasia hematológica con altas tasas de curación con su tratamiento quimioterápico estándar (ABVD) con o sin RT. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes pueden fallar a esta primera línea y precisar tratamiento de rescate adicional o tener una corta supervivencia. Por este motivo sería interesante poder identificar aquellos pacientes con alto riesgo de fallo para poder tratarlos de forma diferencial si procede.

Este linfoma está constituido de unas pocas células neoplásicas (CRS) rodeadas de un amplio microambiente proinflamatorio. El RDW es una variable fácilmente obtenible a partir del hemograma que se relaciona de forma directa con el grado de inflamación corporal. Por tanto, el RDW podría tener un papel pronóstico potencial en LH.

Las decisiones de tratamiento en LH se toman principalmente evaluando el volumen tumoral en base al estadiaje AA, que puede ser poco preciso para predecir el pronóstico de estos pacientes. Actualmente contamos con sistemas más modernos basados en la PET/TC que aportan además información sobre el metabolismo de los tejidos tumorales: el VMT y GTT. Las métricas basadas en la PET/TC podrían ser más precisas en la evaluación de la carga tumoral al diagnóstico y mejorar la estratificación pronóstica de los pacientes con LH.

Finalmente, tenemos evidencias clínicas de que los pacientes con LH puedan tener rasgos de personalidad diferenciales con respecto a la población general u otras neoplasias, que podrían influir a nivel patogénico o constituir factores de riesgo o pronósticos, como ya se ha descrito en otras neoplasias previamente.

2. OBJETIVOS:

1. Analizar el papel pronóstico del RDW en LH en términos de respuesta y supervivencia en una serie homogéneamente tratada con ABVD con o sin RT.
2. Evaluar la capacidad de las métricas derivadas de la PET/TC para la cuantificación de la carga tumoral en LH de forma comparativa con el sistema estándar de estadiaje (AA).
3. Analizar el papel pronóstico en LH en términos de respuesta y supervivencia del VMT y GTT a partir de la PET/TC en el momento del diagnóstico.
4. Estudiar los rasgos de personalidad de los pacientes con LH comparándolos con los de la población general.
5. Evaluar la relación existente entre los rasgos de personalidad de los pacientes con LH y sus características clínicas y potenciales biomarcadores inflamatorios fácilmente obtenibles a nivel analítico, tales como RDW, VSG y PcR.
6. Analizar el impacto potencial de los rasgos de personalidad de los pacientes con LH en su respuesta clínica al tratamiento y supervivencia.

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

Subestudio sobre el papel pronóstico del RDW

Selección de la muestra

Para la realización de este estudio, se seleccionaron pacientes de los hospitales Universitarios Son Espases (HUSE) y Son Llàtzer (HUSLL) entre los años 1990 a 2018, con diagnóstico de LH clásico tratados homogéneamente con ABVD con o sin RT. Para evitar sesgos, los pacientes se seleccionaron de las bases de datos de anatomía patológica y farmacia. Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de las Islas Baleares con el número IB4071/19.

Obtención de las variables pronósticas clínicas y analíticas

Las variables analíticas y clínicas se obtuvieron a partir de los registros médicos, incluyendo los factores pronósticos de los principales índices pronósticos en LH: edad, sexo, estadio AA, LDH, B2M, afectación extraganglionar, síntomas B, escala ECOG PS, enfermedad voluminosa y las principales variables del hemograma.

Se estandarizaron los valores del RDW (sRDW), dado que se obtuvieron a partir de diferentes momentos y centros, con valores de referencia distintos. Se calcularon los principales índices pronósticos: IPS, EORTC y GHSG y se evaluó la respuesta mediante los criterios de Cheson (299) o Lugano (65), según el periodo temporal.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas o binomiales se expresaron a través de frecuencias y porcentajes. Se realizaron comparaciones entre variables cualitativas mediante la Prueba Exacta de Fisher o Chi-cuadrado. Las comparaciones entre variables cuantitativas y cualitativas se realizaron mediante test no paramétricos (U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis). Se utilizaron curvas de ROC (receiver

operating characteristic) para obtener el punto de corte óptimo del parámetro sRDW para el evento progresión o muerte de cualquier causa. Se utilizó la regresión logística binaria para identificar los factores de riesgo asociados a niveles elevados de sRDW y para aquellos relacionados con un mayor riesgo de segundas neoplasias.

Las variables tiempo hasta evento se estimaron mediante el método Kaplan-Meier y la prueba de log-rank se utilizó para comparar entre las categorías de las variables de interés.

El análisis multivariante se realizó con las variables significativas en el análisis univariante además de los potenciales confusores, a través del modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se realizó un análisis multivariado de Cox por pasos para determinar los factores con influencia independiente sobre la SLP y SG. Todos los valores de P fueron reportados a 2 colas y la significación estadística se definió en $P < 0,05$. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico SPSS Inc, Chicago, IL, USA.

Subestudio de Rasgos de personalidad en LH

Selección de la muestra

Para evitar sesgos de selección, se incluyeron todos los pacientes vivos que aceptaron participar en el estudio con diagnóstico de LH entre enero de 2007 y diciembre de 2017 procedentes de tres hospitales (HUSE y HUSLL de Palma de Mallorca y el Hospital del Mar de Barcelona (HMAR)), desde las bases de datos de farmacia y hematología. Dentro de los criterios de inclusión se aceptaron adultos entre 18 y 75 años. Como criterios de exclusión se definieron la presencia de barrera idiomática junto con deterioro cognitivo y neurológico.

Los pacientes fueron contactados por teléfono y citados en el hospital. Tras ser informados sobre la investigación y firmado el consentimiento informado, se realizó la entrevista y los cuestionarios. Todo el proceso duró aproximadamente entre 25-30 minutos. Para evitar interferencias, se les solicitó realizar tanto la entrevista como los cuestionarios sin la presencia de los familiares.

Obtención de las variables relacionadas con los rasgos de personalidad

-Entrevista

Se realizó una entrevista semi-estructurada de 14 preguntas sobre abuso de sustancias, variables sociodemográficas, eventos estresantes, afrontamiento, desórdenes psicológicos, ideación e intentos suicidas. Los antecedentes psicológicos de los pacientes fueron verificados revisando expedientes médicos.

-NEO-FFI

Se trata de un instrumento de 60 ítems desarrollado dentro del modelo de personalidad de los cinco factores (FFM) desarrollado por Costa y McCrae y adaptado a la población española. Se utilizó una escala de cinco puntos donde 1 significa en profundo desacuerdo y 5 muy de acuerdo. Este modelo estructura la personalidad en 5 rasgos: neuroticismo, extraversión, apertura a la experiencia, amabilidad y responsabilidad.

-PID-5-BF

El PID es un instrumento de 25 ítems desarrollado por Krueger (300) y validado en España (301), mientras que la versión corta aún no ha sido validada. El PID-5-BF evalúa los desórdenes de personalidad propuestos en la sección III del DSM-5. Esta medida solicita a los participantes puntuar diversas aseveraciones en una escala de 4 puntos tipo Likert desde 0 (muy falso o a menudo falso) a 3 (muy verdadero o a menudo verdadero). Las puntuaciones fueron calculadas mediante las medias de los ítems, tal y como se indica en el desarrollo del estudio. Desde esta perspectiva, los desórdenes de personalidad se pueden dimensionar en 5 rasgos: afectividad negativa, desapego, antagonismo, desinhibición y psicoticismo.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas o con distribución binomial fueron expresadas en porcentajes y frecuencias. Las comparaciones entre variables cualitativas se realizaron mediante la prueba exacta de Fisher o Chi-cuadrado, según corresponda. Las comparaciones entre variables cuantitativas y cualitativas se realizaron mediante pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis).

Las variables de tiempo hasta evento, medidas desde el inicio del tratamiento, se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier. Las comparaciones entre las variables de interés se realizaron mediante la prueba de Log-Rank. Todos los valores de P fueron reportados a 2 colas y la significación estadística se definió en $P < 0,05$.

Los índices de personalidad obtenidos en nuestra muestra se compararon con las muestras de referencia nacionales. En el caso de los rasgos de personalidad general, se aplicó la prueba de la T de Student para una muestra siguiendo una distribución normal. Dado que algunas de las medidas de los rasgos patológicos no presentaron una distribución normal, se utilizó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para contrastar la media de nuestra muestra con la media de la población general.

Subestudio del papel de la PET/TC en el estadiaje del LH

Selección de la muestra

Se incluyeron pacientes de HUSE y HUSLL, de manera retrospectiva, con diagnóstico de LH clásico tratados homogéneamente con ABVD con o sin RT. Para evitar sesgos, se seleccionaron de las bases de datos de anatomía patológica, farmacia y medicina nuclear. Los pacientes tratados con otros esquemas de tratamiento fueron excluidos. En nuestros centros, de manera general, la RT se administra en los siguientes casos: pacientes con estadio localizado sin factores de riesgo (EORTC o GHSG < 1) con bajo riesgo de

toxicidad en el área afecta, pudiendo elegir entre 2 ciclos de ABVD y RT o 4 ciclos de ABVD; pacientes con estadio localizado con factores de riesgo de EORTC o GHSG, pudiendo escoger entre 4 ciclos de ABVD y RT o 6 ciclos de ABVD; los pacientes con LH estadio avanzado reciben RT en caso de presentar RP en la PET/TC intermedia o final. Ningún paciente recibe QT de escalada o desescalada en función del resultado de la PET/TC intermedia. Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de las Islas Baleares con el número IB4071/19.

Obtención de las variables clínicas y de las métricas relacionadas con la PET/TC

Se obtuvieron las principales variables clínicas pronósticas estándar a partir de los registros médicos (edad, sexo, estadio, ECOG PS) y se calcularon los principales índices pronósticos (IPS, GHSG y EORTC) en LH.

Se realizó una FDG PET/TC al inicio, intermedio (24 horas antes o el mismo día del segundo o tercer ciclo de tratamiento) y 21-28 días tras finalizar el tratamiento. La evaluación de la respuesta se hizo mediante los criterios de Deauville (72). Todos los pacientes ayunaron de 4-6 horas antes de la inyección de la FDG. La PET de cuerpo entero fue adquirida mediante un sistema PET/TC dedicado (General Electric Discovery ST 16). Las imágenes de PET se realizaron desde fémur proximal hasta la base del cráneo. Se adquirieron en modo 3D (2 min/cama) con reconstrucción mediante método iterativo 55 a 65 minutos tras administración de 3,7 mEq/Kg de ^{18}F -FDG. Se usaron TC sin contraste para el registro anatómico y la corrección de la atenuación.

Se calculó tanto el VMT como la GTT mediante el software semiautomático adicional Beth Israel para Fiji (302). Se dibujó automáticamente la región de interés (ROI) alrededor de cada foco de captación de FDG patológico. En cada ROI, los vóxeles que presentaban un umbral del 41% de SUVmax, se incorporaron para definir el VMT, tal y como se recomienda en la Asociación Europea de Medicina Nuclear (AEMN) (303). Se revisaron las ROIs y se borraron las delineaciones falsamente positivas, pudiendo añadir de manera

manual las pérdidas de las ROIs. Todas las PET/TC en este trabajo se centralizaron para su revisión y se realizaron en el mismo departamento de medicina nuclear, usando el mismo software y hardware. De manera adicional, todas las evaluaciones se realizaron por dos expertos.

Se tuvieron en cuenta las siguientes normas para calcular la afectación extraganglionar: hígado, pulmón y médula ósea se consideran afectas en caso de captación focal; la captación homogénea de la médula ósea no fue incluida en el volumen tumoral; el bazo fue considerado como afecto en casos de captación focal o difusa >150% de la captación de fondo hepática (127,304)

Análisis estadístico

Se usaron las curvas de ROC para obtener el punto de corte óptimo para progresión o muerte de todas las variables experimentales relacionadas con la FDG PET/TC. Las variables cualitativas o que siguieron una distribución binomial se expresaron en forma de frecuencias y porcentajes. Las comparaciones entre variables cualitativas se realizaron mediante la prueba Exacta de Fisher o de Chi-cuadrado, según corresponda. Las comparaciones entre variables cuantitativas y cualitativas se realizaron mediante test no paramétricos (U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis).

Las variables de tiempo hasta evento, la SG y la SLP se calcularon desde el inicio del tratamiento y se estimaron mediante el método Kaplan-Meier. Las comparaciones entre las variables de interés se realizaron mediante la prueba de Log-Rank. La SLP fue considerada desde el momento del diagnóstico hasta evento progresión o muerte por cualquier causa. Todos los valores de P fueron reportados a 2 colas y la significación estadística se definió en $P < 0,05$. Para analizar y comparar la capacidad discriminación pronóstica de los biomarcadores se usaron el índice c y la estimación de probabilidad de concordancia (CPE).

4. RESULTADOS:

Subestudio sobre el papel pronóstico del RDW

Características de los pacientes

Un total de 264 pacientes, con diagnóstico de LH clásico tratados homogéneamente con ABVD con o sin RT, fueron analizados de manera retrospectiva desde el momento del diagnóstico, entre los años 1990-2018, en HUSE (N=165) y HUSLL (N=99) de Palma de Mallorca. Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 37 años (14-83 años), 52% de los pacientes tuvieron un estadio avanzado, 16% masa voluminosa, 28% ECOG PS>1 y 19% IPS>3. Todos los factores pronósticos del IPS se muestran también en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes.

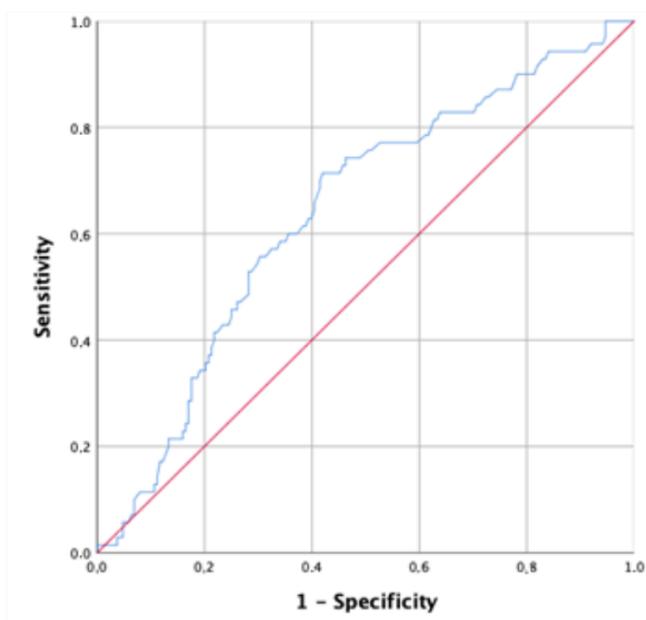
Characteristics	N (%)	Missing Data
Median age (range)	37 (14-83)	0 (0%)
Age ≥ 45:	87 (32%)	0 (0%)
Age > 60:	34 (13%)	0 (0%)
Sex: M/F	156 (59%)/108 (41%)	0 (0%)
Diagnosis:		
- NS	183 (69%)	
- MC	45 (17%)	
- LR	13 (5%)	10 (4%)
- LD	7 (3%)	
- Other	6 (2%)	
- Unknown	10 (4%)	
Ann Arbor Stage:		
- I-II	126 (48%)	0 (0%)
- III-IV	138 (52%)	
B-symptoms:	115 (44%)	0 (0%)
Bulky disease:	42 (16%)	1 (0%)
ECOG PS:		
- 0-1	190 (72%)	0 (0%)
- >1	74 (28%)	
ESR:		
- Normal	99 (40%)	18 (7%)
- High	147 (60%)	
Albumin:		
- 40 or more	117 (49%)	27 (10%)
- <40	120 (51%)	
Leucocytes ≥ 15,000/μL	35 (13%)	0 (0%)
Lymphocytes < 600/μL or < 8% of total leucocytes	45 (17%)	0 (0%)
Hb < 10.5 g/dL	61 (23%)	1 (0%)
Median RDW (range)	13.9 (10.6-23.9)	6 (2%)
GHSG > 0:	202 (79%)	10 (4%)
EORTC > 0:	186 (73%)	10 (4%)
IPS:		
- 0-3	214 (81%)	1 (0%)
- >3	49 (19%)	

NS: nodular sclerosing; MC: mixed cellularity; LR: lymphocyte rich; LD: lymphocyte depleted; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ESR: erythrocyte sedimentation rate; Hb: hemoglobin; RDW: red blood cell distribution width; GHSG: German Hodgkin Study Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; IPS: international prognostic score.

Análisis del valor pronóstico de RDW

Tal y como se muestra en la Tabla 1, la mediana de RDW en la cohorte de pacientes fue de 13,9 (rango de 10,6-23,9). Para evaluar la habilidad de RDW para predecir peores resultados, hemos considerado el evento progresión o muerte por cualquier causa. Como los valores normales han cambiado con el tiempo y varían según el centro, se han estandarizado los valores como la ratio con respecto al valor normal más alto en cada centro y momento (sRDW). Usando las curvas de ROC para hacer el análisis, hemos obtenido un punto de corte óptimo de 0.95 para el sRDW con un área bajo la curva de 0.64 (CI95%: 0,57-0,71) (P=0,001) (Figura 1).

Figura 1. Análisis de ROC sobre el papel pronóstico de RDW en evento progresión o muerte por cualquier causa.



RDW y los principales factores pronósticos en LH

De manera adicional, hemos estudiado la relación entre RDW y los principales factores pronósticos en LH. Encontramos que pacientes con sRDW >0.95 tuvieron una edad significativamente mayor, con estadios más avanzados, una mayor incidencia de síntomas B, un peor ECOG PS, y peores factores

pronósticos adversos tales como VSG elevada, hipoalbuminemia, linfopenia y anemia en el momento del diagnóstico. El análisis multivariante mostró que un $sRDW > 0,95$ se asoció de manera independiente a pacientes con anemia ($Hb < 10,5$) (RR 5,9; CI95%: 2-16,9; $P=0,001$), síntomas B (RR 2,5; CI95%: 1,3-4,9; $P=0,007$) e hipoalbuminemia (RR 2,2; CI95%: 1,1-4,4; $P=0,019$) (Tabla 2).

Análisis de supervivencia y respuesta

Con el tratamiento estándar de primera línea, el 88% de los pacientes alcanzó respuesta completa (RC), un 4% respuesta parcial (RP), y un 8% enfermedad estable/progresión de enfermedad (EE/PE). Con una mediana de seguimiento de 81 meses (rango 11-352), la SLP fue de 74% (CI95%: 72-77) y la SG de 86% (CI95%: 84-88) a los 6 años.

La Tabla 3 muestra el análisis de supervivencia multivariante y univariante en los cuales se han incluido todas las variables significativas del univariante y el sexo como potencial factor de confusión. De manera resumida, la SLE fue significativamente influenciada por la edad, el estadio AA, la presencia de síntomas B, el ECOG PS, el IPS y todos sus factores pronósticos a excepción del sexo. Entre los biomarcadores inflamatorios alternativos testados: RDW (Figura 2), VSG y PcR se relacionaron también con la SLE. Sin embargo, solamente $edad \geq 45$ años, $sRDW > 0,95$, y la presencia de linfopenia se asociaron de forma independiente a una peor SLE. Las RC tendieron a ser más frecuentes en pacientes con $sRDW \leq 0,95$: 92% vs 84% ($P=0,051$).

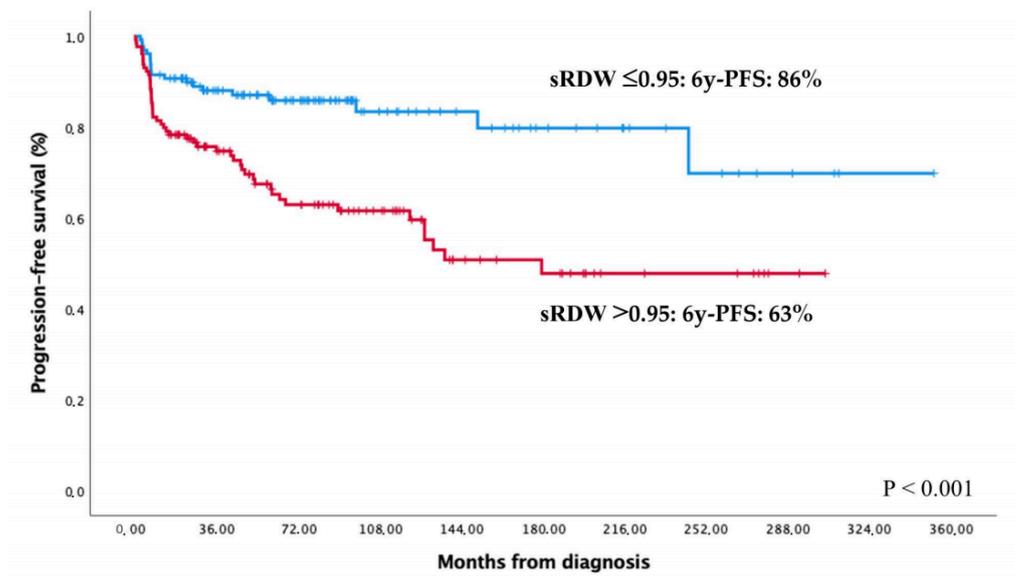
En lo que respecta a la SG, el análisis univariante mostró la influencia significativa de la edad, el ECOG PS, el IPS, y todos sus factores pronósticos, excluyendo sexo y leucocitos.

Tabla 2. Análisis de la relación de RDW y los principales factores pronósticos en LH.

Characteristics	sRDW 0–0.95	sRDW > 0.95	P
Median age (range)	33 (14–83)	40 (15–83)	0.014
Sex: M/F	70 (54%)/59 (46%)	82 (64%)/47 (36%)	0.16
Ann Arbor Stage III–IV	42 (33%)	93 (72%)	<0.001
B-symptoms:	30 (23%)	83 (64%)	<0.001
Bulky disease:	19 (15%)	21 (16%)	0.86
ECOG PS > 1	24 (19%)	49 (38%)	0.001
Elevated ESR:	45 (39%)	100 (80%)	<0.001
Albumin < 40:	33 (29%)	86 (72%)	<0.001
Leucocytes ≥ 15,000/μL	12 (9%)	22 (17%)	0.097
Lymphocytes < 600/μL or < 8% of total leucocytes	7 (5%)	37 (29%)	<0.001
Hb < 10.5 g/dL	6 (5%)	55 (43%)	<0.001
IPS > 3	1 (1%)	47 (37%)	<0.001

sRDW: standardized red blood cell distribution width; M/F: male/female; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ESR: erythrocyte sedimentation rate; Hb: hemoglobin; IPS: international prognostic score.

Figura 2. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global según sRDW.



Con respecto a los biomarcadores inflamatorios alternativos, solamente la PcR y el sRDW influenciaron significativamente la SG. El análisis multivariante encontró los mismos tres factores pronósticos (edad \geq 45 años, sRDW $>$ 0,95 y linfopenia) asociados independientemente con una peor SG, juntamente con sexo masculino, que fue incluido en el análisis como una potencial variable de confusión (Tabla 3).

Además, la incidencia a largo plazo de segundas neoplasias fue significativamente mayor en los pacientes con sRDW $>$ 0.95 con respecto a los que tuvieron un sRDW \leq 0.95: 15 (12%) vs 4 (3%) (P=0,0015), respectivamente. De manera particular la incidencia de cáncer de pulmón fue mayor (5% vs 1%) en pacientes con sRDW $>$ 0.95 (Tabla 4). Desafortunadamente la baja incidencia de segundas neoplasias no nos permite obtener conclusiones definitivas en cuanto al rol específico del sRDW o de otros factores en cuanto a la incidencia de cada tipo de neoplasia. De manera anecdótica, los tres pacientes con segundas neoplasias de cabeza y cuello, todos fueron tratados previamente con radioterapia (2 con sRDW \leq 0.95).

Usando regresión logística binaria, hemos estudiado los factores pronósticos relacionados con la incidencia de las segundas neoplasias. En el análisis univariante observamos un mayor riesgo de segundas neoplasias en pacientes más mayores (P=0,003), con hb $<$ 10.5 gr/dl (P=0,013) y sRDW $>$ 0.95 (P=0,014), pero no con administración de radioterapia (P=0,15). Sin embargo, hemos realizado un análisis multivariante incluyendo todos los factores pronósticos significativos del análisis univariante, así como la RT como potencial factor de confusión, y solamente encontramos que una mayor edad (RR: 1,03; P=0,018), un sRDW $>$ 0.95 (RR: 3,84; P=0,047) y la administración de RT (RR: 3,81; P=0,014) estuvieron relacionados de manera independiente con una mayor incidencia de segundas neoplasias.

Tabla 3. Análisis de supervivencia univariante y multivariante para SLP y SG.

Univariate Analysis				
Factor	6-year EFS (95% CI)	p	6-year OS (95% CI)	P
Age:				
- 14-44	80% (74-86)	0.005	93% (90-97)	<0.001
- ≥45	63% (51-74)		70% (59-81)	
Age:				
- 14-60	78% (72-83)	0.002	90% (86-94)	<0.001
- >60	46% (46-11)		54% (32-76)	
Sex:				
- Male	75% (68-82)	0.33	85% (79-91)	0.1
- Female	74% (65-83)		87% (80-95)	
Ann Arbor stage:				
- I-II	83% (76-90)	0.002	91% (85-96)	0.1
- III-IV	67% (58-75)		81% (74-89)	
B symptoms:				
- No	82% (75-88)	0.001	89% (83-94)	0.031
- Yes	65% (55-75)		82% (74-90)	
ECOG PS:				
- 0-1	78% (72-84)	0.002	88% (83-92)	0.007
- 2-4	65% (51-79)		76% (62-90)	
IPS: (All stages)				
- 0-3	78% (72-84)	0.002	88% (83-92)	0.008
- >3	58% (43-74)		77% (64-91)	
IPS: (Advanced HL)				
- 0-3	68% (58-79)	0.26	83% (74-92)	0.072
- >3	62% (47-78)		77% (63-92)	
ESR:				
- Normal	82% (75-90)	0.003	90% (84-96)	0.079
- High	68% (60-77)		83% (76-90)	
CRP:				
- Normal	89% (79-99)	0.005	95% (87-100)	0.047
- High	68% (60-77)		83% (76-90)	
sRDW:				
- ≤0.95	86% (80-92)	<0.001	94% (90-98)	0.001
- >0.95	63% (54-72)		78% (70-86)	
B2M:				
- Normal	80% (73-87)	0.003	94% (90-98)	<0.001
- High	63% (52-75)		74% (63-84)	
Albumin:				
- ≥40	84% (77-91)	0.001	93% (87-98)	0.02
- <40	66% (57-76)		83% (76-91)	
Leucocytes:				
- <15000	77% (71-83)	0.006	87% (82-92)	0.13
- ≥15000	58% (41-75)		80% (66-93)	
Lymphocytes:				
- >600/8%	80% (74-85)	<0.001	89% (88-95)	<0.001
- <600/8%	48% (32-65)		68% (52-85)	
Hb:				
- ≥10.5	81% (75-87)	<0.001	88% (83-93)	0.044
- <10.5	51% (37-66)		79% (68-91)	
Multivariate Analysis				
Factor	PFS		OS	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	P
Lymphocytes < 600/8%	2.2 (1.3-4)	0.006	2.7 (1.2-5.7)	0.013
RDW > 0.95	2.3 (1.2-4.3)	0.007	3 (1.1-8.1)	0.027
Age ≥ 45	1.8 (1.1-3)	0.022	5.7 (2.6-12.5)	<0.001
Male sex	—	—	2.5 (1-6.1)	0.049

EFS: event-free survival; OS: overall survival; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPS: international prognostic score; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C reactive protein; sRDW: standardized red blood cell distribution width; B2M: B2microglobulin; Hb: hemoglobin.

Tabla 4. Incidencia de segundas neoplasias y RDW.

	sRDW \leq 0.95	sRDW $>$ 0.95	<i>p</i>
Second malignancies	4 (3.1%)	15 (11.6%)	0.015
Lung cancer	1 (0.8%)	7 (5.4%)	
Head and neck	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0.02
Other	1 (0.8%)	7 (5.4%)	

sRDW: standardized red blood cell distribution width.

Subestudio de Rasgos de personalidad en LH

Características de los pacientes

Se incluyeron 95 pacientes diagnosticados de LH y tratados entre enero 2007 y diciembre de 2017. Las características sociodemográficas de los pacientes están resumidas en las Tablas 5 y 6. De manera resumida, la mediana de edad fue de 37 años y la mayoría de los pacientes tuvieron un estadio localizado (59%). El 59% de los pacientes con estadio localizado y el 24% con estadio avanzado tuvieron índices pronósticos de alto riesgo, GSHG \geq 1 o IPS $>$ 3, respectivamente. La mayoría de los pacientes recibieron ABVD (94%) como tratamiento de primera línea, y un 85% obtuvieron una RC. Con una mediana de seguimiento de 72 meses, la SLE a los 6 años fue del 79% (Tabla 5).

En cuanto a las características sociodemográficas, la mayoría de los pacientes estaban solteros (48%), tuvieron un alto nivel educativo, negaron consumo de drogas/sustancias adictivas (55%), tuvieron antecedentes de estresores vitales moderados o intensos (66%), incluyendo pérdida de trabajo, muerte de familiares o amigos, y problemas sentimentales.

Rasgos de personalidad generales

Primeramente, se calculó la media de la puntuación de cada rasgo de personalidad para la muestra, para establecer el perfil de personalidad. Después, estas medias fueron comparadas con las medias de la población

general de referencia. Tal y como se muestra en la Tabla 7, excepto para apertura, todos los rasgos mostraron diferencias estadísticamente significativas. Para ilustrar el perfil, el significado de los índices fue transformado en índices T ($M=50$, $SD=10$) para ser fácilmente comparable el perfil de los pacientes con LH con los valores de la muestra de referencia (Figura 3).

Comparando los índices NEO-FFI obtenidos en nuestra muestra con la escala de la población general española (305), el neuroticismo está cercano al percentil 75, la extraversión se encuentra en el percentil 35, la apertura en el percentil 50, la amabilidad en el percentil 40 y la responsabilidad en el percentil 20 (ver Figura 3). Aunque los 4 rasgos (neuroticismo, extraversión, amabilidad y responsabilidad) fueron significativamente diferentes en comparación con la población general, las principales diferencias se observaron en neuroticismo y responsabilidad.

Rasgos de personalidad desadaptativos

La Tabla 7 muestra la media de los índices para cada rasgo. Se realizó un contraste no paramétrico para comparar la mediana de las muestras con su referencia, debido a que solamente la afectividad negativa se ajustó a la normalidad (Kolmogorov-Smirnov (K-S) = 180). Afectividad negativa, desapego, y psicoticismo puntuaron más alto que sus índices de referencia. En este caso, las principales diferencias se observaron en afectividad negativa y el psicoticismo, los cuales fueron mayores en los pacientes con LH.

Tabla 5. Características de los pacientes.

Clinical Characteristics	n (%)
Median age (range) (years)	37 (14–76)
Age > 45 years	35 (37%)
Age > 60 years	12 (13%)
Sex (Male/Female)	49 (52%)/46 (48%)
Medical center:	
- HUSE	60 (63%)
- HSLL	20 (21%)
- HMAR	15 (16%)
AA stage:	
- Early	55 (59%)
- Advanced	38 (41%)
B-symptoms:	33 (36%)
Bulky disease:	20 (22%)
ECOG PS >1:	7 (8%)
GHSG ≥ 1 (Early HL):	23 (59%)
IPS > 3 (Advanced HL):	8 (24%)
Frontline Chemotherapy:	
- ABVD	89 (94%)
- BV-ABD	2 (2%)
- MOPP	1 (1%)
- Other	2 (2%)
Radiotherapy:	29 (31%)
Response:	
- CR	81 (85%)
- PR	5 (5%)
- SD/PD	9 (9%)
Median follow-up (range) (months)	72 (5–415)
6 years-EFS (95%CI)	79% (74–84)
Progression	17 (18%)
Exitus	1 (10%)

HUSE: University Hospital Son Espases; HSLL: Hospital Son Llatzer; HMAR: Hospital del Mar Barcelona; AA: Ann Arbor; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ABVD: adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine; BV-ABD: brentuximab vedotin, adriamycin, vinblastine and dacarbazine; MOPP: mechlorethamine, vincristine, procarbazine, and prednisone; CR: complete response; PR: partial response; SD/PD: stable disease/progression disease; EFS: event-free survival.

Tabla 6. Características sociodemográficas.

	<i>n</i> (%)
Civil Status	
Single	46 (48.4)
Married	38 (40)
Separated/Divorced	8 (8.4)
Widowed	3 (3.2)
Educational level	
Uneducated	2 (2.1)
Primary	18 (18.9)
Secondary	31 (32.6)
High School	42 (44.2)
Substance abuse	
No habits of abuse	52 (54.7)
Tobacco	13 (13.7)
Alcohol	7 (7.4)
Cannabis	5 (5.3)
Several substances	18 (18.9)
Vital stressor	
No vital stressor	28 (29.5)
Mild	3 (3.2)
Moderate	10 (10.5)
Intense	53 (55.8)

Figura 3. Perfil de rasgos de personalidad generales en LH y la muestra de referencia, en percentiles. Niveles de significancia: *:<0.05;*:<0.001.**

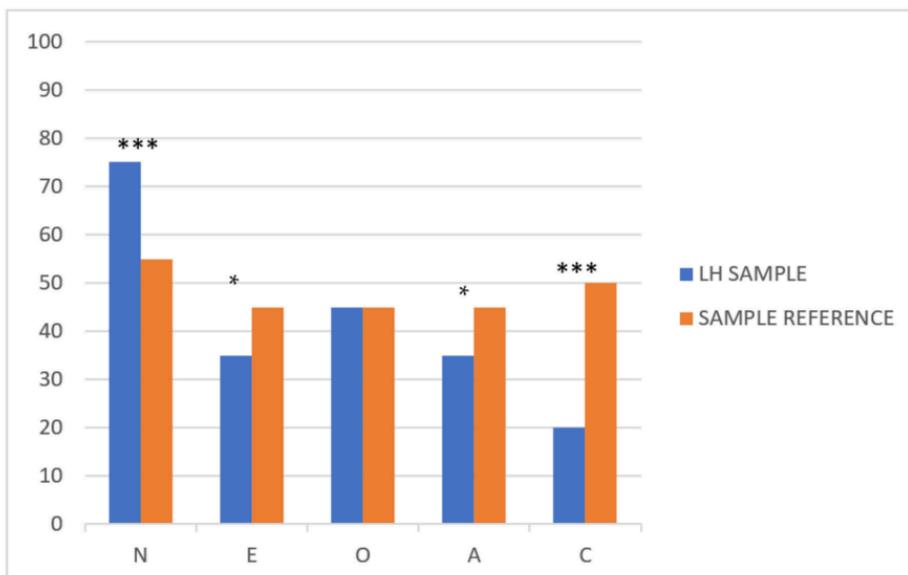


Tabla 7. Puntuaciones para los rasgos de personalidad desadaptativos.

PID-5-BF	α	Reference Population *			HL Sample			Z **
		M	SD	Med	M	SD	Med	<i>p</i>
Negative affectivity	0.720	0.940	0.431	0.906	1.384	0.704	1.40	0.000
Detachment	0.710	0.626	0.432	0.562	0.758	0.620	0.70	0.006
Psychoticism	0.681	0.392	0.407	0.250	0.821	0.608	0.80	0.000
Antagonism	0.603	0.497	0.419	0.400	0.302	0.372	0.20	0.002
Disinhibition	0.752	0.742	0.465	0.687	0.780	0.638	0.60	0.224

PID-5-BF: Personality Inventory for DSM-5 Brief Form; HL: Hodgkin lymphoma * Ruiz et al. (2019), [15]

** Wilcoxon signed rank test for one sample. Bold: statistically significant *p*-value.

Prevalencia de trastornos mentales y otras alteraciones psicológicas relacionadas

En nuestro estudio, 39 de los pacientes (41%) fueron diagnosticados de algún trastorno mental, previamente al diagnóstico de LH. Los trastornos del estado de ánimo y ansiedad fueron los diagnósticos más frecuentes en nuestra muestra (n=33; 35%). En cuanto al suicidio, 6 pacientes (6%) realizaron intentos de suicidio en algún momento de sus vidas, y 14 pacientes (15%) tuvieron pensamientos suicidas. En general, 35 pacientes (37%) han necesitado terapia psicofarmacológica durante sus vidas, y 41 pacientes (43%) han precisado ayuda psicológica. Estos resultados se presentan en la Tabla 8 y se comparan con los datos de la población general.

Tabla 8. Prevalencia de trastornos mentales en nuestra serie en comparación con los datos de la población general.

	Current Series			Other Series		
	Global	Male	Female	Global	Male	Female
Mental disorders (%)	39 (41%)	18 (37%)	21 (46%)	15.4% [24]	9.7% [24].	20.2% [24].
Mood disorders:	33 (35%)	8 (16%)	19 (41%)	6.7% [25]	4.3% [25]	9.1% [25]
- Anxiety	26 (28%)	7 (14%)	12 (26%)	6.7% [26]	4% [27]	9% [27]
- Depression	20 (21%)					
Suicidal ideation	14 (15%)	6 (12%)	8 (17%)	4% [28]	-	-
Suicidal attempts	6 (6%)	4 (8%)	2 (4%)	1.48% [29]	-	-

-: not available.

Análisis exploratorio de la relación entre los rasgos de personalidad y las características clínicas de los pacientes con LH y potenciales biomarcadores.

Debido a que neuroticismo y responsabilidad son los dos rasgos de personalidad con mayores diferencias significativas entre la población general y los pacientes con LH, hemos estudiado la relación entre los parámetros clínicos estándar, potenciales biomarcadores en LH, y estos rasgos de personalidad. Los hallazgos más relevantes se obtuvieron con el neuroticismo. Tasas de neuroticismo mayores se relacionaron de manera significativa con el sexo femenino, la historia previa de patología mental, la necesidad en algún momento de ayuda por parte de profesionales de salud mental o la realización de un intento autolítico. En cuanto a los potenciales biomarcadores, se han encontrado mayores tasas de neuroticismo asociadas a niveles elevados de VSG y RDW. Además, un 26% de los pacientes con LH con niveles elevados de VSG, mostraron tasas de neuroticismo muy elevadas (>27) en comparación con solamente un 9% valores de aquellos con valores de VSG normales ($P=0,046$). De manera similar, pacientes con niveles elevados de RDW tuvieron más casos con tasas de neuroticismo muy elevadas comparado con pacientes con valores de RDW normales (29% vs 7%; $P=0,023$). Los niveles elevados de PcR mostraron una tendencia a asociarse también con una mayor proporción de pacientes con altos niveles de neuroticismo: 23% vs 9% en el caso de valores normales de PcR. En cuanto a responsabilidad, no se encontraron relaciones significativas con ninguna característica clínica o biomarcador. Sin embargo, observamos una tendencia a un mayor número de pacientes con muy baja responsabilidad en pacientes jóvenes (<45 años), con $IPS>3$, y con presencia de síntomas B (Tabla 9).

No existió relación entre la respuesta a la primera línea de tratamiento o SLE y neuroticismo o responsabilidad. Sin embargo, hemos observado una tendencia no significativa a una peor SLE a los 6 años con tasas de neuroticismo muy elevadas (65%) versus 81% en pacientes con bajas tasas de neuroticismo ($P=0,46$).

Tabla 9. Rasgos de personalidad y características clínicas/biomarcadores en LH.

Characteristics/Biomarkers	High Neuroticism (>27). n (%)	p	Very Low Conscientiousness (<26). n (%)	p
Age:				
- <45	13 (23%)	0.42	13 (22%)	0.12
- ≥45	5 (15%)		3 (9%)	
Sex:				
- Male	4 (9%)	0.009	7 (15%)	0.52
- Female	14 (32%)		9 (20%)	
AA stage:				
- I-II	10 (19%)	1	10 (19%)	0.58
- III-IV	7 (20%)		5 (14%)	
B-symptoms:				
- Yes	7 (22%)	0.58	8 (26%)	0.12
- No	9 (17%)		7 (13%)	
Bulky mass:				
- Yes	6 (30%)	0.15	3 (15%)	0.7
- No	10 (16%)		12 (19%)	
IPS:				
- 0-3	8 (14%)	0.23	7 (13%)	0.16
- >3	3 (30%)		3 (30%)	
ESR:				
- Normal	3 (9%)	0.046	6 (17%)	0.96
- High	11 (26%)		7 (17%)	
RCP:				
- Normal	2 (9%)	0.2	5 (23%)	0.37
- High	10 (23%)		6 (14%)	
RDW:				
- Normal	2 (7%)	0.023	4 (13%)	0.29
- High	9 (29%)		7 (23%)	

AA: Ann Arbor; IPS: international prognostic score; ESR: erythrocyte sedimentation rate; RCP: reactive C-protein; RDW: red blood cell distribution width.

Subestudio del papel de la PET/TC en el estadiaje del LH

Características de los pacientes

Un total de 101 pacientes con diagnóstico de LH clásico homogéneamente tratado con ABVD con o sin radioterapia, fueron analizados de manera retrospectiva desde el momento del diagnóstico, en HUSE (N=61) y HUSLL (N=40) en Palma de Mallorca, entre agosto de 2011 y noviembre de 2018. Sus principales características se muestran en la Tabla 10.

De manera resumida, la mediana de edad fue de 37 años (14-83), un 53% de los pacientes tuvieron estadio avanzado al diagnóstico y un 10% enfermedad voluminosa. El tratamiento se administró de la siguiente manera: 83% de los pacientes sin factores de riesgo (EORTC o GSHG <1) fueron tratados con de 2 a 4 ciclos de ABVD, con RT en un 48%. Un 71% de los estadios localizados

con factores de riesgo (EORTC o GSHG >1) y un 94% de los pacientes con estadio avanzado, fueron tratados con 6 ciclos de ABVD. Todos los estadios localizados con factores de riesgo que recibieron de 2 a 4 ciclos de ABVD fueron consolidados con RT, así como un 7% de los estadios avanzados.

Tabla 10. Características de los pacientes.

Median age (range)	37 (14-83)
Age > 45:	32 (31%)
Age > 60:	17 (17%)
Gender: M/F	61 (60%) / 40 (40%)
Ann Arbor stage:	
- I-II	47 (46%)
- III-IV	54 (53%)
B symptoms:	42 (42%)
Bulky:	10 (10%)
ECOG PS:	
- 0-1	63 (62%)
- >1	38 (38%)
Albumin < 4 g/dL	49 (50%)
Hb < 10.5 g/dL	49 (50%)
Leucocytes ≥ 15000 /microL	12 (12%)
Lymphopenia < 600 /microL or <8%	16 (16%)
GSHG>0:	78 (77%)
EORTC>0:	72 (71%)
IPS:	
- 0-3	82 (81%)
- >3	19 (19%)
Radiotherapy:	22 (22%)
Median baseline MTV (range)	95.4 (3.1-912.7)
Median baseline TLG (range)	528.5 (7.4-5167.6)
Median baselina SUVmax (range)	11.9 (1.7-23.5)

M: male; F: female; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Hb: hemoglobin; GSHG: German Hodgkin Study Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; IPS: International prognostic score; MTV: metabolic tumor volume; TLG: total lesion glycolysis; SUVmax: maximum standardized uptake value.

Respuesta al tratamiento y supervivencia

La mayoría de los pacientes obtuvieron RC tras el tratamiento de inducción con ABVD (N=85; 84%) y 3 RP (3%) para una tasa de respuesta general del 87%. Solamente 10 (10%) fallaron a la terapia de primera línea y 3 pacientes (3%) murieron por toxicidad antes de realizar la primera evaluación de respuesta. Con una media de 45 meses (11-90), la SLP y la SG a los 4 años fueron del 78% (CI95%:69-87) y del 92% (CI95%:86-98), respectivamente. La Tabla 11 muestra el análisis univariante de la influencia de los principales factores pronósticos estándar en cuando a supervivencia.

Tabla 11. Análisis de supervivencia según las variables pronósticas estándar en LH.

	4y-PFS (95%CI)	<i>p</i>	4y-OS	<i>p</i>
Age:		0.063		<0.001
0–44 years	82% (77–87)		100% (NA)	
>44 year	67% (58–79)		74% (65–83)	
Age:		0.06		<0.001
0–60 years	82% (77–86)		97% (94–99)	
>60 years	47% (26–68)		67% (54–80)	
Sex:		0.98		0.52
Male	79% (73–84)		91% (87–95)	
Female	76% (68–84)		94% (90–98)	
AA stage:		0.66		0.39
I–II	82% (76–88)		96% (93–99)	
III–IV	73% (66–80)		88% (83–93)	
B-symptoms:		0.27		0.81
Yes	69% (60–79)		93% (87–98)	
No	82% (77–87)		91% (87–95)	
Bulky:		0.45		0.91
Yes	70% (55–84)		86% (72–99)	
No	78% (73–83)		93% (90–96)	
ECOG PS:		0.54		0.76
0–1	79% (73–85)		91% (88–95)	
>1	79% (72–85)		95% (91–98)	
Albumin:		0.18		0.019
<4	73% (66–80)		83% (77–89)	
≥4	80% (74–87)		100% (NA)	
Hb:		0.79		0.2
<10.5 g/dL	71% (54–88)		100% (NA)	
≥10.5 g/dL	78% (73–83)		90% (87–94)	
Leucocytes:		0.32		0.46
≥15,000/microL	75% (62–87)		91% (82–100)	
<15,000/microL	78% (73–83)		92% (89–95)	
Lymphocytes:		0.2		0.43
<600/microL and <8%	69% (57–80)		93% (86–100)	
>600/microL or <8%	80% (75–85)		92% (88–95)	
IPS (whole series):		0.18		0.6
0–3	80% (75–85)		91% (88–95)	
>3	66% (51–80)		94% (88–100)	
IPS (III–IV AA stages):		0.81		0.61
0–3	75% (67–83)		86% (79–93)	
>3	66% (49–82)		93% (87–100)	
ESR (I–II AA stages):		0.015		0.57
Normal	91% (85–97)		100% (NA)	
Elevated	70% (60–80)		90% (83–97)	
Number of nodal sites (I–II AA stages):		0.018		0.49
0–2	95% (90–100)		95% (87–100)	
3 or more	67% (53–80)		92% (88–100)	
Number of nodal sites (I–II AA stages):		0.51		0.41
0–3	86% (79–92)		96% (93–100)	
4 or more	67% (39–94)		67% (39–94)	

AA stage, Ann Arbor stage; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Hb, hemoglobin; IPS, International prognostic score; ESR, erythrocyte sedimentation rate; PFS, progression-free survival; 95%CI, 95% confidence interval; OS, overall survival; NA, not available.

Análisis de los parámetros de FDG PET/TC al diagnóstico

Los puntos de corte óptimos obtenidos para VMT, GTT y SUVmax fueron 32,5 (mL), 167,8 y 10,4 respectivamente. Se estudió la relación entre los principales factores pronósticos en LH y los parámetros métricos de la FDG PET/TC. Niveles elevados de VMT y GTT se asociaron a una mayor incidencia de estadios AA avanzados, pero también con la presencia de síntomas B, hipoalbuminemia, linfopenia y un mayor IPS. El SUVmax se relacionó de manera significativa con el estadio AA y la hipoalbuminemia (Tabla 12).

Considerando la evaluación de la carga tumoral, la Tabla 13 muestra el impacto en la supervivencia del estadio AA y las nuevas variables de la PET/TC. En el análisis de supervivencia univariante, la SLP fue influenciada de manera significativa por VMT ($P=0,007$) y GTT ($P=0,003$), pero no con el estadio AA (Tabla 13; Figura 4). La Figura 5 muestra el impacto del índice pronóstico estándar GHSG, así como de las métricas de la PET/TC, en los estadios I-II de LH.

Tabla 12. Relación entre las variables de la FDG PET/TC y los principales factores pronósticos en LH.

	All patients	VMT			Glycolysis			SUVmax		
	N=101	Low	High	P	Low	High	P	Low	High	P
Median age (range)	37 (14-83)	33 (15-83)	37 (14-82)	0.66	30 (14-83)	39 (15-82)	0.31	36 (14-83)	37 (15-82)	0.96
Age > 45:	32 (31%)	8 (35%)	24 (31%)	0.8	7 (27%)	25 (33%)	0.63	12 (32%)	20 (32%)	1
Age > 60:	17 (17%)	3 (13%)	14 (18%)	0.81	3 (11%)	14 (19%)	0.59	6 (16%)	11 (17%)	1
Gender: M/F	61 (60%) / 40 (40%)	11 (48%) / 12 (52%)	50 (64%) / 28 (36%)	0.22	14 (54%) / 12 (46%)	47 (63%) / 28 (37%)	0.49	21 (55%) / 17 (45%)	40 (63%) / 23 (56%)	0.53
AA stage:				0.001			<0.001			0.013
- I-II	47 (46%)	18(78%)	29 (37%)		21 (81%)	26 (35%)		24 (63%)	23 (36%)	
- III-IV	54 (53%)	5 (22%)	49 (63%)		5 (19%)	49 (65%)		14 (37%)	40 (63%)	
B symptoms:	42 (42%)	3 (13%)	39 (50%)	0.002	4 (15%)	38 (51%)	0.002	11 (29%)	31 (49%)	0.061
Bulky:	10 (10%)	1 (4%)	9 (11%)	0.54	0 (0%)	10 (13%)	0.11	3 (8%)	7 (11%)	0.86
ECOG PS >1	38 (38%)	6 (26%)	32 (41%)	0.23	6 (23%)	32 (43%)	0.1	12 (32%)	26 (41%)	0.4
Albumin < 4 g/dL	49 (50%)	3 (14%)	46 (61%)	<0.001	3 (13%)	46 (62%)	<0.001	10 (29%)	39 (62%)	0.003
Hb < 10.5 g/dL	49 (50%)	1 (4%)	17 (22%)	0.11	1 (4%)	17 (23%)	0.062	5 (13%)	13 (21%)	0.43
Leucocytes ≥ 15000 /microL	12 (12%)	0 (0%)	12 (15%)	0.1	0 (0%)	12 (16%)	0.069	1 (3%)	11 (17%)	0.06
Lymphopenia < 600 /microL or <8%	16 (16%)	0 (0%)	16 (20%)	0.041	0 (0%)	16 (21%)	0.024	3 (8%)	13 (21%)	0.1
IPS:				0.02			0.011	5 (13%)	14 (22%)	0.3
- 0-3	82 (81%)	23 (100%)	59 (76%)		26 (100%)	56 (75%)				
- >3	19 (19%)	0 (0%)	19 (24%)		0 (0%)	19 (25%)				

M: male; F: female; AA stage: Ann Arbor stage; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Hb: hemoglobin; IPS: International prognostic score.

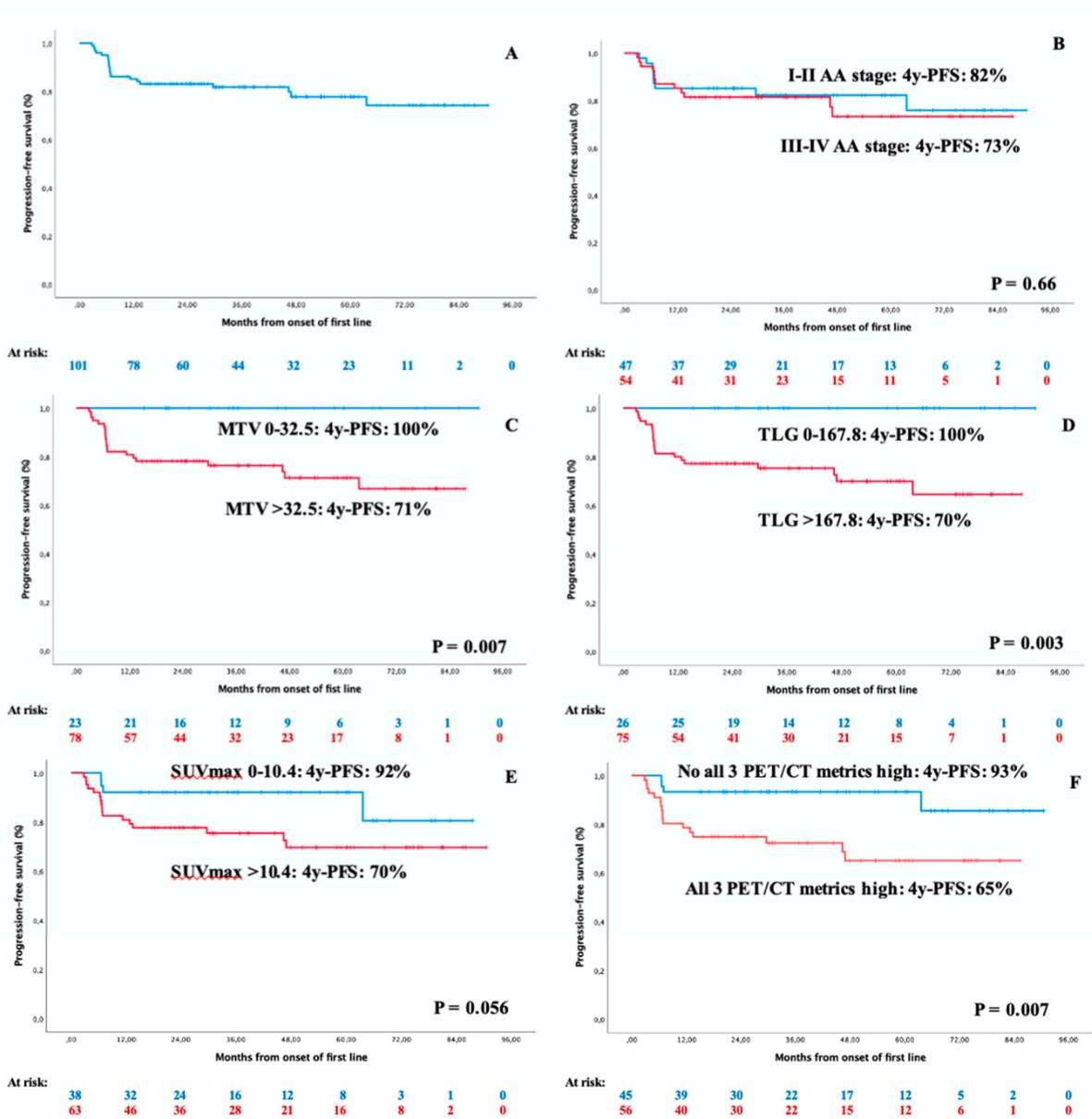
Tabla 13. SLP y SG según las variables de carga tumoral.

	N	4y-PFS	p	4y-OS	p
AA stage:			0.55		0.77
I	1	100% (NA)		100% (NA)	
II	46	82% (76–88)		96% (92–99)	
III	27	85% (78–92)		88% (82–95)	
IV	27	58% (45–72)		88% (79–96)	
AA stage:			0.18		0.97
I–III	74	83% (79–88)		93% (90–96)	
IV	27	58% (45–72)		88% (79–96)	
MTV:			0.007		0.11
0–32.5	23	100% (NA)		100% (NA)	
>32.5	78	71% (65–77)		89% (86–93)	
TLG:			0.003		0.07
0–167.8	26	100% (NA)		100% (NA)	
>167.8	75	70% (64–76)		89% (85–93)	
SUVmax:			0.056		0.13
0–10.4	38	92% (88–96)		94% (89–100)	
>10.4	63	70% (63–76)		90% (86–94)	
PET/CT parameters:			0.008		0.090
0–1	26	100% (NA)		100% (NA)	
2	19	84% (76–93)		90% (80–99)	
3	56	65% (58–72)		88% (84–93)	
PET/CT parameters:			0.007		0.035
0–2	45	93% (90–97)		96% (92–100)	
3	56	65% (58–72)		88% (84–93)	

PFS, progression-free survival; OS, overall survival; AA stage, Ann Arbor stage; MTV, metabolic tumor volume; TLG, total lesion glycolysis; SUVmax, maximum standardized uptake value; PET/CT, positron emission tomography/computed tomography; NA, not available.

Tal y como se muestra en la Tabla 13, a diferencia del estadiaje AA, estos tres parámetros de la FDG PET/TC evalúan de mejor manera el riesgo del paciente, siendo capaces de diferenciar dos grupos de riesgo con 93% y 65% de SLP a los 4 años (Figura 4) juntamente con 96% y 88% de SG a los 4 años, respectivamente. Usando CPE, hemos analizado la capacidad discriminativa del riesgo que proporciona cada una de las variables de carga tumoral: estadio AA (0,56), VMT (0,68), GTT (0,69), SUVmax (0,61), y la combinación de los tres parámetros de la PET/TC (0,72). Usando el índice C encontramos una mejoría estadísticamente significativa en la evaluación del riesgo por parte tanto de GTT (P=0,032) como de los tres parámetros de la PET/TC (P=0,035), en comparación con el estadio AA.

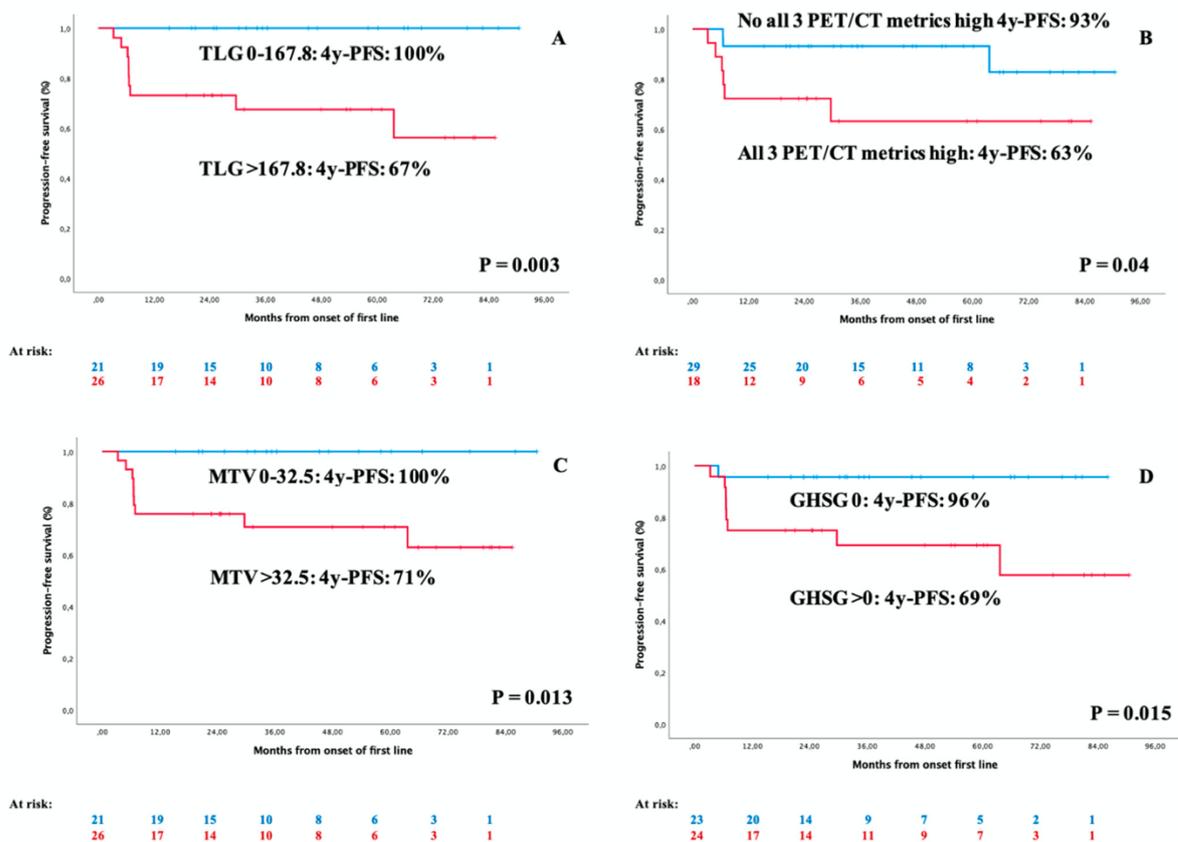
Figura 4. Impacto en SLP de los estándares y de la PET/TC de evaluación de carga tumoral. A: SLP de todas las series; B: SLP según estadiaje AA; C: SLP según VMT; D: SLP según GTT; E: SLP según SUVmax; F: SLP según la combinación de las tres métricas de la PET/TC.



Hemos explorado la sensibilidad y especificidad para predecir el fallo a la primera línea de tratamiento (evento progresión o muerte por cualquier causa). La sensibilidad fue del 100%, 100%, 81%, 57% y 26% para VMT, GTT, SUVmax, estadio AA y PET/TC intermedio, respectivamente. La especificidad

fue del 29%, 32%, 42%, 47% y 93%, respectivamente. El valor predictivo positivo fue del 27%, 28%, 27%, 22% y 50%, respectivamente. El valor predictivo negativo fue del 100%, 100%, 89%, 81% y 83%, respectivamente. En otras palabras, los parámetros FDG PET/TC fueron capaces de identificar en el momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes que fallarían o no al tratamiento estándar con ABVD (Figura 4), y de mejor manera que el estadio AA o la PET/TC intermedia. Sin embargo, la PET/TC intermedia mostró una mayor especificidad.

Figura 5. Impacto en la SLP del índice pronóstico GHSG y de los parámetros relacionados con la carga tumoral de la PET/TC en los estadios I-II de AA. (A) SLP según la GTT; (B) SLP según las tres métricas de la PET/CT; (C) SLP según el VMT; (D) SLP según el índice pronóstico GHSG en el momento del diagnóstico.



5. DISCUSIÓN:

Subestudio sobre el papel pronóstico del RDW

En esta tesis presento lo que ha sido la primera publicación sobre el papel principal pronóstico de RDW en LH. Previamente presentamos parte de estos datos en el congreso de la Sociedad Americana de hematología (ASH)(306). En nuestro estudio, el parámetro RDW se ha correlacionado de forma muy importante con los principales factores pronósticos en LH, y un sRDW>0,95 ha demostrado ser un factor pronóstico adverso independiente para SLE y SG.

El RDW es un índice de medida automático de la heterogeneidad de los glóbulos rojos (157). Tradicionalmente, este parámetro se usaba para el diagnóstico diferencial de las anemias (307). En el cáncer, la anemia puede estar presente tanto debido a la inflamación como aparecer después del tratamiento (159). Otras condiciones fisiológicas tales como la edad, los niveles de eritropoyetina, el embarazo, la raza negra y el ejercicio intenso, pueden aumentar los valores de RDW (166).

Hace varios años, se reportó que los niveles elevados de RDW constituyen un factor pronóstico adverso relacionado con una mayor mortalidad en la población general y se asocian con patologías agudas y crónicas, entre las cuales la inflamación representa un factor crítico, incluyendo trastornos metabólicos, cardiovasculares y trombóticos (166). El RDW, en cáncer, refleja inflamación crónica y desnutrición (167). Ciertos estudios apoyan que las citoquinas juegan un papel fundamental en los niveles de RDW, cuya elevación se asocia a estadios avanzados y una mayor mortalidad. También ha sido relacionado con varios marcadores inflamatorios tales como la IL-6, la VSG, la Pcr, los sTNFa-RI y sTNFa-RII y el RsTf (168). Niveles elevados de citoquinas proinflamatorias conducen a una inapropiada producción de eritropoyetina, deterioro de la maduración de los eritrocitos, desnutrición (hipoalbuminemia) y aumenta los niveles de hepcidina y estrés oxidativo. Estos son diferentes mecanismos biológicos que conducen a niveles elevados de RDW (167).

Se ha descrito que el RDW confiere peor pronóstico en diferentes tipos de neoplasias hematológicas, incluyendo varios síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos. En los linfomas agresivos, como el LDCGB, niveles elevados de RDW al diagnóstico se asociaban con peor ECOG PS, síntomas B, y puntuaciones de IPI de peor pronóstico (162,308). También se ha descrito como factor pronóstico adverso independiente en LCM, y que el parámetro RDW mejora la estratificación pronóstica basada en el Índice Pronóstico Internacional de Linfoma del Manto (sMIPI)(161). En el linfoma T/NK nasal extraganglionar, niveles elevados de RDW en el momento del diagnóstico, se han asociado con una peor supervivencia en pacientes tratados con esquemas basados en RT (309).

En los síndromes linfoproliferativos indolentes, como el MM, el RDW en el momento del diagnóstico se ha descrito que predice la supervivencia y se correlaciona con la respuesta al tratamiento (160,162,310,311). Además, en la LLC, niveles elevados de RDW al diagnóstico se asociaron con factores pronósticos adversos tales como enfermedad avanzada (163). En la tricoleucemia, niveles elevados de RDW se han asociado con enfermedad activa tanto en el diagnóstico como después del tratamiento (312).

En lo que respecta a las neoplasias mieloides, se ha descrito un valor pronóstico del RDW en el momento del diagnóstico en LMC, como un biomarcador para estratificación de riesgo y con capacidad para predecir la respuesta al tratamiento (313). En SMD con menos de 5% de blastos, el RDW se ha reportado como un factor pronóstico independiente. Aproximadamente un 30% de los pacientes clasificados como Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado (IPSS-R) de bajo riesgo mostró una supervivencia similar a pacientes clasificados como IPSS-R de alto riesgo en caso de presentar RDW elevados (314,315).

La mayoría de las variables con influencia independiente sobre la SLP y la SG, detectan aspectos relacionados con el sistema inmune en el LH (sRDW>0,95, linfopenia o edad avanzada). El RDW está más relacionado con la inflamación

sistémica, mientras que la linfopenia puede asociarse más con disfunción inmune. La edad avanzada puede estar relacionada con ambas situaciones.

En nuestra serie, hemos objetivado una fuerte relación entre el RDW y la mayoría de los factores pronósticos en LH. El análisis multivariante mostró que niveles elevados de RDW estaban independientemente asociados con la presencia de anemia, niveles elevados de Pcr e hipoalbuminemia. Sin embargo, la característica más importante del RDW es que es un factor pronóstico fácilmente accesible y económico, que se puede obtener a través del hemograma en el momento del diagnóstico.

Es más, el RDW se asoció de manera independiente a SLP y SG. También hemos encontrado una relación con el desarrollo de segundas neoplasias a largo plazo, un factor pronóstico adverso crítico en una neoplasia con larga supervivencia como el LH. El RDW aumenta en pacientes con un elevado microambiente inflamatorio, más propensos a eventos adversos, una SLP más corta y una mayor incidencia de cáncer en general.

Algunas de las limitaciones presentes en nuestro estudio incluyen que se trata de un análisis retrospectivo realizado en dos centros diferentes durante casi 30 años. Sin embargo, hemos tratado de minimizar esas limitaciones usando una muestra de tamaño significativo (N=264) sin sesgos de selección, tratados de manera homogénea (ABVD) y estandarizando los valores de RDW.

Subestudio de Rasgos de personalidad en LH

Esta tesis y nuestro correspondiente artículo publicado constituyen la primera descripción sobre los rasgos de personalidad específicos en pacientes con LH. Hemos encontrado que los pacientes con LH tienen niveles significativamente más elevados de neuroticismo, menores niveles de responsabilidad, y una mayor prevalencia de enfermedad mental en comparación con la población general. Los perfiles de personalidad son relativamente consistentes y estables a lo largo de la vida (316), por lo que no es fácil evaluar el papel de estos rasgos psicológicos en este tipo particular de linfoma. Sin embargo, su

consistencia sí que podría descartar que son consecuencia de esta enfermedad. Lo que querríamos dilucidar es si estos rasgos de personalidad pueden tener alguna relación con su etiología o patogenia, juntamente con otras causas genéticas o medioambientales.

Los resultados de nuestra búsqueda configuran un patrón de personalidad característico en el cual destacan unos niveles elevados de neuroticismo y bajos responsabilidad, lo cual se ha descrito en trabajos previos que han estudiado la personalidad en pacientes con cáncer (317,318). El perfil de niveles elevados de neuroticismo y baja responsabilidad se ha correlacionado con resultados adversos en cuanto a salud en la población general (319–322). De manera interesante, a los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia, se les ha descrito un estilo de personalidad configurado por dos rasgos llamados “clase de personalidad angustiada” que se ha asociado a mayores niveles de ansiedad, depresión, síntomas de cáncer (323), y un menor repertorio adaptativo de estrategias de afrontamiento (324).

Cuando las puntuaciones de ambos rasgos se invierten, se establece un perfil de protección. Por lo tanto, bajo neuroticismo y elevada responsabilidad pueden considerarse como un factor protector de la salud y, en general, de mejor salud física (325). Esto se explica en parte por la presencia de comportamientos saludables como la actividad física (325) o la realización de pruebas de detección precoz del cáncer (318), entre otros. Además, las personas que son emocionalmente estables y responsables, tienden a vivir más (326,327).

Las investigaciones en los rasgos de personalidad desadaptativa (patológica) y salud son más escasas que las encontradas en rasgos generales de la personalidad. Sin embargo, estudios longitudinales han concluido que la medición de los rasgos de personalidad desadaptativa tiene mayor variabilidad que la medición de los rasgos generales de la personalidad. Hablando específicamente del cáncer, el porcentaje de variabilidad explicado por las variantes desadaptativas, se encontró que era substancialmente mayor que el definido por los rasgos generales (4% a 1%, respectivamente)(328).

Dentro del marco del modelo FFM de los cinco factores, las correspondencias entre los rasgos generales y patológicos son como sigue a continuación: afectividad negativa con neuroticismo, desapego con baja extraversión, antagonismo con baja amabilidad, desinhibición con baja responsabilidad, y psicoticismo con elevada apertura. Como esperábamos y de manera consistente con el resultado obtenido en el rasgo neuroticismo, los pacientes con LH en nuestra muestra mostraron altos niveles en afectividad negativa. Por otro lado, el psicoticismo recibió la puntuación más elevada, en contraste con apertura, que no se diferenció de la media poblacional. Otros estudios han detectado esta inconsistencia; por lo tanto, parece que la relación entre apertura y psicoticismo no queda del todo clara (329,330). Sin embargo, el resultado más relevante es el nivel de psicoticismo en nuestra muestra, el cual es más del doble del obtenido en la población general. Esos dos rasgos desadaptativos pueden constituir un perfil de personalidad a través del cual la persona tiende a experimentar sentimientos negativos, afectividad restringida, percepciones inusuales y pensamientos, así como a exhibir un comportamiento excéntrico.

La frecuencia del diagnóstico de trastornos mentales en nuestra muestra fue del 41%, lo cual es sorprendentemente elevado considerando que el porcentaje de salud mental diagnosticado en España es del 15,4% (Islas Baleares: 11,4%; Cataluña: 15%) (331). Esta diferencia es ligeramente inferior al 25,9% obtenido en el Estudio Europeo de Epidemiología de Trastornos Mentales (ESEMED) (332). En cuanto a trastornos del estado de ánimo, la prevalencia de ansiedad global (28%) y depresión (21%) fue también mayor en nuestra muestra comparado con la población general española, la cual es del 6,7% para ambos trastornos del estado de ánimo: ansiedad (333) y depresión(334,335)). Además, estas diferencias son muy significativas cuando la distribución por sexos está considerada (Tabla 8).

En nuestra muestra, un 6% presentaron intentos de suicidio en algún momento de sus vidas y un 15% pensamientos suicidas. El suicidio y las lesiones autoinflingidas continúan liderando la causa de muerte no natural en España (2018), con 3539 muertes (7,25 por 100.000 habitantes), representando la

muerte de 10 personas por día; siendo 3 de 4 hombres (2619) y 25% mujeres (920). En el 2018, las Islas Baleares ocupaban la posición número 14 (ratio de 6,08 por 100.000 habitantes) por detrás de Cataluña (ratio de 6,75 por 100.000 habitantes) (336–338).

No hemos encontrado relaciones significativas entre rasgos de personalidad y los factores pronósticos más comunes en el LH o la SLP. Sin embargo, dado que el microambiente inflamatorio del LH tiene un papel patogénico importante, decidimos estudiar biomarcadores proinflamatorios como la PcR, VSG o RDW. En este análisis, los resultados más remarcables se obtuvieron con el neuroticismo, ya que pacientes con niveles elevados de VSG y RDW se asociaron de manera significativa con niveles elevados de neuroticismo. La VSG, es un factor pronóstico adverso conocido en el LH y se relaciona directamente con el estatus inflamatorio del paciente (146). RDW se asocia con la edad, presencia de comorbilidades, e inflamación sistémica (168,339). Todo esto puede sugerir un potencial punto de unión entre neuroticismo, baja responsabilidad, proinflamación y LH. Elevados niveles de neuroticismo y baja responsabilidad se implican frecuentemente con comportamientos de riesgo para la salud, e informes previos han encontrado una relación entre niveles elevados de PcR, de IL-6 y de estos rasgos de personalidad (340).

De manera adicional, el neuroticismo se ha relacionado con elevados niveles de estrés oxidativo (341). Futuras investigaciones deberán estudiar los mecanismos etiopatogénicos precisos implicados en estos hallazgos y la necesaria participación de un cierto grado de predisposición genética.

No pudimos encontrar una relación significativa entre cualquiera de los rasgos de personalidad y el pronóstico en nuestra serie. Sin embargo, hemos observado una tendencia no significativa a una peor SLP a los 6 años asociado con un alto nivel de neuroticismo: 65% versus 81% en pacientes con bajos índices de neuroticismo. Aunque esta tendencia se ha reportado en otras neoplasias (342) y debe ser confirmada en series mayores de pacientes con LH. El conocimiento particular del papel de estos rasgos en LH puede estar

asociado con la causa y la patogenia del LH, teniendo implicaciones en el seguimiento del gran número de supervivientes tras recibir tratamiento.

Este estudio de investigación tiene varias limitaciones. Primeramente, los resultados dependen de herramientas autocumplimentadas; en ellas los individuos pueden sobre o infrainformar lo que se conoce como sesgo de respuesta de la prueba. Esto puede ser debido a respuestas socialmente deseables (343) y muchos autores sugieren que es necesario el desarrollo de escalas de validación para filtrar este sesgo de cara a evaluar los rasgos de personalidad desadaptativa (344,345). Aún, en psicología de la personalidad, el método que se prefiere es pedir a las personas responder a preguntas sobre su comportamiento y su manera de ser (346). Con respecto a las medición de los rasgos generales, es fundamental la coincidencia entre varias fuentes en las cinco dimensiones (347). En nuestro trabajo, para minimizar posibles sesgos, los datos fueron recolectados por investigadores que no tenían ninguna relación con los pacientes; insistiendo en la importancia de transmitir respuestas honestas y en la garantía de la confidencialidad de los datos recogidos. Otra limitación de nuestro estudio se relaciona con la brevedad de los cuestionarios utilizados; esto implica que hemos explorado los rasgos de personalidad de un modo general. Por lo tanto, no podemos examinar facetas de personalidad, las cuales son los elementos básicos que especifican la personalidad. Además, la naturaleza retrospectiva del estudio reduce el valor de las conclusiones con respecto al impacto de los rasgos de la personalidad en la supervivencia. Para superar los potenciales sesgos, hemos incluido todos los pacientes vivos en nuestro estudio, y en estos momentos estamos trabajando en un proyecto prospectivo dentro del Grupo Español de Linfomas (GELTAMO). Finalmente, nuestro manuscrito describe la presencia de un perfil de rasgos de personalidad diferencial y la prevalencia de disconfort mental en LH comparado con la población general. Sin embargo, en futuros trabajos, incluyendo pacientes con otro tipo de linfomas o neoplasias, se deberá investigar si las diferencias observadas son específicas del LH o se trata de un hallazgo general en el cáncer. De nuevo, actualmente, estamos trabajando en un proyecto prospectivo, incluyendo diferentes tipos de linfoma, distintos a LH.

Subestudio del papel de la PET/TC en el estadiaje del LH

El LH tiene un excelente pronóstico con el tratamiento de QT estándar, pero un pequeño subgrupo de pacientes todavía recaerá o progresará. Detectar estos pacientes refractarios, en el momento del diagnóstico, es muy importante para modificar el tratamiento inicial.

La primera medida tras el diagnóstico de la neoplasia es cuantificar la carga tumoral, la cual normalmente se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad. Hasta ahora, las decisiones sobre el tratamiento en el LH en cuanto a la carga tumoral, se han basado principalmente en el estadio AA (98). La presencia de masa voluminosa y el número de áreas afectas, en el LH de estadios localizados, se consideran factores pronósticos adversos en los dos sistemas de estadiaje utilizados para LH localizado: EORTC y GHSG (270,274,348,349). Inicialmente, la carga tumoral se medía de manera indirecta mediante la TC; pero en los últimos años, la TC ha sido substituida por la FDG PET/TC reflejando de mejor manera la enfermedad activa, al excluir el material necrótico y detectar la presencia de enfermedad extraganglionar (65,74).

Además, la PET/TC ha permitido obtener otros parámetros cuantitativos tales como el VMT, la GTT, y el SUVmax. Estos parámetros relacionados con la PET/TC se han estudiado al inicio, intermedio y al final de la evaluación de la respuesta tras tratamiento. Se ha descrito que el VMT puede tener un papel pronóstico en LH (124,125,127) y en LNH (128,129). Sin embargo, los datos sobre GTT en el LH son escasos. En el LNH, algunos estudios han concluido que niveles elevados de VMT y GTT en el momento del diagnóstico son capaces de predecir de manera significativa una pobre SG y una corta SLP, también en combinación con otros índices tales como el Índice Pronóstico para Linfoma T periférico (PIT), Índice Pronóstico Internacional (IPI) en linfoma extraganglionar NK/T o Índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular (FLIPI) (128,129,350). En LDCGB, un estudio demostró que el VMT es un parámetro mejor que el estadio AA para predecir el pronóstico de pacientes tratados con R-CHOP (351).

Tres estudios en LH concluyeron que el VMT y la GTT estuvieron relacionados con la SLP y SG en estadios localizados, mejorando la estratificación de riesgo e identificando aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión (124,126,352). En una cohorte de 59 pacientes con LH, Kanoun et al mostró que los pacientes con valores bajos de VMT al diagnóstico tuvieron una mejor SLP a los 4 años que aquellos con un valor elevado de VMT (85% vs 42%, $P=0.001$). En el análisis multivariante sólo la variación de SUVmax en PET2 y el VMT al diagnóstico permanecieron como predictores independientes de SLP ($P=0.0005$ y HR 6.4, and $p<0.007$, HR 4.2, respectivamente), mientras que la presencia de masa voluminosa no alcanzó significación estadística (126). Por otro lado, en una cohorte de 251 pacientes con LH localizado y enfermedad voluminosa recaída/refractaria, Milgrom et al identificó un subgrupo de pacientes con alto riesgo de refractariedad al tratamiento combinando el VMT y la GTT junto con características radiómicas de segundo grado extraídas de la PET/TC al diagnóstico (353). En LH avanzado tratado con eBEACOPP, el VMT intermedio mostró ser un factor pronóstico (354). También, los parámetros volumétricos pueden predecir el pronóstico en enfermedad refractaria/recaída mejorando el poder predictivo de la FDG PET/CT pre-trasplante (279,355). En pacientes pediátricos, el VMT al diagnóstico mostró predecir una respuesta inadecuada a la inducción de mejor manera que otros parámetros de la FDG PET/TC (125).

Encontramos que la GTT o la combinación de las tres métricas de la PET/TC son los únicos parámetros relacionados con la PET/TC que mejoran de manera significativa la evaluación de riesgos en comparación con el estadio AA. La combinación de los tres parámetros de la PET/TC mejoraron muy ligeramente las CPEs obtenidas por GTT (0,72 vs 0,69, respectivamente), mostrando que el estadio AA realiza una mucho peor evaluación del riesgo (CPE: 0,56). Nuestros resultados muestran que pacientes con mayor VMT y GTT tienen una mayor carga y agresividad tumoral pudiendo incrementar el riesgo de fracaso a la primera línea de tratamiento con ABVD, como se observa con una peor SLP. Obviamente, esto puede eventualmente traducirse a SG, aunque afortunadamente muchos de los pacientes con LH responden a segundas y posteriores líneas de tratamiento.

Este trabajo es el primero en reportar que la GTT es el mejor parámetro individual de la PET/TC para evaluar la carga tumoral, que mejora de manera significativa la evaluación del riesgo en el LH en comparación con el estadio AA. Sin embargo, varios trabajos han identificado algunos de estos parámetros, relacionados de manera significativa a respuesta o supervivencia, y a proporcionar una evaluación del riesgo en el LH. Rogasch et al. concluyó en un análisis retrospectivo de una cohorte pediátrica con diagnóstico de LH, que valores elevados de VMT predecían una respuesta inadecuada a la terapia estándar (125). En pacientes ancianos con diagnóstico de LH, Albano et al. concluye que el SUVmax es un factor pronóstico independiente para SG y SLP mientras que el VMT y la GTT solamente lo son para SLP (356). Otro estudio en pacientes con LH estadio localizado, por Akhtari et al., concluye que el VMT y la GTT pueden reclasificar pacientes con pronóstico desfavorable identificando aquellos que tendrán un peor pronóstico (124). Finalmente, Pike et al., en una presentación oral, concluyó que en pacientes con LH estadio avanzado, la GTT puede ser un fuerte factor de riesgo independiente para pronóstico, prediciendo aquellos pacientes que precisarán terapia intensiva (357).

Es importante mencionar que los parámetros relacionados con la FDG PET/TC necesitan una óptima estandarización. Adams, MC et al. revisó todos los factores que potencialmente podrían afectar a la reproducibilidad de las mediciones de la SUV. Ellos proporcionaron recomendaciones para minimizarlos distinguiendo entre factores biológicos y tecnológicos. Siguiendo esas recomendaciones, hemos minimizado los factores biológicos midiendo los niveles de glucosa previa realización de cada escáner y evitando realizar el escáner si los niveles de glucosa eran mayores de 180 mg/dl; utilizando la masa corporal magra para minimizar cualquier dependencia de peso del SUV; adquiriendo al mismo tiempo postinyección. Considerando los factores tecnológicos, hemos reducido la variabilidad de cuantificación debido a que hemos usado la misma PET con los mismos parámetros de adquisición y reconstrucción; no se ha usado material de contraste para FDG PET/TC para evitar una incorrecta corrección de atenuación; el control de calidad y

calibración se realizaron previo a cada escáner; el calibrador de dosis y los relojes de la PET estaban en constante sincronización y finalmente, hemos medido la radioactividad en la jeringa antes y después de inyectar el radiotrazador. Finalmente, el proceso semiautomático de la delineación de la ROI fue revisada de manera sistemática y centralizada por dos expertos (358).

La GTT incluye la información proporcionada por el VMT pero multiplicada por la media del SUV de la carga tumoral total, representando el tamaño tumoral y la extensión de la captación de FDG, lo cual puede mejorar la evaluación del riesgo (359). La excelente sensibilidad y el valor predictivo negativo de la GTT, especialmente en los casos con LH localizado, proporciona un estadiaje más preciso y mejora la evaluación del riesgo.

Otro punto interesante es la manera de calcular el punto de corte para los parámetros de la PET/TC en el LH. Muchos de ellos han usado la mediana o percentiles específicos (como por ejemplo el 80) (124,304,354). Sin embargo, este enfoque puede estar sesgado por las características específicas de cualquier muestra particular. Por esta razón, se debe preferir la utilización de las curvas de ROC que permiten unir el punto de corte a cualquier evento particular que queramos predecir (124,360). De nuevo, nuestro trabajo es el primero en presentar un punto de corte mediante ROC para GGT prediciendo SLP en el LH. Por esta razón, nuestro punto de corte de GTT es mucho más bajo que el usado en otros trabajos basados en medianas o percentiles (167,8 vs 1703) (124). Un punto de corte basado en ROC es más probable que sea útil en la práctica clínica, aunque debe ser obtenido usando una muestra amplia de consenso multicéntrica o un hardware estandarizado para cualquier centro particular. Al mismo tiempo, este punto de corte basado en ROC debe ser testado en nuevos o antiguos ensayos clínicos para poder confirmar este valor, así como ser validado en cohortes independientes. Futuros ensayos clínicos pueden usar esa información para seleccionar aquellos pacientes candidatos a recibir nuevos tratamientos, enfoques o terapias de desescalada.

6. CONCLUSIONES:

1. Describimos por primera vez que el RDW es un factor pronóstico en LH, fácilmente obtenible a partir del hemograma al diagnóstico y económico.
2. Niveles elevados del RDW al diagnóstico en LH se asocian de forma independiente con una peor SLP y SG.
3. Niveles elevados del RDW al diagnóstico, permiten identificar un subgrupo de pacientes con una mayor incidencia de segundas neoplasias.
4. Describimos primera vez en el LH, que el parámetro volumétrico GTT y la combinación de GTT, VMT y SUVmax, derivados de la PET/TC, son significativamente mejores que el estadio AA para cuantificar la carga tumoral al diagnóstico y por tanto pueden mejorar la estratificación pronóstica de los pacientes.
5. Se describe por primera vez en el LH un perfil de personalidad característico y diferencial respecto a la población general, con mayores índices de neuroticismo y menor extraversión, apertura y responsabilidad. Por otro lado, se ha visto que son pacientes con mayor desapego y psicoticismo.
6. Los pacientes con LH presentan mayor ideación suicida y mayor prevalencia de patología mental que la población general.
7. En nuestra cohorte de pacientes, se han correlacionado mayores índices de neuroticismo con valores más elevados de RDW y VSG, sugiriendo un nexo entre neuroticismo y actividad proinflamatoria en los pacientes con LH.

8. No hemos encontrado relación entre el perfil de personalidad en pacientes con diagnóstico de LH y la respuesta clínica al tratamiento o supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Edited by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H TJ, editor. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4t. Vol. 2.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Jan;67(1):7–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* [Internet]. 2010 Nov 11;116(19):3724–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664057>
4. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* [Internet]. 2011 Nov 22;105(11):1684–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22045184>
5. <https://seom.org/>. 1976.
6. Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, Gail MH, Li X, Mellemkjaer L, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* [Internet]. 2004 May 1;100(9):1902–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15112271>
7. Crump C, Sundquist K, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist J. Perinatal and family risk factors for Hodgkin lymphoma in childhood through young adulthood. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2012 Dec 15;176(12):1147–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23171883>
8. Paltiel O, Schmit T, Adler B, Rachmilevitz EA, Polliack A, Cohen A, et al. The incidence of lymphoma in first-degree relatives of patients with Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma: results and limitations of a registry-linked study. *Cancer* [Internet]. 2000 May 15;88(10):2357–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10820359>

9. Altieri A, Hemminki K. The familial risk of Hodgkin's lymphoma ranks among the highest in the Swedish Family-Cancer Database. *Leukemia* [Internet]. 2006 Nov;20(11):2062–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990781>
10. Laurent C, Do C, Gourraud P-A, de Paiva GR, Valmary S, Brousset P. Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Jun;94(25):e987. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26107683>
11. Deerberg-Wittram J, Weber-Matthiesen K, Schlegelberger B. Cytogenetics and molecular cytogenetics in Hodgkin's disease. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 1996;7 Suppl 4:49–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8836410>
12. Weber-Matthiesen K, Deerberg J, Poetsch M, Grote W, Schlegelberger B. Numerical chromosome aberrations are present within the CD30+ Hodgkin and Reed-Sternberg cells in 100% of analyzed cases of Hodgkin's disease. *Blood* [Internet]. 1995 Aug 15;86(4):1464–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7632954>
13. Reichel J, Chadburn A, Rubinstein PG, Giulino-Roth L, Tam W, Liu Y, et al. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Blood* [Internet]. 2015 Feb 12;125(7):1061–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488972>
14. Steidl C, Telenius A, Shah SP, Farinha P, Barclay L, Boyle M, et al. Genome-wide copy number analysis of Hodgkin Reed-Sternberg cells identifies recurrent imbalances with correlations to treatment outcome. *Blood* [Internet]. 2010 Jul 22;116(3):418–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20339089>
15. Liu Y, Abdul Razak FR, Terpstra M, Chan FC, Saber A, Nijland M, et al. The mutational landscape of Hodgkin lymphoma cell lines determined by whole-exome sequencing. *Leukemia* [Internet]. 2014 Nov;28(11):2248–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947018>
16. Steidl C, Shah SP, Woolcock BW, Rui L, Kawahara M, Farinha P, et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature* [Internet]. 2011 Mar 17;471(7338):377–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21368758>
17. Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, Sharpe AH. Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2016;34:539–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26927206>

18. Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, Hutter G, George BM, McCracken MN, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature* [Internet]. 2017;545(7655):495–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28514441>
19. Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, O'Donnell E, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2010 Oct 28;116(17):3268–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628145>
20. Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, Hashimoto-Tane A, Azuma M, Saito T. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med* [Internet]. 2012 Jun 4;209(6):1201–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22641383>
21. Roemer MGM, Advani RH, Ligon AH, Natkunam Y, Redd RA, Homer H, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34(23):2690–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069084>
22. Aoki T, Chong LC, Takata K, Milne K, Hav M, Colombo A, et al. Single-Cell Transcriptome Analysis Reveals Disease-Defining T-cell Subsets in the Tumor Microenvironment of Classic Hodgkin Lymphoma. *Cancer Discov* [Internet]. 2020;10(3):406–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31857391>
23. Diepstra A, Poppema S, Boot M, Visser L, Nolte IM, Niens M, et al. HLA-G protein expression as a potential immune escape mechanism in classical Hodgkin's lymphoma. *Tissue Antigens* [Internet]. 2008 Mar;71(3):219–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257895>
24. Emmerich F, Meiser M, Hummel M, Demel G, Foss HD, Jundt F, et al. Overexpression of I kappa B alpha without inhibition of NF-kappaB activity and mutations in the I kappa B alpha gene in Reed-Sternberg cells. *Blood* [Internet]. 1999 Nov 1;94(9):3129–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556199>
25. Cabannes E, Khan G, Aillet F, Jarrett RF, Hay RT. Mutations in the I kappa B alpha gene in Hodgkin's disease suggest a tumour suppressor role for I kappa B alpha. *Oncogene* [Internet]. 1999 May 20;18(20):3063–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10340377>
26. Jungnickel B, Staratschek-Jox A, Bräuninger A, Spieker T, Wolf J, Diehl V, et al. Clonal

- deleterious mutations in the I kappa B alpha gene in the malignant cells in Hodgkin's lymphoma. *J Exp Med* [Internet]. 2000 Jan 17;191(2):395–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637284>
27. Martín-Subero JI, Gesk S, Harder L, Sonoki T, Tucker PW, Schlegelberger B, et al. Recurrent involvement of the REL and BCL11A loci in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2002 Feb 15;99(4):1474–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830502>
 28. Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. *Semin Hematol* [Internet]. 2016;53(3):139–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496304>
 29. Emmerich F, Theurich S, Hummel M, Haeffker A, Vry MS, Döhner K, et al. Inactivating I kappa B epsilon mutations in Hodgkin/Reed-Sternberg cells. *J Pathol* [Internet]. 2003 Nov;201(3):413–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14595753>
 30. Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, et al. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature* [Internet]. 2009 Jun 4;459(7247):712–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412163>
 31. Weniger MA, Küppers R. NF-κB deregulation in Hodgkin lymphoma. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2016;39:32–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27221964>
 32. Gunawardana J, Chan FC, Telenius A, Woolcock B, Kridel R, Tan KL, et al. Recurrent somatic mutations of PTPN1 in primary mediastinal B cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Nat Genet* [Internet]. 2014 Apr;46(4):329–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24531327>
 33. Weniger MA, Melzner I, Menz CK, Wegener S, Bucur AJ, Dorsch K, et al. Mutations of the tumor suppressor gene SOCS-1 in classical Hodgkin lymphoma are frequent and associated with nuclear phospho-STAT5 accumulation. *Oncogene* [Internet]. 2006 Apr 27;25(18):2679–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16532038>
 34. Joos S, Küpper M, Ohl S, von Bonin F, Mechttersheimer G, Bentz M, et al. Genomic imbalances including amplification of the tyrosine kinase gene JAK2 in CD30+ Hodgkin cells. *Cancer Res* [Internet]. 2000 Feb 1;60(3):549–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10676635>
 35. Hinz M, Lemke P, Anagnostopoulos I, Hacker C, Krappmann D, Mathas S, et al. Nuclear factor kappaB-dependent gene expression profiling of Hodgkin's disease tumor cells, pathogenetic significance, and link to constitutive signal transducer and activator of transcription 5a activity. *J Exp Med* [Internet]. 2002 Sep 2;196(5):605–17. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208876>

36. Skinnider BF, Elia AJ, Gascoyne RD, Patterson B, Trumper L, Kapp U, et al. Signal transducer and activator of transcription 6 is frequently activated in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2002 Jan 15;99(2):618–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11781246>
37. Zahn M, Marienfeld R, Melzner I, Heinrich J, Renner B, Wegener S, et al. A novel PTPN1 splice variant upregulates JAK/STAT activity in classical Hodgkin lymphoma cells. *Blood* [Internet]. 2017;129(11):1480–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28082443>
38. Küppers R, Engert A, Hansmann M-L. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest* [Internet]. 2012 Oct;122(10):3439–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23023715>
39. Pui JC, Allman D, Xu L, DeRocco S, Karnell FG, Bakkour S, et al. Notch1 expression in early lymphopoiesis influences B versus T lineage determination. *Immunity* [Internet]. 1999 Sep;11(3):299–308. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10514008>
40. Gause A, Keymis S, Scholz R, Schobert I, Jung W, Diehl V, et al. Increased levels of circulating cytokines in patients with untreated Hodgkin's disease. *Lymphokine Cytokine Res* [Internet]. 1992 Apr;11(2):109–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1581417>
41. Fhu CW, Graham AM, Yap CT, Al-Salam S, Castella A, Chong SM, et al. Reed-Sternberg cell-derived lymphotoxin- α activates endothelial cells to enhance T-cell recruitment in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2014 Nov 6;124(19):2973–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139349>
42. Aldinucci D, Lorenzon D, Cattaruzza L, Pinto A, Gloghini A, Carbone A, et al. Expression of CCR5 receptors on Reed-Sternberg cells and Hodgkin lymphoma cell lines: involvement of CCL5/Rantes in tumor cell growth and microenvironmental interactions. *Int J cancer* [Internet]. 2008 Feb 15;122(4):769–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17935139>
43. Skinnider BF, Mak TW. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2002 Jun 15;99(12):4283–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12036854>
44. Jundt F, Anagnostopoulos I, Bommert K, Emmerich F, Müller G, Foss HD, et al. Hodgkin/Reed-Sternberg cells induce fibroblasts to secrete eotaxin, a potent chemoattractant for T cells and eosinophils. *Blood* [Internet]. 1999 Sep 15;94(6):2065–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477736>

45. Hanamoto H, Nakayama T, Miyazato H, Takegawa S, Hieshima K, Tatsumi Y, et al. Expression of CCL28 by Reed-Sternberg cells defines a major subtype of classical Hodgkin's disease with frequent infiltration of eosinophils and/or plasma cells. *Am J Pathol* [Internet]. 2004 Mar;164(3):997–1006. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14982853>
46. Samoszuk M, Nansen L. Detection of interleukin-5 messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease with eosinophilia. *Blood* [Internet]. 1990 Jan 1;75(1):13–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2403816>
47. Hsu SM, Lin J, Xie SS, Hsu PL, Rich S. Abundant expression of transforming growth factor-beta 1 and -beta 2 by Hodgkin's Reed-Sternberg cells and by reactive T lymphocytes in Hodgkin's disease. *Hum Pathol* [Internet]. 1993 Mar;24(3):249–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7681031>
48. Kadin ME, Agnarsson BA, Ellingsworth LR, Newcom SR. Immunohistochemical evidence of a role for transforming growth factor beta in the pathogenesis of nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Am J Pathol* [Internet]. 1990 Jun;136(6):1209–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2356855>
49. O'Connell MJ, Schimpff SC, Kirschner RH, Abt AB, Wiernik PH. Epithelioid granulomas in Hodgkin disease. A favorable prognostic sign? *JAMA* [Internet]. 1975 Aug 25;233(8):886–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/168415>
50. Abrams J, Pearl P, Moody M, Schimpff SC. Epithelioid granulomas revisited: long-term follow-up in Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 1988 Aug;11(4):456–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3407625>
51. Al-Maghrabi JA, Sawan AS, Kanaan HD. Hodgkin's lymphoma with exuberant granulomatous reaction. *Saudi Med J* [Internet]. 2006 Dec;27(12):1905–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143374>
52. Küpper M, Joos S, von Bonin F, Daus H, Pfreundschuh M, Lichter P, et al. MDM2 gene amplification and lack of p53 point mutations in Hodgkin and Reed-Sternberg cells: results from single-cell polymerase chain reaction and molecular cytogenetic studies. *Br J Haematol* [Internet]. 2001 Mar;112(3):768–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11260082>
53. Tiacci E, Döring C, Brune V, van Noesel CJM, Klapper W, Mechtersheimer G, et al. Analyzing primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells to capture the molecular and cellular pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2012 Nov 29;120(23):4609–20. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/120/23/4609/30904/Analyzing-primary-Hodgkin->

and-ReedSternberg-cells

54. Mathas S, Janz M, Hummel F, Hummel M, Wollert-Wulf B, Lusatis S, et al. Intrinsic inhibition of transcription factor E2A by HLH proteins ABF-1 and Id2 mediates reprogramming of neoplastic B cells in Hodgkin lymphoma. *Nat Immunol* [Internet]. 2006 Feb 20;7(2):207–15. Available from: <http://www.nature.com/articles/ni1285>
55. Stein H, Marafioti T, Foss H-DD, Laumen H, Hummel M, Anagnostopoulos I, et al. Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood* [Internet]. 2001 Jan 15;97(2):496–501. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/97/2/496/52884/Downregulation-of-BOB1OBF1-and-Oct2-in-classical>
56. MacLennan IC. Germinal centers. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 1994;12:117–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8011279>
57. Jarrett RF, MacKenzie J. Epstein-Barr virus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *Semin Hematol* [Internet]. 1999 Jul;36(3):260–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10462326>
58. Sylla BS, Hung SC, Davidson DM, Hatzivassiliou E, Malinin NL, Wallach D, et al. Epstein-Barr virus-transforming protein latent infection membrane protein 1 activates transcription factor NF-kappaB through a pathway that includes the NF-kappaB-inducing kinase and the IkappaB kinases IKKalpha and IKKbeta. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1998 Aug 18;95(17):10106–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9707608>
59. Green MR, Rodig S, Juszczynski P, Ouyang J, Sinha P, O'Donnell E, et al. Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2012 Mar 15;18(6):1611–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271878>
60. Priya Aravinth S, Rajendran S, Li Y, Wu M, Yi Wong AH, Schwarz H, et al. Epstein-Barr virus-encoded LMP1 induces ectopic CD137 expression on Hodgkin and Reed-Sternberg cells via the PI3K-AKT-mTOR pathway. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2019 Sep 19;60(11):2697–704. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31058559>
61. Bräuninger A, Schmitz R, Bechtel D, Renné C, Hansmann M-L, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma. *Int J cancer* [Internet]. 2006 Apr 15;118(8):1853–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16385563>

62. Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, Balleisen L, Majunke P, Heil G, et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Aug 20;23(24):5739–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009944>
63. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer* [Internet]. 1993 Mar 15;71(6):2062–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8443755>
64. Rosenberg SA, Kaplan HS. Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res* [Internet]. 1966 Jun;26(6):1225–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5947346>
65. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. Vol. 32, *Journal of Clinical Oncology*. 2014. p. 3059–68.
66. Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, Crema A, Ricevuti G, Federico M, et al. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. *Cancer*. 1985;
67. Bobrove AM. Alcohol-related pain and Hodgkin's disease. *West J Med* [Internet]. 1983 Jun;138(6):874–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6613116>
68. Kaplan HS, Dorfman RF, Nelsen TS, Rosenberg SA. Staging laparotomy and splenectomy in Hodgkin's disease: analysis of indications and patterns of involvement in 285 consecutive, unselected patients. *Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 1973 May;36:291–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4744588>
69. Adams HJA, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JMH, Littooi AS, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2014 May;25(5):921–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24351400>
70. Graus F, Ariño H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood* [Internet]. 2014 May 22;123(21):3230–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24705493>
71. Dabbs DJ, Striker LM, Mignon F, Striker G. Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med* [Internet]. 1986 Jan;80(1):63–70. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3510541>

72. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2009 Jan 13;50(8):1257–60. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428190903040048>
73. El-Galaly TC, D'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bøgsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Dec 20;30(36):4508–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150698>
74. Cheson BD. Role of Functional Imaging in the Management of Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 May 10;29(14):1844–54. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.32.5225>
75. Cuccaro A, Bartolomei F, Cupelli E, Galli E, Giachelia M, Hohaus S. Prognostic factors in hodgkin lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2014;6(1):e2014053. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25045461>
76. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Nov 19;339(21):1506–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9819449>
77. Diefenbach CS, Li H, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol* [Internet]. 2015 Nov;171(4):530–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26343802>
78. Wang Q, Qin Y, Kang S-YY, He X-HH, Liu P, Yang S, et al. Decreased prognostic value of international prognostic score in Chinese advanced hodgkin lymphoma patients treated in the contemporary era. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2016;129(23):2780–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27900988>
79. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Sep 20;30(27):3383–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869887>
80. Diepstra A, van Imhoff GW, Schaapveld M, Karim-Kos H, van den Berg A, Vellenga E, et al. Latent Epstein-Barr virus infection of tumor cells in classical Hodgkin's lymphoma

- predicts adverse outcome in older adult patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Aug 10;27(23):3815–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470931>
81. Jarrett RF, Stark GL, White J, Angus B, Alexander FE, Krajewski AS, et al. Impact of tumor Epstein-Barr virus status on presenting features and outcome in age-defined subgroups of patients with classic Hodgkin lymphoma: a population-based study. *Blood* [Internet]. 2005 Oct 1;106(7):2444–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15941916>
 82. Keegan THMM, Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, Craig FE, Diguseppe JA, et al. Epstein-Barr Virus As a Marker of Survival After Hodgkin's Lymphoma: A Population-Based Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Oct 20;23(30):7604–13. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.6310>
 83. Chang K-C, Chen PC-H, Chang Y, Wu Y-H, Chen Y-P, Lai C-H, et al. Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 up-regulates cytokines and correlates with older age and poorer prognosis in Hodgkin lymphoma. *Histopathology* [Internet]. 2017 Feb;70(3):442–55. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/his.13085>
 84. Iraj AK. Hodgkin's disease: assessment of treatment and survival rates in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 5(4):379–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15546241>
 85. Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, Nabhan C, Karmali R, Hanson B, et al. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood* [Internet]. 2012 Jan 19;119(3):692–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22117038>
 86. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 Dec 1;21(23):4386–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645429>
 87. Klimm B, Reineke T, Haverkamp H, Behringer K, Eich HT, Josting A, et al. Role of Hematotoxicity and Sex in Patients With Hodgkin's Lymphoma: An Analysis From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Nov 1;23(31):8003–11. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.205.60>
 88. Javanmardi F, Saki-Malehi A, Ahmadzadeh A, Rahim F. Assessing Prognostic Factors in Hodgkin's Lymphoma: Multistate Illness-Death Model. *Int J Hematol stem cell Res* [Internet]. 2018 Jan 1;12(1):57–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29951179>

89. Ferry JA, Linggood RM, Convery KM, Efird JT, Eliseo R, Harris NL. Hodgkin disease, nodular sclerosis type. Implications of histologic subclassification. *Cancer* [Internet]. 1993 Jan 15;71(2):457–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8422639>
90. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* [Internet]. 1966 Jun;26(6):1063–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5947336>
91. MacLennan KA, Bennett MH, Tu A, Hudson B V, Easterling MJ, Hudson G V, et al. Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. A study of 1659 patients. *Cancer* [Internet]. 1989 Oct 15;64(8):1686–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2790683>
92. Bennett MH, MacLennan KA, Easterling MJ, Vaughan Hudson B, Jelliffe AM, Vaughan Hudson G. The prognostic significance of cellular subtypes in nodular sclerosing Hodgkin's disease: An analysis of 271 non-laparotomised cases (BNLI report no. 22). *Clin Radiol* [Internet]. 1983 Jan;34(5):497–501. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009926083801482>
93. von Wasielewski S, Franklin J, Fischer R, Hübner K, Hansmann ML, Diehl V, et al. Nodular sclerosing Hodgkin disease: new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages. *Blood* [Internet]. 2003 May 15;101(10):4063–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543871>
94. von Wasielewski R, Seth S, Franklin J, Fischer R, Hübner K, Hansmann ML, et al. Tissue eosinophilia correlates strongly with poor prognosis in nodular sclerosing Hodgkin's disease, allowing for known prognostic factors. *Blood* [Internet]. 2000 Feb 15;95(4):1207–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10666192>
95. Sakkal S, Miller S, Apostolopoulos V, Nurgali K. Eosinophils in Cancer: Favourable or Unfavourable? *Curr Med Chem* [Internet]. 2016 Mar 15;23(7):650–66. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=0929-8673&volume=23&issue=7&spage=650>
96. Klimm B, Franklin J, Stein H, Eichenauer DA, Haverkamp H, Diehl V, et al. Lymphocyte-depleted classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Oct 10;29(29):3914–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911729>
97. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep*. 1977;

98. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* [Internet]. 1971 Nov;31(11):1860–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5121694>
99. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, 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;
100. Crowther D, Lister TA. The Cotswolds report on the investigation and staging of Hodgkin's disease. *Br J Cancer* [Internet]. 1990 Oct;62(4):551–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2223571>
101. Feiner AS. Prognostic Importance of Pruritus in Hodgkin's Disease. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1978 Dec 15;240(25):2738. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1978.03290250042025>
102. Bröckelmann PJ, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol* [Internet]. 2016 Jul;53(3):155–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037196316300403>
103. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Oct;29:iv19–29. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419316904>
104. Casasnovas R-OO, Mounier N, Brice P, Divine M, Morschhauser F, Gabarre J, et al. Plasma cytokine and soluble receptor signature predicts outcome of patients with classical Hodgkin's lymphoma: a study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 May 1;25(13):1732–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17389336>
105. Rossi C, Mounier M, Brice P, Safar V, Nicolas-Virelizier E, Rey P, et al. Infradiaphragmatic Hodgkin lymphoma: A large series of patients staged with PET-CT. *Oncotarget*. 2017;8(49):85110–9.
106. Sasse S, Goergen H, Plütschow A, Böll B, Eichenauer DA, Fuchs M, et al. Outcome of patients with early-stage infradiaphragmatic hodgkin lymphoma: A comprehensive analysis from the German hodgkin study group. In: *Journal of Clinical Oncology*. 2018.
107. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, Konstantinou N, Symeonidis A, Karmiris T, et al. Pure infradiaphragmatic Hodgkin's lymphoma. Clinical features, prognostic factors and comparison with supradiaphragmatic disease. *Haematologica*. 2006;

108. Epstein E. sex as a factor in the prognosis of hodgkin's disease. *Cancer Res.* 1939;35(2):230–3.
109. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E, et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Nov 19;339(21):1506–14. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199811193392104>
110. Ma J, Wang Y, Zhao H, Liu S, Li Q, Lin L, et al. Clinical characteristics of 26 patients with primary extranodal Hodgkin lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2014;7(8):5045–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25197377>
111. Das J, Ray S, Sen S, Chandy M. Extranodal involvement in lymphoma - A Pictorial Essay and Retrospective Analysis of 281 PET/CT studies. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* [Internet]. 2014;2(1):42–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27408858>
112. Ömür Ö, Baran Y, Oral A, Ceylan Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-CT for extranodal staging of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Diagn Interv Radiol* [Internet]. 20(2):185–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24412817>
113. Guermazi A, Brice P, de Kerviler E E, Fermé C, Hennequin C, Meignin V, et al. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. *Radiographics* [Internet]. 21(1):161–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11158651>
114. Gaudio F, Pedote P, Asabella AN, Perrone T, Laddaga FE, Sindaco P, et al. Extralymphatic Disease Is an Independent Prognostic Factor in Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2018 Jun;18(6):e261–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S215226501830020X>
115. Nakajima Y, Tomita N, Watanabe R, Ishiyama Y, Yamamoto E, Ishibashi D, et al. Prognostic significance of serum beta-2 microglobulin level in Hodgkin lymphoma treated with ABVD-based therapy. *Med Oncol* [Internet]. 2014 Sep 21;31(9):185. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12032-014-0185-3>
116. Wang Q, Qin Y, Zhou S, He X, Yang J, Kang S, et al. Prognostic value of pretreatment serum beta-2 microglobulin level in advanced classical Hodgkin lymphoma treated in the modern era. *Oncotarget.* 2016;7(44):72219–28.
117. Dimopoulos MA, Cabanillas F, Lee JJ, Swan F, Fuller L, Allen PK, et al. Prognostic role of serum beta 2-microglobulin in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* [Internet]. 1993 Jun;11(6):1108–11. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1993.11.6.1108>

118. Vassilakopoulos TP, Nadali G, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, Dimopoulou MN, Kontopidou FN, et al. The prognostic significance of β 2-microglobulin in patients with Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2002;87(7):701–8.
119. Chronowski GM, Wilder RB, Tucker SL, Ha CS, Sarris AH, Hagemester FB, et al. An elevated serum beta-2-microglobulin level is an adverse prognostic factor for overall survival in patients with early-stage Hodgkin disease. *Cancer* [Internet]. 2002 Dec 15;95(12):2534–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12467067>
120. Vassilakopoulos TP, Nadali G, Angelopoulou MK, Dimopoulou MN, Siakantaris MP, Kontopidou FN, et al. beta(2)-microglobulin in Hodgkin's lymphoma: prognostic significance in patients treated with ABVD or equivalent regimens. *J BUON* [Internet]. 10(1):59–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17335133>
121. Vassilakopoulos TP, Nadali G, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, Dimopoulou MN, Kontopidou FN, et al. The prognostic significance of beta(2)-microglobulin in patients with Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* [Internet]. 2002 Jul;87(7):701–8; discussion 708. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091120>
122. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, Kontopidou FN, Dimopoulou MN, Barbounis A, et al. Prognostic factors in advanced stage Hodgkin's lymphoma: the significance of the number of involved anatomic sites. *Eur J Haematol* [Internet]. 2001 Nov;67(5–6):279–88. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-0609.2001.00561.x>
123. Bradley AJ, Carrington BM, Lawrance JAL, Ryder WDJ, Radford JA. Assessment and significance of mediastinal bulk in Hodgkin's disease: Comparison between computed tomography and chest radiography. *J Clin Oncol*. 1999;
124. Akhtari M, Milgrom SA, Pinnix CC, Reddy JP, Dong W, Smith GL, et al. Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation. *Blood* [Internet]. 2018;131(1):84–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29038339>
125. Rogasch JMM, Hundsdoerfer P, Hofheinz F, Wedel F, Schatka I, Amthauer H, et al. Pretherapeutic FDG-PET total metabolic tumor volume predicts response to induction therapy in pediatric Hodgkin's lymphoma. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Dec 3;18(1):521. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4432-4>
126. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Cochet A, Humbert O, et al. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(9):1735–43.

127. Casasnovas R-O, Kanoun S, Tal I, Cottereau A-S, Edeline V, Brice P, et al. Baseline total metabolic volume (TMTV) to predict the outcome of patients with advanced Hodgkin lymphoma (HL) enrolled in the AHL2011 LYSA trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 May 20;34(15_suppl):7509–7509. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.7509
128. Cottereau AS, Becker S, Broussais F, Casasnovas O, Kanoun S, Roques M, et al. Prognostic value of baseline total metabolic tumor volume (TMTV0) measured on FDG-PET/CT in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL). *Ann Oncol* [Internet]. 2016 Apr;27(4):719–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375341935762X>
129. Meignan M, Cottereau AS, Versari A, Chartier L, Dupuis J, Boussetta S, et al. Baseline Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in High-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Multicenter Studies. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Oct 20;34(30):3618–26. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.66.9440>
130. Tseng D, Rachakonda LP, Su Z, Advani R, Horning S, Hoppe RT, et al. Interim-treatment quantitative PET parameters predict progression and death among patients with Hodgkin's disease. *Radiat Oncol* [Internet]. 2012 Jan 19;7(1):5. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-7-5>
131. Hyun SH, Choi JY, Kim K, Kim J, Shim YM, Um S-WW, et al. Volume-based parameters of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography improve outcome prediction in early-stage non-small cell lung cancer after surgical resection. *Ann Surg* [Internet]. 2013 Feb;257(2):364–70. Available from: <http://journals.lww.com/00000658-201302000-00027>
132. Lee P, Weerasuriya DK, Lavori PW, Quon A, Hara W, Maxim PG, et al. Metabolic Tumor Burden Predicts for Disease Progression and Death in Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2007 Oct;69(2):328–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301607006827>
133. Garcia R, Hernandez JM, Caballero MD, Gonzalez M, Galende J, Del Cainizo MC, et al. Serum lactate dehydrogenase level as a prognostic factor in hodgkin's. *Br J Cancer* [Internet]. 1993 Dec;68(6):1227–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8260377>
134. Gobbi PG, Cavalli C, Federico M, Bertoloni D, Di Prisco UA, Rossi A, et al. Hodgkin's disease prognosis: a directly predictive equation. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1988 Mar 26;1(8587):675–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2895213>

135. Gobbi PG, Gendarini A, Crema A, Cavalli C, Attardo-Parrinello G, Federico M, et al. Serum albumin in Hodgkin's disease. *Cancer* [Internet]. 1985 Jan 15;55(2):389–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2578086>
136. Méric J-B, Rottey S, Olausson K, Soria J-C, Khayat D, Rixe O, et al. Cyclooxygenase-2 as a target for anticancer drug development. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2006 Jul;59(1):51–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16531064>
137. Mestre F, Gutiérrez A, Rodríguez J, Ramos R, Garcia JF, Martínez-Serra J, et al. Radiation therapy overcomes adverse prognostic role of cyclooxygenase-2 expression on Reed-Sternberg cells in early Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2015 May 1;92(1):84–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25475251>
138. Koh YW, Park C, Yoon DH, Suh C, Huh J. Prognostic significance of COX-2 expression and correlation with Bcl-2 and VEGF expression, microvessel density, and clinical variables in classical Hodgkin lymphoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2013 Aug;37(8):1242–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23851330>
139. Mestre F, Gutierrez A, Ramos R, Martínez-Serra J, Sánchez L, Matheu G, et al. Expression of COX-2 on Reed-Sternberg cells is an independent unfavorable prognostic factor in Hodgkin lymphoma treated with ABVD. *Blood* [Internet]. 2012 Jun 21;119(25):6072–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547578>
140. Ratnasinghe D, Daschner PJ, Anver MR, Kasprzak BH, Taylor PR, Yeh GC, et al. Cyclooxygenase-2, P-glycoprotein-170 and drug resistance; is chemoprevention against multidrug resistance possible? *Anticancer Res* [Internet]. 21(3C):2141–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11501838>
141. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somers R, Meerwaldt JH, Carde P, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Intern Med* [Internet]. 1991 Mar 1;114(5):361–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1992877>
142. Bien E, Balcerska A. Serum Soluble Interleukin-2 Receptor, Beta2-Microglobulin, Lactate Dehydrogenase and Erythrocyte Sedimentation Rate in Children with Hodgkin's Lymphoma. *Scand J Immunol* [Internet]. 2009 Nov;70(5):490–500. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3083.2009.02313.x>
143. Wu S, Zhou Y, Hua H-Y, Zhang Y, Zhu W-Y, Wang Z-Q, et al. Inflammation marker ESR is effective in predicting outcome of diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Oct 19;18(1):997. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30340560>

144. Tubiana M, Henry-Amar M, Burgers M V, van der Werf-Messing B, Hayat M. Prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate in clinical stages I-II of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* [Internet]. 1984 Mar;2(3):194–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6366151>
145. Friedman S, Henry-Amar M, Cosset J-M, Carde P, Hayat M, Dupouy N, et al. Therapeutic implications and sites of relapse predicted by elevated posttherapy erythrocyte sedimentation rate in early stage Hodgkin disease. *Am J Hematol* [Internet]. 1991 Aug;37(4):253–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.2830370408>
146. Friedman S, Henry-Amar M, Cosset JM, Carde P, Hayat M, Dupouy N, et al. Evolution of erythrocyte sedimentation rate as predictor of early relapse in posttherapy early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* [Internet]. 1988 Apr;6(4):596–602. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1988.6.4.596>
147. da Silveira da Rocha TMB, Miranda Silva ALP, Fortier SC, Chiattonne CS. Evaluation correlates C-reactive protein with advanced stage Hodgkin's lymphoma and response to treatment in a tertiary university hospital in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2015 Jul;37(4):242–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1516848415000845>
148. Child JA, Cooper EH, Illingworth S, Worthy TS. Biochemical Markers in Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. In 1978. p. 180–9. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-81246-0_20
149. Child JA, Spati B, Illingworth S, Barnard D, Corbett S, Simmons A V, et al. Serum beta 2 microglobulin and C-reactive protein in the monitoring of lymphomas: findings in a multicenter study and experience in selected patients. *Cancer* [Internet]. 1980 Jan 15;45(2):318–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6153152>
150. Zielinski CC, Preis P, Aiginger P, Eibl MM. Acute-phase-proteins and parameters of humoral immunity in patients with advanced Hodgkin's disease. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 1985 Jul;110(1):65–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00402504>
151. Haase R, Vilser C, Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Kluge R, Ruschke K, et al. Evaluation of the Prognostic Meaning of C-reactive Protein (CRP) in Children and Adolescents with Classical Hodgkin's Lymphoma (HL). *Klin Pädiatrie* [Internet]. 2012 Oct 9;224(06):377–81. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1323824>
152. Legouffe E, Rodriguez C, Picgt MC, Richard B, Klein B, Rossi JF, et al. C-Reactive Protein Serum Level is a Valuable and Simple Prognostic Marker in Non Hodgkin's

- Lymphoma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 1998 Jan;31(3–4):351–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428199809059228>
153. Herishanu Y, Perry C, Braunstein R, Metser U, Goor O, Rogowski O, et al. Early-mid treatment C-reactive protein level is a prognostic factor in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* [Internet]. 2007 Aug;79(2):150–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0609.2007.00894.x>
 154. Wieland A, Kerbl R, Berghold A, Schwinger W, Mann G, Urban C. C-reactive protein (CRP) as tumor marker in pediatric and adolescent patients with Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* [Internet]. 2003 Jul;41(1):21–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mpo.10286>
 155. Dukers DF, Meijer CJLMLM, Ten Berge RL, Vos W, Ossenkuppele GJ, Oudejans JJ. High numbers of active caspase 3-positive Reed-Stenberg cells in pretreatment biopsy specimens of patients with Hodgkin disease predict favorable clinical outcome. *Blood* [Internet]. 2002 Jul 1;100(1):36–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12070005>
 156. Plattel WJ, Alsada ZND, van Imhoff GW, Diepstra A, van den Berg A, Visser L. Biomarkers for evaluation of treatment response in classical Hodgkin lymphoma: comparison of sGalectin-1, sCD163 and sCD30 with TARC. *Br J Haematol* [Internet]. 2016 Dec;175(5):868–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27610595>
 157. Montagnana M, Danese E. Red cell distribution width and cancer. *Annals of Translational Medicine*. 2016.
 158. Ai L, Mu S, Hu Y. Prognostic role of RDW in hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2018;
 159. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tanca L, Cherchi MC, et al. The role of inflammation, Iron, And nutritional status in cancer-related anemia: Results of a large, Prospective, Observational study. *Haematologica*. 2015;
 160. Ma Y, Jin Z, Zhou S, Ye H, Jiang S, Yu K. Prognostic significance of the red blood cell distribution width that maintain at high level following completion of first line therapy in mutiple myeloma patients. *Oncotarget* [Internet]. 2018 Feb 9;9(11):10118–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29515796>
 161. Miao Y, Zhou XH, Guo JJ, Sun Q, Shi K, Wu JZ, et al. Association of red blood cell distribution width and outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Cancer Med*. 2019;

162. Zhou S, Fang F, Chen H, Zhang W, Chen Y, Shi Y, et al. Prognostic significance of the red blood cell distribution width in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Oncotarget*. 2017;
163. Podhorecka M, Halicka D, Szymczyk A, Macheta A, Chocholska S, Hus M, et al. Assessment of red blood cell distribution width as a prognostic marker in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*. 2016;
164. Bento L, Díaz-López A, Barranco G, Martín-Moreno AM, Baile M, Martín A, et al. New prognosis score including absolute lymphocyte/monocyte ratio, red blood cell distribution width and beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: Spanish Lymphoma Group Experience (GELTAMO). *Br J Haematol*. 2020;
165. Li M, Xia H, Zheng H, Li Y, Liu J, Hu L, et al. Red blood cell distribution width and platelet counts are independent prognostic factors and improve the predictive ability of IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 Dec 11;19(1):1084. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-6281-1>
166. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2015.
167. Wang PF, Song SY, Guo H, Wang TJ, Liu N, Yan CX. Prognostic role of pretreatment red blood cell distribution width in patients with cancer: A meta-analysis of 49 studies. *Journal of Cancer*. 2019.
168. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2009 Apr 1;133(4):628–32. Available from: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/133/4/628/460743/Relation-Between-Red-Blood-Cell-Distribution-Width>
169. Hohaus S, Massini G, Giachelia M, Vannata B, Bozzoli V, Cuccaro A, et al. Anemia in Hodgkin's Lymphoma: The Role of Interleukin-6 and Hepcidin. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 May 20;28(15):2538–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406921>
170. Hohaus S, Giachelia M, Cuccaro A, Voso MT, Leone G. Iron in Hodgkin's lymphoma. *Crit Rev Oncog* [Internet]. 2013;18(5):463–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23879590>
171. Dörner MH, Abel U, Fritze D, Manke HG, Drings P. Serum ferritin in relation to the

- course of Hodgkin's disease. *Cancer* [Internet]. 1983 Dec 15;52(12):2308–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6640502>
172. Bezwoda WR, Derman DP, Bothwell TH, Baynes R, Hesdorffer C, MacPhail AP. Serum ferritin and Hodgkin's disease. *Scand J Haematol* [Internet]. 2009 Apr 24;35(5):505–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0609.1985.tb02820.x>
 173. Fernandez-Alvarez R, Gonzalez-Rodriguez AP, Gonzalez ME, Rubio-Castro A, Dominguez-Iglesias F, Solano J, et al. Serum ferritin as prognostic marker in classical Hodgkin lymphoma treated with ABVD-based therapy. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2015;56(11):3096–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25860241>
 174. Schoof N, Franklin J, Fürst R, Zander T, Bonin F, Peyrade F, et al. Interleukin-10 Gene Polymorphisms are Associated With Freedom From Treatment Failure for Patients With Hodgkin Lymphoma. *Oncologist*. 2013;
 175. Vera-Lozada G, Minnicelli C, Segges P, Stefanoff G, Kristcevic F, Ezpeleta J, et al. Interleukin 10 (IL10) proximal promoter polymorphisms beyond clinical response in classical Hodgkin lymphoma: Exploring the basis for the genetic control of the tumor microenvironment. *Oncoimmunology* [Internet]. 2018;7(5):e1389821. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29721365>
 176. Hohaus S, Giachelia M, Di Febo A, Martini M, Massini G, Vannata B, et al. Polymorphism in cytokine genes as prognostic markers in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2007;
 177. Umino K, Fujiwara S, Ikeda T, Kawaguchi S, Toda Y, Ito S, et al. Predictive value of soluble interleukin-2 receptor level at diagnosis on the outcome for patients with classical Hodgkin lymphoma treated with ABVD with or without radiotherapy. *Ann Hematol* [Internet]. 2019 Sep 25;98(9):2121–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-019-03738-3>
 178. Marri PR, Hodge LS, Maurer MJ, Ziesmer SC, Slager SL, Habermann TM, et al. Prognostic significance of pretreatment serum cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2013;
 179. Greaves P, Clear A, Coutinho R, Wilson A, Matthews J, Owen A, et al. Expression of FOXP3, CD68, and CD20 at Diagnosis in the Microenvironment of Classical Hodgkin Lymphoma Is Predictive of Outcome. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Jan 10;31(2):256–62. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.39.9881>
 180. Alvaro T. Outcome in Hodgkin's Lymphoma Can Be Predicted from the Presence of Accompanying Cytotoxic and Regulatory T Cells. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2005 Feb

15;11(4):1467–73. Available from:

<http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-04-1869>

181. Kelley TW, Pohlman B, Elson P, Hsi ED. The Ratio of FOXP3+ Regulatory T Cells to Granzyme B+ Cytotoxic T/NK Cells Predicts Prognosis in Classical Hodgkin Lymphoma and Is Independent of bcl-2 and MAL Expression. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2007 Dec 1;128(6):958–65. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article-lookup/doi/10.1309/NB3947K383DJ0LQ2>
182. Tzankov A, Meier C, Hirschmann P, Went P, Pileri SA, Dimhofer S. Correlation of high numbers of intratumoral FOXP3+ regulatory T cells with improved survival in germinal center-like diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* [Internet]. 2008 Feb 1;93(2):193–200. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.11702>
183. Oudejans JJ, Jiwa NM, Kummer JA, Ossenkoppele GJ, van Heerde P, Baars JW, et al. Activated Cytotoxic T Cells as Prognostic Marker in Hodgkin's Disease. *Blood* [Internet]. 1997 Feb 15;89(4):1376–82. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/89/4/1376/139046/Activated-Cytotoxic-T-Cells-as-Prognostic-Marker>
184. Gruss HJ, Dölken G, Brach MA, Mertelsmann R, Herrmann F. High concentrations of the interleukin-1 receptor antagonist in serum of patients with Hodgkin's disease. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1992 Oct 17;340(8825):968. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1357359>
185. Weihrauch MR, Manzke O, Beyer M, Haverkamp H, Diehl V, Bohlen H, et al. Elevated Serum Levels of CC Thymus and Activation-Related Chemokine (TARC) in Primary Hodgkin's Disease: Potential for a Prognostic Factor. *Cancer Res* [Internet]. 2005 Jul 1;65(13):5516–9. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/0008-5472.CAN-05-0100>
186. Sauer M, Plütschow A, Jachimowicz RD, Kleefisch D, Reiners KS, Ponader S, et al. Baseline serum TARC levels predict therapy outcome in patients with Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* [Internet]. 2013 Feb;88(2):113–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.23361>
187. Guidetti A, Mazzocchi A, Miceli R, Paterno' E, Taverna F, Spina F, et al. Early reduction of serum TARC levels may predict for success of ABVD as frontline treatment in patients with Hodgkin Lymphoma. *Leuk Res* [Internet]. 2017 Nov;62:91–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014521261730526X>
188. Visco C, Nadali G, Vassilakopoulos TP, Bonfante V, Viviani S, Gianni AM, et al. Very

high levels of soluble CD30 recognize the patients with classical Hodgkin's lymphoma retaining a very poor prognosis. *Eur J Haematol* [Internet]. 2006 Nov;77(5):387–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879607>

189. Nadali G, Tavecchia L, Zanolin E, Bonfante V, Viviani S, Camerini E, et al. Serum level of the soluble form of the CD30 molecule identifies patients with Hodgkin's disease at high risk of unfavorable outcome. *Blood* [Internet]. 1998 Apr 15;91(8):3011–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531614>
190. Levin LI, Breen EC, Birmann BM, Batista JL, Magpantay LI, Li Y, et al. Elevated serum levels of sCD30 and IL6 and detectable il10 precede classical hodgkin lymphoma diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(7):1114–23.
191. Zanotti R, Trolese A, Ambrosetti A, Nadali G, Visco C, Ricetti MM, et al. Serum levels of soluble CD30 improve International Prognostic Score in predicting the outcome of advanced Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2002 Dec;13(12):1908–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453859>
192. Biggar RJ, Johansen JS, Smedby KE, Rostgaard K, Chang ET, Adami H-O, et al. Serum YKL-40 and interleukin 6 levels in Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2008 Nov 1;14(21):6974–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980992>
193. Vreugdenhil G, Löwenberg B, van Eijk HG, Swaak AJ. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. Raised serum interleukin-6 (IL-6) levels and effects of IL-6 and anti-IL-6 on in vitro erythropoiesis. *Rheumatol Int* [Internet]. 1990;10(3):127–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2392639>
194. Bataille R, Jourdan M, Zhang XG, Klein B. Serum levels of interleukin 6, a potent myeloma cell growth factor, as a reflect of disease severity in plasma cell dyscrasias. *J Clin Invest* [Internet]. 1989 Dec;84(6):2008–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2592570>
195. Blay JY, Negrier S, Combaret V, Attali S, Goillot E, Merrouche Y, et al. Serum level of interleukin 6 as a prognosis factor in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* [Internet]. 1992 Jun 15;52(12):3317–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1596890>
196. Kurzrock R, Redman J, Cabanillas F, Jones D, Rothberg J, Talpaz M. Serum interleukin 6 levels are elevated in lymphoma patients and correlate with survival in advanced Hodgkin's disease and with B symptoms. *Cancer Res* [Internet]. 1993 May 1;53(9):2118–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8481913>
197. Gaiolla RD, Domingues MAC, Niéro-Melo L, De Oliveira DE. Serum levels of interleukins

- 6, 10, and 13 before and after treatment of classic Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;
198. Cozen W, Gill PS, Ingles SA, Masood R, Martínez-Maza O, Cockburn MG, et al. IL-6 levels and genotype are associated with risk of young adult Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2004 Apr 15;103(8):3216–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070705>
 199. Cordano P, Lake A, Shield L, Taylor GM, Alexander FE, Taylor PRA, et al. Effect of IL-6 promoter polymorphism on incidence and outcome in Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* [Internet]. 2005 Feb;128(4):493–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15686457>
 200. Hsi ED, Li H, Nixon AB, Schöder H, Bartlett NL, LeBlanc M, et al. Serum levels of TARC, MDC, IL-10, and soluble CD163 in Hodgkin lymphoma: a SWOG S0816 correlative study. *Blood* [Internet]. 2019 Apr 18;133(16):1762–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30723079>
 201. Niens M, Visser L, Nolte IM, van der Steege G, Diepstra A, Cordano P, et al. Serum chemokine levels in Hodgkin lymphoma patients: highly increased levels of CCL17 and CCL22. *Br J Haematol* [Internet]. 2008 Mar;140(5):527–36. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2007.06964.x>
 202. Poppema S. Immunobiology and Pathophysiology of Hodgkin Lymphomas. *Hematology* [Internet]. 2005 Jan 1;2005(1):231–8. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2005/1/231/19268/Immunobiology-and-Pathophysiology-of-Hodgkin>
 203. Azhar M, Din HU, Muhammad I, Hashmi SN, Akhtar F. Frequency of Epstein-Barr virus in classical Hodgkin Lymphoma. *J Ayub Med Coll Abbottabad* [Internet]. 28(2):271–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28718560>
 204. Diepstra A, Niens M, Vellenga E, van Imhoff GW, Nolte IM, Schaapveld M, et al. Association with HLA class I in Epstein-Barr-virus-positive and with HLA class III in Epstein-Barr-virus-negative Hodgkin's lymphoma. *Lancet (London, England)* [Internet]. 365(9478):2216–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15978930>
 205. Huang X, Kushekhar K, Nolte I, Kooistra W, Visser L, Bouwman I, et al. Multiple HLA class I and II associations in classical Hodgkin lymphoma and EBV status defined subgroups. *Blood* [Internet]. 2011 Nov 10;118(19):5211–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21921049>
 206. Murray PG, Young LS. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis

of classical Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2019 Aug 15;134(7):591–6. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/134/7/591/260723/An-etiological-role-for-the-EpsteinBarr-virus-in>

207. Huang X, Kushekhar K, Nolte I, Kooistra W, Visser L, Bouwman I, et al. HLA Associations in Classical Hodgkin Lymphoma: EBV Status Matters. Masucci MG, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jul 10;7(7):e39986. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0039986>
208. Niens M, Jarrett RF, Hepkema B, Nolte IM, Diepstra A, Platteel M, et al. HLA-A*02 is associated with a reduced risk and HLA-A*01 with an increased risk of developing EBV+ Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2007 Nov 1;110(9):3310–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630352>
209. Katebi M, Sharifi N, Tarhini M, Otroock ZK, Bazarbachi A, Kchour G. Frequency of Epstein–Barr virus expression in various histological subtypes of Hodgkin’s lymphoma. *Histopathology* [Internet]. 2008 May;52(6):775–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2559.2008.03019.x>
210. Myriam BD, Sonia Z, Hanene S, Teheni L, Mounir T. Prognostic significance of Epstein-Barr virus (EBV) infection in Hodgkin lymphoma patients. *J Infect Chemother* [Internet]. 2017 Mar;23(3):121–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034523>
211. Koh YW, Yoon DH, Suh C, Huh J. Impact of the Epstein-Barr virus positivity on Hodgkin’s lymphoma in a large cohort from a single institute in Korea. *Ann Hematol* [Internet]. 2012 Sep;91(9):1403–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22526365>
212. Kanakry JA, Li H, Gellert LL, Lemas MV, Hsieh WS, Hong F, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA predicts outcome in advanced Hodgkin lymphoma: Correlative analysis from a large North American cooperative group trial. *Blood* [Internet]. 2013 May 2;121(18):3547–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23386127>
213. Park JH, Yoon DH, Kim S, Park JS, Park C-S, Sung H, et al. Pretreatment whole blood Epstein-Barr virus-DNA is a significant prognostic marker in patients with Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* [Internet]. 2016 Apr;95(5):801–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26883027>
214. Hohaus S, Santangelo R, Giachelia M, Vannata B, Massini G, Cuccaro A, et al. The viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in peripheral blood predicts for biological and clinical characteristics in Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2011 May 1;17(9):2885–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21478335>

215. Kamper P, Bendix K, Hamilton-Dutoit S, Honore B, Nyengaard JR, D'Amore F, et al. Tumor-infiltrating macrophages correlate with adverse prognosis and Epstein-Barr virus status in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* [Internet]. 2011 Feb 1;96(2):269–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21071500>
216. Grewal R, Irimie A, Naidoo N, Mohamed N, Petrushev B, Chetty M, et al. Hodgkin's lymphoma and its association with EBV and HIV infection. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2018;55(2):102–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29316828>
217. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* [Internet]. 2006 Dec 1;108(12):3786–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16917006>
218. Carbone A, Gloghini A, Caruso A, De Paoli P, Dolcetti R. The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis. *Int J cancer* [Internet]. 2017;140(6):1233–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27750386>
219. Imbeault M, Ouellet M, Giguère K, Bertin J, Bélanger D, Martin G, et al. Acquisition of host-derived CD40L by HIV-1 in vivo and its functional consequences in the B-cell compartment. *J Virol* [Internet]. 2011 Mar;85(5):2189–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21177803>
220. Kiani H, Makvandi M, Samarbafzadeh A, Teimoori A, Nisi N, Mehravaran H, et al. Association of HHV-6 with Hodgkin and non Hodgkin lymphoma. *Iran J Microbiol* [Internet]. 2016 Apr;8(2):153–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27307982>
221. Kashanchi F, Araujo J, Doniger J, Muralidhar S, Hoch R, Khleif S, et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) ORF-1 transactivating gene exhibits malignant transforming activity and its protein binds to p53. *Oncogene* [Internet]. 1997 Jan 23;14(3):359–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9018122>
222. Kashanchi F, Thompson J, Sadaie MR, Doniger J, Duvall J, Brady JN, et al. Transcriptional activation of minimal HIV-1 promoter by ORF-1 protein expressed from the Sall-L fragment of human herpesvirus 6. *Virology* [Internet]. 1994 May 15;201(1):95–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8178493>
223. Lacroix A, Jaccard A, Rouzioux C, Piguet C, Petit B, Bordessoule D, et al. HHV-6 and EBV DNA quantitation in lymph nodes of 86 patients with Hodgkin's lymphoma. *J Med Virol* [Internet]. 2007 Sep;79(9):1349–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17607791>

224. Lacroix A, Collot-Teixeira S, Mardivirin L, Jaccard A, Petit B, Pigué C, et al. Involvement of human herpesvirus-6 variant B in classic Hodgkin's lymphoma via DR7 oncoprotein. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2010 Oct 1;16(19):4711–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20858841>
225. Eliassen E, Lum E, Pritchett J, Ongradi J, Krueger G, Crawford JR, et al. Human Herpesvirus 6 and Malignancy: A Review. *Front Oncol* [Internet]. 2018;8:512. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30542640>
226. Siddon A, Lozovatsky L, Mohamed A, Hudnall SD. Human herpesvirus 6 positive Reed-Sternberg cells in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 Sep;158(5):635–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22757777>
227. Bessi L, Vially P-J, Bohers E, Ruminy P, Maingonnat C, Bertrand P, et al. Somatic mutations of cell-free circulating DNA detected by targeted next-generation sequencing and digital droplet PCR in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2019;60(2):498–502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30068243>
228. Borchmann S, Engert A. The genetics of Hodgkin lymphoma: an overview and clinical implications. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2017 Sep;29(5):307–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28697001>
229. Spina V, Brusca 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* [Internet]. 2018;131(22):2413–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29449275>
230. Tiacci E, Ladewig E, Schiavoni G, Penson A, Fortini E, Pettrossi V, et al. Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2018;131(22):2454–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29650799>
231. Roemer MGM, Advani RH, Redd RA, Pinkus GS, Natkunam Y, Ligon AH, et al. Classical Hodgkin Lymphoma with Reduced β 2M/MHC Class I Expression Is Associated with Inferior Outcome Independent of 9p24.1 Status. *Cancer Immunol Res* [Internet]. 2016;4(11):910–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27737878>
232. Copie-Bergman C, Plonquet A, Alonso MA, Boulland M-L, Marquet J, Divine M, et al. MAL expression in lymphoid cells: further evidence for MAL as a distinct molecular marker of primary mediastinal large B-cell lymphomas. *Mod Pathol* [Internet]. 2002 Nov;15(11):1172–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429796>
233. Hsi ED, Sup SJ, Alemany C, Tso E, Skacel M, Elson P, et al. MAL Is Expressed in a Subset of Hodgkin Lymphoma and Identifies a Population of Patients With Poor

- Prognosis. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2006 May 1;125(5):776–82. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article-lookup/doi/10.1309/98KLHRDAM5CMDHE2>
234. Sup SJ, Alemañy CA, Pohlman B, Elson P, Malhi S, Thakkar S, et al. Expression of bcl-2 in classical Hodgkin's lymphoma: an independent predictor of poor outcome. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Jun 1;23(16):3773–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809450>
235. Vassallo J, Metze K, Traina F, A. de Souza C, Lorand-Metze I. The Prognostic Relevance of Apoptosis-related Proteins in Classical Hodgkin's Lymphomas. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2003 Jan;44(3):483–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1042819021000037958>
236. Rassidakis GZ, Medeiros LJ, Vassilakopoulos TP, Viviani S, Bonfante V, Nadali G, et al. BCL-2 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin disease predicts a poorer prognosis in patients treated with ABVD or equivalent regimens. *Blood* [Internet]. 2002 Dec 1;100(12):3935–41. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/100/12/3935/88278/BCL2-expression-in-Hodgkin-and-ReedSternberg-cells>
237. Montalbán C, García JF, Abreira V, González-Camacho L, Morente MM, Bello JL, et al. Influence of biologic markers on the outcome of Hodgkin's lymphoma: a study by the Spanish Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 May 1;22(9):1664–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117989>
238. Smolewski P, Robak T, Krykowski E, Blasińska-Morawiec M, Niewiadomska H, Pluzanska A, et al. Prognostic factors in Hodgkin's disease: multivariate analysis of 327 patients from a single institution. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2000 Mar;6(3):1150–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10741746>
239. Cencini E, Fabbri A, Rigacci L, Lazzi S, Gini G, Cox MC, et al. Evaluation of the prognostic role of tumour-associated macrophages in newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma and correlation with early FDG-PET assessment. *Hematol Oncol* [Internet]. 2017 Mar;35(1):69–78. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hon.2249>
240. Koh YW, Kang HJ, Park C, Yoon DH, Kim S, Suh C, et al. The ratio of the absolute lymphocyte count to the absolute monocyte count is associated with prognosis in Hodgkin's lymphoma: correlation with tumor-associated macrophages. *Oncologist* [Internet]. 2012;17(6):871–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22588324>
241. Zaki MAA, Wada N, Ikeda J, Shibayama H, Hashimoto K, Yamagami T, et al. Prognostic implication of types of tumor-associated macrophages in Hodgkin lymphoma. *Virchows*

- Arch [Internet]. 2011 Oct;459(4):361–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21874508>
242. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Mar 11;362(10):875–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20220182>
243. Gotti M, Nicola M, Lucioni M, Fiaccadori V, Ferretti V, Sciarra R, et al. Independent prognostic impact of tumour-infiltrating macrophages in early-stage Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol* [Internet]. 2017 Sep;35(3):296–302. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hon.2295>
244. Touati M, Delage-Corre M, Monteil J, Abraham J, Moreau S, Remenieras L, et al. CD68-positive tumor-associated macrophages predict unfavorable treatment outcomes in classical Hodgkin lymphoma in correlation with interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography assessment. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2015 Feb 27;56(2):332–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766492>
245. Low SE, Horsman JM, Walters SJ, Hancock H, Smith P, Linch D, et al. Risk-adjusted prognostic models for Hodgkin's disease (HD) and grade II non-Hodgkin's lymphoma (NHL II): validation on 6728 British National Lymphoma Investigation patients. *Br J Haematol* [Internet]. 2003 Jan;120(2):277–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2141.2003.04061.x>
246. Gallamini A, Kostakoglu L. Interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: a compass for a safe navigation in clinical trials? *Blood* [Internet]. 2012 Dec 13;120(25):4913–20. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/120/25/4913/31121/Interim-FDGPET-in-Hodgkin-lymphoma-a-compass-for-a>
247. Gallamini A. Positron emission tomography scanning: a new paradigm for the management of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* [Internet]. 2010 Jul 1;95(7):1046–8. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2010.024885>
248. Bari A, Marcheselli L, Marcheselli R, Pozzi S, Cox MC, Baldessari C, et al. Absolute monocyte count at diagnosis could improve the prognostic role of early FDG-PET in classical Hodgkin lymphoma patients. *Br J Haematol* [Internet]. 2018;180(4):600–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27785782>
249. Vassilakopoulos TP, Dimopoulou MN, Angelopoulou MK, Petevi K, Pangalis GA, Moschogiannis M, et al. Prognostic Implication of the Absolute Lymphocyte to Absolute Monocyte Count Ratio in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma Treated With Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine or Equivalent Regimens. *Oncologist* [Internet]. 2016 Mar;21(3):343–53. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26921291>

250. Tadmor T, Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, Aviv A, Baldini L, et al. Absolute Monocyte Count and Lymphocyte-Monocyte Ratio Predict Outcome in Nodular Sclerosis Hodgkin Lymphoma: Evaluation Based on Data From 1450 Patients. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2015 Jun;90(6):756–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26046410>
251. Porrata LF, Ristow K, Colgan JP, Habermann TM, Witzig TE, Inwards DJ, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* [Internet]. 2012 Feb;97(2):262–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21993683>
252. Romano A, Vetro C, Donnarumma D, Forte S, Ippolito M, Di Raimondo F. Early interim 2-(1)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* [Internet]. 2012 Jun;97(6):e21-3; author reply e24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665531>
253. Marcheselli R, Bari A, Tadmor T, Marcheselli L, Cox MC, Pozzi S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis is an independent prognostic factor in patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study involving 990 patients. *Hematol Oncol* [Internet]. 2017 Dec;35(4):561–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27791277>
254. Porrata LF, Ristow K, Habermann T, Inwards DJ, Micallef IN, Markovic SN. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *Am J Hematol* [Internet]. 2010 Nov;85(11):896–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20842639>
255. Koh YW, Kang HJ, Park C, Yoon DH, Kim S, Suh C, et al. Prognostic significance of the ratio of absolute neutrophil count to absolute lymphocyte count in classic Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2012 Dec;138(6):846–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23161719>
256. Rotondo R, Bertolotto M, Barisione G, Astigiano S, Mandruzzato S, Ottonello L, et al. Exocytosis of azurophil and arginase 1-containing granules by activated polymorphonuclear neutrophils is required to inhibit T lymphocyte proliferation. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2011 May;89(5):721–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21330347>
257. Munder M, Schneider H, Luckner C, Giese T, Langhans C-D, Fuentes JM, et al. Suppression of T-cell functions by human granulocyte arginase. *Blood* [Internet]. 2006 Sep 1;108(5):1627–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16709924>

258. Dogan A, Demircioglu S. Assessment of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Classic Hodgkin Lymphoma Patients. *Pakistan J Med Sci* [Internet]. 35(5):1270–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31488991>
259. el-Hag A, Clark RA. Immunosuppression by activated human neutrophils. Dependence on the myeloperoxidase system. *J Immunol* [Internet]. 1987 Oct 1;139(7):2406–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2821114>
260. Wang K, Chang B, Chen X, Liu P, Wuxiao Z, Wang Z, et al. A prognostic model based on pretreatment platelet lymphocyte ratio for stage IE/II E upper aerodigestive tract extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Med Oncol* [Internet]. 2014 Dec;31(12):318. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25377661>
261. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2014 Jul;23(7):1204–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24793958>
262. Reddy JP, Hernandez M, Gunther JR, Dabaja BS, Martin G V, Jiang W, et al. Pre-treatment neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio are prognostic of progression in early stage classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* [Internet]. 2018;180(4):545–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29271057>
263. Gaudio F, Perrone T, Mestice A, Curci P, Giordano A, Delia M, et al. Peripheral blood CD4/CD19 cell ratio is an independent prognostic factor in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2014 Jul;55(7):1596–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164533>
264. Keresztes K, Szollosi Z, Simon Z, Tarkanyi I, Nemes Z, Illes A. Retrospective analysis of the prognostic role of tissue eosinophil and mast cells in Hodgkin's lymphoma. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2007 Sep;13(3):237–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02893504>
265. Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, Lindegaard H, Vestergaard H, Felding P, et al. Eosinophilia in routine blood samples and the subsequent risk of hematological malignancies and death. *Am J Hematol* [Internet]. 2013 Oct;88(10):843–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765950>
266. Desenne JJ, Acquatella G, Stern R, Muller A, Sánchez M, Somoza R. Blood eosinophilia in Hodgkin's disease. A follow-up of 25 cases in Venezuela. *Cancer* [Internet]. 1992 Mar 1;69(5):1248–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1739923>
267. Glimelius I, Rubin J, Fischer M, Molin D, Amini R-M, Venge P, et al. Effect of eosinophil

- cationic protein (ECP) on Hodgkin lymphoma cell lines. *Exp Hematol* [Internet]. 2011 Aug;39(8):850–8. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301472X11002360>
268. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Meissner J, et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2013 Dec;24(12):3070–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24148816>
269. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol ADG, Kluin-Nelemans JC, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Jul 1;24(19):3128–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754934>
270. André MPEE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Jun 1;35(16):1786–94. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28291393>
271. Romano A, Pavoni C, Di Raimondo F, Tarella C, Viviani S, Rossi A, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and the presence of large nodal mass are independent predictors of early response: A subanalysis of the prospective phase II PET-2-adapted HD0607 trial. *Cancer Med* [Internet]. 2020 Dec 6;9(23):8735–46. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.3396>
272. Porrata LF, Ristow KM, Habermann TM, Macon WR, Witzig TE, Colgan JP, et al. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio recovery during ABVD treatment cycles predicts clinical outcomes in classical Hodgkin lymphoma. *Blood Cancer J* [Internet]. 2013 Apr 19;3:e110. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23599022>
273. Galvez-Silva J, Maher OM, Park M, Liu D, Hernandez F, Tewari P, et al. Prognostic Analysis of Absolute Lymphocyte and Monocyte Counts after Autologous Stem Cell Transplantation in Children, Adolescents, and Young Adults with Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2017 Aug;23(8):1276–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28435146>
274. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Aug 12;363(7):640–52. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818855>

275. Radford J, Barrington S, Counsell N, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J, et al. Involved Field Radiotherapy Versus No Further Treatment in Patients with Clinical Stages IA and IIA Hodgkin Lymphoma and a 'Negative' PET Scan After 3 Cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID Trial. *Blood* [Internet]. 2012 Nov 16;120(21):547–547. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/120/21/547/86940/Involved-Field-Radiotherapy-Versus-No-Further>
276. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Aug 20;25(24):3746–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646666>
277. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2006 Jan 1;107(1):52–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150944>
278. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* [Internet]. 2006 Apr;91(4):475–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16585014>
279. Moskowitz AJ, Schöder H, Gavane S, Thoren KL, Fleisher M, Yahalom J, et al. Prognostic significance of baseline metabolic tumor volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(20):2196–203.
280. Cuccaro A, Annunziata S, Cupelli E, Martini M, Calcagni ML, Rufini V, et al. CD68+ cell count, early evaluation with PET and plasma TARC levels predict response in Hodgkin lymphoma. *Cancer Med* [Internet]. 2016 Mar;5(3):398–406. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758564>
281. Agostinelli C, Gallamini A, Stracqualursi L, Agati P, Tripodo C, Fuligni F, et al. The combined role of biomarkers and interim PET scan in prediction of treatment outcome in classical Hodgkin's lymphoma: a retrospective, European, multicentre cohort study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2016 Oct;3(10):e467–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692305>
282. Bröckelmann PJ, Müller H, Casasnovas O, Hutchings M, von Tresckow B, Jürgens M, et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2017 Jun 1;28(6):1352–8. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327958>

283. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Carde P, Noordijk EM, Thomas J, et al. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Eur J Cancer* [Internet]. 1992;28A(11):1847–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1389523>
284. Ballova V, Rüffer J-U, Haverkamp H, Pfistner B, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSg) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2005 Jan;16(1):124–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598949>
285. 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* [Internet]. 2013 Apr;161(1):76–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356491>
286. Scholz M, Engert A, Franklin J, Josting A, Diehl V, Hasenclever D, et al. Impact of first- and second-line treatment for Hodgkin's lymphoma on the incidence of AML/MDS and NHL--experience of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group analyzed by a parametric model of carcinogenesis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2011 Mar;22(3):681–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20720088>
287. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Feb 10;27(5):805–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124807>
288. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Oct 20;23(30):7614–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186594>
289. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2007 Feb 7;99(3):206–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17284715>
290. Advani RH, Hoppe RT, Baer D, Mason J, Warnke R, Allen J, et al. Efficacy of

- abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2013 Apr;24(4):1044–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136225>
291. Advani RH, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Robinson KS, Gascoyne RD, et al. Randomized Phase III Trial Comparing ABVD Plus Radiotherapy With the Stanford V Regimen in Patients With Stages I or II Locally Extensive, Bulky Mediastinal Hodgkin Lymphoma: A Subset Analysis of the North American Intergroup E2496 Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Jun 10;33(17):1936–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897153>
292. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014 Jul 15;89(4):854–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23790512>
293. Bredenfeld H, Franklin J, Nogova L, Josting A, Fries S, Mailänder V, et al. Severe pulmonary toxicity in patients with advanced-stage Hodgkin's disease treated with a modified bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, and gemcitabine (BEACOPP) regimen is probably related to the combination o. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 Jun 15;22(12):2424–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136597>
294. Friedberg JW, Neuberg D, Kim H, Miyata S, McCauley M, Fisher DC, et al. Gemcitabine added to doxorubicin, bleomycin, and vinblastine for the treatment of de novo Hodgkin disease: unacceptable acute pulmonary toxicity. *Cancer* [Internet]. 2003 Sep 1;98(5):978–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942565>
295. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MWJ, Zijlstra JM, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Sep 10;27(26):4239–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667275>
296. Hodgson DC, Koh E-S, Tran TH, Heydarian M, Tsang R, Pintilie M, et al. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer* [Internet]. 2007 Dec 1;110(11):2576–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17941006>
297. Mata E, Díaz-López A, Martín-Moreno AM, Sánchez-Beato M, Varela I, Mestre MJ, et al. Analysis of the mutational landscape of classic Hodgkin lymphoma identifies disease heterogeneity and potential therapeutic targets. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Dec

- 19;8(67):111386–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29340061>
298. Gutierrez A, Rodriguez J, Martinez-Serra J, Gines J, Paredes P, Garcia F, et al. Gemcitabine and oxaliplatinum: an effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2014;7:2093–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25419147>
299. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 1999 Apr;17(4):1244. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561185>
300. Krueger RF, Derringer J, Markon KE, Watson D, Skodol AE. Initial construction of a maladaptive personality trait model and inventory for DSM-5. *Psychol Med* [Internet]. 2012 Sep;42(9):1879–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153017>
301. Gutiérrez F, Aluja A, Peri JM, Calvo N, Ferrer M, Baillés E, et al. Psychometric Properties of the Spanish PID-5 in a Clinical and a Community Sample. *Assessment* [Internet]. 2017 Apr;24(3):326–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26391204>
302. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat Methods* [Internet]. 2012 Jun 28;9(7):676–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743772>
303. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2015 Feb 2;42(2):328–54. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-014-2961-x>
304. Kanoun S, Tal I, Berriolo-Riedinger A, Rossi C, Riedinger J-M, Vrigneaud J-M, et al. Influence of Software Tool and Methodological Aspects of Total Metabolic Tumor Volume Calculation on Baseline [18F]FDG PET to Predict Survival in Hodgkin Lymphoma. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(10):e0140830. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473950>
305. Cordero, P.A.; Pamos, A.; Seisdedos, C.N.; Avia AM, D.; Costa, P.T.; McCrae RR. *Inventario de personalidad Neo Revisado (NEOPI-R), Inventario Neo Reducido de Cinco Factores (NEO-FFI): Manual Profesional*. TEA Editor, editor. Manual Profesional. Madrid; 2008.
306. Lopez Andrade B, Robredo B, Sartori F, Herráez I, Duran Pastor MA, Garcia Recio M, et al. Red Cell Distribution Width (RDW) at Diagnosis Is Associated to Advanced Stage,

- Worse Response and Poor Prognosis in Hodgkin Lymphoma. *Blood* [Internet]. 2016 Dec 2;128(22):5373–5373. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/128/22/5373/99977/Red-Cell-Distribution-Width-RDW-at-Diagnosis-Is>
307. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine*. 2005.
 308. Periša V, Zibar L, Sinčić-Petričević J, Knezović A, Periša I, Barbić J. Red blood cell distribution width as a simple negative prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Croat Med J* [Internet]. 2015 Aug;56(4):334–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26321026>
 309. Luo H, Quan X, Song XY, Zhang L, Yin Y, He Q, et al. Red blood cell distribution width as a predictor of survival in nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2017;
 310. Meng S, Ma Z, Lu C, Liu H, Tu H, Zhang W, et al. Prognostic value of elevated red blood cell distribution width in Chinese patients with multiple myeloma. *Ann Clin Lab Sci*. 2017;
 311. Lee H, Kong SY, Sohn JY, Shim H, Youn HS, Lee S, et al. Elevated red blood cell distribution width as a simple prognostic factor in patients with symptomatic multiple myeloma. *Biomed Res Int*. 2014;
 312. Chrobák L, Zák P, Podzimek K, Stránský P. Red cell distribution width (RDW) as a marker of disease activity in patients with hairy cell leukemia. *Acta medica (Hradec Kral* [Internet]. 1998;41(1):23–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9588069>
 313. Iriyama N, Hatta Y, Kobayashi S, Uchino Y, Miura K, Kurita D, et al. Higher red blood cell distribution width is an adverse prognostic factor in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Anticancer Res*. 2015;
 314. Shi Z, Li B, Huang H, Qin T, Xu Z, Zhang H, et al. Prognostic impact of red blood cell distribution width in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* [Internet]. 2019;186(2):352–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30836422>
 315. Rauw J, Wells RA, Chesney A, Reis M, Zhang L, Buckstein R. Validation of a scoring system to establish the probability of myelodysplastic syndrome in patients with unexplained cytopenias or macrocytosis. *Leuk Res* [Internet]. 2011 Oct;35(10):1335–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212611002177>
 316. Costa PT, McCrae RR, Löckenhoff CE. Personality Across the Life Span. *Annu Rev*

- Psychol [Internet]. 2019 Jan 4;70(1):423–48. Available from:
<https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-psych-010418-103244>
317. Grov EK, Fosså SD, Bremnes RM, Dahl O, Klepp O, Wist E, et al. The personality trait of neuroticism is strongly associated with long-term morbidity in testicular cancer survivors. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2009 Jan 13;48(6):842–9. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02841860902795232>
 318. Neeme M, Aavik A, Aavik T, Punab M. Personality and Utilization of Prostate Cancer Testing. *SAGE Open* [Internet]. 2015 Jul 1;5(3):215824401559332. Available from:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2158244015593324>
 319. Hagger-Johnson G, Sabia S, Nabi H, Brunner E, Kivimaki M, Shipley M, et al. Low conscientiousness and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality over 17years: Whitehall II cohort study. *J Psychosom Res* [Internet]. 2012 Aug;73(2):98–103. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022399912001377>
 320. Bogg T, Roberts BW. The Case for Conscientiousness: Evidence and Implications for a Personality Trait Marker of Health and Longevity. *Ann Behav Med* [Internet]. 2013 Jun 8;45(3):278–88. Available from: <https://academic.oup.com/abm/article/45/3/278-288/4443218>
 321. Nakaya N, Hansen PE, Schapiro IR, Eplöv LF, Saito-Nakaya K, Uchitomi Y, et al. Personality traits and cancer survival: a Danish cohort study. *Br J Cancer* [Internet]. 2006 Jul 17;95(2):146–52. Available from: <http://www.nature.com/articles/6603244>
 322. Lahey BB. Public health significance of neuroticism. *Am Psychol* [Internet]. 2009;64(4):241–56. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0015309>
 323. Morgan S, Cooper B, Paul S, Hammer MJ, Conley YP, Levine JD, et al. Association of personality profiles with depressive, anxiety, and cancer-related symptoms in patients undergoing chemotherapy. *Pers Individ Dif* [Internet]. 2017 Oct;117:130–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0191886917303689>
 324. Langford DJ, Morgan S, Cooper B, Paul S, Kober K, Wright F, et al. Association of personality profiles with coping and adjustment to cancer among patients undergoing chemotherapy. *Psychooncology* [Internet]. 2020 Jun 22;29(6):1060–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pon.5377>
 325. Rochefort C, Hoerger M, Turiano NA, Duberstein P. Big Five personality and health in adults with and without cancer. *J Health Psychol* [Internet]. 2019 Sep 22;24(11):1494–504. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1359105317753714>

326. Hill PL, Turiano NA, Hurd MD, Mroczek DK, Roberts BW. Conscientiousness and longevity: An examination of possible mediators. *Health Psychol* [Internet]. 2011 Sep;30(5):536–41. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0023859>
327. Terracciano A, Löckenhoff CE, Zonderman AB, Ferrucci L, Costa PT. Personality Predictors of Longevity: Activity, Emotional Stability, and Conscientiousness. *Psychosom Med* [Internet]. 2008 Jul;70(6):621–7. Available from: <https://journals.lww.com/00006842-200807000-00001>
328. Gleason MEJ, Weinstein Y, Balsis S, Oltmanns TF. The Enduring Impact of Maladaptive Personality Traits on Relationship Quality and Health in Later Life. *J Pers* [Internet]. 2014 Dec;82(6):493–501. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jopy.12068>
329. Suzuki T, Griffin SA, Samuel DB. Capturing the DSM-5 Alternative Personality Disorder Model Traits in the Five-Factor Model's Nomological Net. *J Pers* [Internet]. 2017 Apr;85(2):220–31. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jopy.12235>
330. Watson D, Stasik SM, Ro E, Clark LA. Integrating Normal and Pathological Personality. *Assessment* [Internet]. 2013 Jun 16;20(3):312–26. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1073191113485810>
331. Henares Montiel J, Ruiz-Pérez I, Sordo L. Salud mental en España y diferencias por sexo y por comunidades autónomas. *Gac Sanit* [Internet]. 2020 Mar;34(2):114–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S021391111930086X>
332. Alonso J, Lépine J-P, ESEMeD/MHEDEA 2000 Scientific Committee. Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2007;68 Suppl 2:3–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17288501>
333. Villagrasa B, Olaya B, Lopez-Anton R, de la Cámara C, Lobo A, Santabárbara J. Prevalence of anxiety disorder among older adults in Spain: A meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 Mar;246:408–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032718319396>
334. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2006 Apr;126(12):445–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775306719698>
335. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Instituto Nacional de Estadística Encuesta Nacional de Salud 2017.

336. Miret M, Caballero FF, Huerta-Ramírez R, Moneta MV, Olaya B, Chatterji S, et al. Factors associated with suicidal ideation and attempts in Spain for different age groups. Prevalence before and after the onset of the economic crisis. *J Affect Disord* [Internet]. 2014 Jul;163:1–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032714001566>
337. Gabilondo A, Alonso J, Pinto-Meza A, Vilagut G, Fernández A, Serrano-Blanco A, et al. Prevalencia y factores de riesgo de las ideas, planes e intentos de suicidio en la población general española. Resultados del estudio ESEMeD. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2007 Oct;129(13):494–500. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775307728968>
338. Fundación Española para la Prevención del Suicidio Observatorio del Suicidio en España 2017. 2019. p. 1–8.
339. Semba RD, Patel K V., Ferrucci L, Sun K, Roy CN, Guralnik JM, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: The Women’s Health and Aging Study I. *Clin Nutr* [Internet]. 2010 Oct;29(5):600–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561410000427>
340. Sutin AR, Terracciano A, Deiana B, Naitza S, Ferrucci L, Uda M, et al. High Neuroticism and low Conscientiousness are associated with interleukin-6. *Psychol Med* [Internet]. 2010 Sep 9;40(9):1485–93. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291709992029/type/journal_article
341. Matsushita M, Kumano-Go T, Suganuma N, Adachi H, Yamamura S, Morishima H, et al. Anxiety, neuroticism and oxidative stress: cross-sectional study in non-smoking college students. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2010 Aug;64(4):435–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20653910>
342. Wagner E-YN, Ajdacic-Gross V, Strippoli M-PF, Gholam-Rezaee M, Glaus J, Vandeleur C, et al. Associations of Personality Traits With Chronic Low-Grade Inflammation in a Swiss Community Sample. *Front Psychiatry* [Internet]. 2019 Nov 12;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2019.00819/full>
343. Parmač Kovačić M, Galić Z, Jerneiĉ Ž. Social Desirability Scales as Indicators of Self-Enhancement and Impression Management. *J Pers Assess* [Internet]. 2014 Sep 3;96(5):532–43. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00223891.2014.916714>
344. Dhillon S, Bagby RM, Kushner SC, Burchett D. The impact of underreporting and overreporting on the validity of the Personality Inventory for DSM–5 (PID-5): A simulation

- analog design investigation. *Psychol Assess* [Internet]. 2017 Apr;29(4):473–8. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/pas0000359>
345. Keeley JW, Webb C, Peterson D, Roussin L, Flanagan EH. Development of a Response Inconsistency Scale for the Personality Inventory for DSM–5. *J Pers Assess* [Internet]. 2016 Jul 3;98(4):351–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00223891.2016.1158719>
346. Jennifer Dodorico McDonald. Measuring personality constructs: The advantages and disadvantages of self-reports, informant reports and behavioural assessments. *Enquire*. 2008;1:1–19.
347. McCrae RR, John OP. An introduction to the five-factor model and its applications. *J Pers* [Internet]. 1992 Jun;60(2):175–215. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1635039>
348. Eich HT, Diehl V, Görge H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified Chemotherapy and Dose-Reduced Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Sep 20;28(27):4199–206. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.29.8018>
349. Kumar A, Burger IA, Zhang Z, Drill EN, Migliacci JC, Ng A, et al. Definition of bulky disease in early stage Hodgkin lymphoma in computed tomography era: prognostic significance of measurements in the coronal and transverse planes. *Haematologica* [Internet]. 2016 Oct 1;101(10):1237–43. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2016.141846>
350. Kim C-Y, Hong CM, Kim D-H, Son SH, Jeong SY, Lee S-W, et al. Prognostic value of whole-body metabolic tumour volume and total lesion glycolysis measured on 18F-FDG PET/CT in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013 Sep 15;40(9):1321–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-013-2443-6>
351. Song M-K, Chung J-S, Shin H-J, Lee S-M, Lee S-E, Lee H-S, et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann Hematol* [Internet]. 2012 May 11;91(5):697–703. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-011-1357-2>
352. Cottreau A-S, Versari A, Loft A, Casasnovas O, Bellei M, Ricci R, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood* [Internet]. 2018 Mar 29;131(13):1456–63. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/131/13/1456/36613/Prognostic-value-of->

baseline-metabolic-tumor

353. Milgrom SA, Elhalawani H, Lee J, Wang Q, Mohamed ASR, Dabaja BS, et al. A PET Radiomics Model to Predict Refractory Mediastinal Hodgkin Lymphoma. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 4;9(1):1322. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-37197-z>
354. Mettler J, Müller H, Voltin C-A, Baues C, Klaeser B, Moccia A, et al. Metabolic Tumor Volume for Response Prediction in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma. *J Nucl Med* [Internet]. 2019 Feb;60(2):207–11. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.118.210047>
355. Procházka V, Gawande RS, Cayci Z, Froelich JW, Cao Q, Wilke C, et al. Positron Emission Tomography–Based Assessment of Metabolic Tumor Volume Predicts Survival after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2018 Jan;24(1):64–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879117307140>
356. Albano D, Mazzeo A, Spallino M, Muzi C, Zilioli VR, Pagani C, et al. Prognostic role of baseline 18F-FDG PET/CT metabolic parameters in elderly HL: a two-center experience in 123 patients. *Ann Hematol* [Internet]. 2020 Jun;99(6):1321–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32333153>
357. Pike LC, Kirkwood AA, Patrick P, Radford J, Burton C, Stevens L, et al. CAN BASELINE PET-CT FEATURES PREDICT OUTCOMES IN ADVANCED HODGKIN LYMPHOMA? A PROSPECTIVE EVALUATION OF UK PATIENTS IN THE RATHL TRIAL (CRUK/07/033). *Hematol Oncol* [Internet]. 2017 Jun;35:37–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2437_18
358. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2010 Aug;195(2):310–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651185>
359. Kostakoglu L, Chauvie S. Metabolic Tumor Volume Metrics in Lymphoma. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2018 Jan;48(1):50–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000129981730082X>
360. Song M-K, Chung J-S, Lee J-J, Jeong SY, Lee S-M, Hong J-S, et al. Metabolic tumor volume by positron emission tomography/computed tomography as a clinical parameter to determine therapeutic modality for early stage Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci* [Internet]. 2013 Dec;104(12):1656–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cas.12282>

