

# Factores pronósticos adversos clínicos e inmunohistoquímicos en linfoma de Hodgkin. Experiencia en una institución argentina

## Clinical and immunohistochemical adverse prognostic factors in Hodgkin lymphoma. Experience in an argentinian institution

Kalmus M, González M, Narbaitz M, Metrebian F,  
Zabaljauregui S, Rodríguez A

*Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex",  
Academia Nacional de Medicina*

mariana.kalmus@hotmail.com

TRABAJO PRESENTADO EN SESIÓN ORAL EN EL MARCO DEL XXIII CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA

Fecha recepción: 03/07/2018  
Fecha aprobación: 17/12/2018



ARTÍCULO  
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 22 n° 3: 261-268  
Septiembre - Diciembre 2018

**Palabras claves:** linfoma de Hodgkin,  
factores pronósticos,  
Índice Pronóstico Internacional.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma,  
prognostic factors,  
International Prognostic Score.

### Resumen

Contar con herramientas que permitan estratificar el riesgo de los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) al momento del diagnóstico continúa teniendo máxima relevancia en una era en la que se busca individualizar los esquemas terapéuticos con el objetivo de optimizar efectividad y reducir toxicidad, escalando la intensidad en los que padecen enfermedades de alto riesgo y reduciéndola en los que presentan enfermedades más benignas. La mayoría de los factores clásicos que se utilizan en la actualidad para estratificar el riesgo de los pacientes con LH fueron descriptos hace más de 15 años, pero en algunos trabajos más recientes no se ha logrado reproducir su valor pronóstico. El objetivo de este trabajo retrospectivo observacional fue estudiar las caracte-

rísticas clínicas e inmunohistoquímicas y su impacto pronóstico en pacientes con LH en una institución argentina. Se incluyeron 120 pacientes, con una mediana de seguimiento de 72 meses. El tiempo libre de progresión (TLP) y la supervivencia global (SG) a 5 años fue 74% y 84%, respectivamente. El Índice Pronóstico Internacional (IPS) demostró guardar impacto estadísticamente significativo tanto para el TLP ( $p = 0,01$ ) como para la SG ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, en el análisis multivariado sólo 1 variable (edad) resultó significativa para el TLP y 3 variables (edad, hemoglobina y estadio (EHE)) demostraron conservar poder pronóstico independiente para la SG. Un índice pronóstico compuesto por estos 3 factores (EHE) permitió discriminar a los pacientes

-de acuerdo a la presencia de 0, 1 o 2 o más de estos factores- en 3 grupos de riesgo tanto para TLP ( $p = 0,002$ ) como para SG ( $p < 0,001$ ). Este modelo simplificado mostró mayor poder predictivo que el IPS y permitiría identificar un grupo de riesgo muy alto (pacientes con  $\geq 2$  factores) con TLP y SG a 5 años menores al 60%.

### Abstract

The use of risk stratification tools for an accurate prediction of the outcome in Hodgkin lymphoma (HL) patients at the time of diagnosis is crucial in order to achieve a personalized management, in an era where the goal is to individualize the therapeutic schemes in order to maximize effectiveness and reduce toxicity, escalating treatment in patients who suffer from high-risk diseases and reducing intensity in those with more benign ones. However, most of the classic factors currently used for predicting outcome in patients with HL were described more than 15 years ago and in more recent studies their prognostic value has not been confirmed. The aim of this retrospective observational study was to assess the clinical and immunohistochemical characteristics and their prognostic impact in patients with HL in an Argentinian institution. One hundred and twenty patients were included, with a mean follow up of 72 months. Failure free progression (FFP) and overall survival (OS) at 5 years were 74% and 84%, respectively. The International Prognostic Score (IPS) remained prognostic both for FFP ( $p = 0,01$ ) and for OS ( $p < 0,001$ ). However, in the multivariate analysis only 1 variable (age) was significant for the FFP and 3 variables (age, stage and hemoglobin (ASH)) for the OS. A prognostic index composed by these 3 factors (ASH) allowed to discriminate patients -according to the presence of 0, 1 or 2 or more of these factors- in 3 risk groups for both FFP ( $p = 0,002$ ) and OS ( $p < 0,001$ ). This simplified prognostic model showed greater predictive power than the IPS and it might be able to identify a very high risk group (patients with 2 or more factors) with a 5 year-FFP and a 5 year-OS below 60%.

### Introducción

La tasa de curación del LH es de aproximadamente 80-90%, convirtiendo a esta enfermedad en una de las neoplasias con mayor supervivencia a largo plazo. En consecuencia, los sobrevivientes presentan

riesgo de desarrollar durante un largo período complicaciones relacionadas con el tratamiento. Por otro lado, 15-20% de los pacientes aún hoy serán resistentes al tratamiento o recaerán luego del mismo<sup>(1)</sup>. Por lo tanto, identificar factores pronósticos confiables que permitan diferenciar grupos de riesgo es crucial para guiar la terapia y prevenir el sub o el sobre-tratamiento de los pacientes con LH<sup>(2)</sup>. Se podría, así, diseñar una terapia adaptada al riesgo con el objetivo de maximizar las probabilidades de curación y minimizar la toxicidad<sup>(3)</sup>.

Desde hace más de 60 años se señalan diversos factores pronósticos en el LH. La mayoría de los factores clínicos clásicos, como el Índice Pronóstico Internacional (IPS) desarrollado por Hasenclever y colaboradores en 1998, fueron descriptos hace más de 10 años, y en algunos trabajos más actuales no se ha logrado reproducir su valor pronóstico. Recientemente ha cobrado relevancia la tomografía computada asociada a tomografía por emisión de positrones (PET-TC) como herramienta pronóstica, al permitir evaluar la respuesta precoz al tratamiento<sup>(4)</sup>. Sin embargo, su principal utilidad pronóstica es aplicable una vez que ya se ha avanzado con el tratamiento y además es aún poco accesible por alto costo y baja disponibilidad en muchos países. Variables serológicas descriptas más recientemente aún no están estandarizadas, suelen no estar disponibles y han sido muy poco utilizadas fuera de ensayos clínicos. Identificar predictores clínicos e inmunohistoquímicos continúa siendo atractivo por su accesibilidad y por la posibilidad de marcar pronóstico desde el momento del diagnóstico.

En Argentina la corriente actual en relación al manejo de los pacientes con LH se basa efectivamente en estrategias terapéuticas adaptadas según el estadio clínico y los factores pronósticos favorables o desfavorables de cada paciente. Sin embargo, las variables que se utilizan para clasificar a los pacientes se extrapolan de guías de diagnóstico y tratamiento europeas, norteamericanas y canadienses, y hasta la fecha no hay publicaciones que describan las características clínicas o evalúen el impacto de dichos factores en los pacientes con LH en la población argentina.

El objetivo de este trabajo es estudiar las características clínicas e inmunohistoquímicas y su impacto pronóstico en pacientes con LH en nuestra población.

## Materiales y métodos

Se analizaron en forma retrospectiva los pacientes con LH clásico diagnosticado en el Instituto de Investigaciones Hematológicas “Mariano R. Castex” de la Academia Nacional de Medicina (IIHEMA) de la Ciudad de Buenos Aires entre diciembre de 1996 y enero de 2016. Se establecieron como criterios de elegibilidad: 1) edad mayor de 17 años; 2) confirmación diagnóstica de LH por hematopatóloga experta de dicha Institución, de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS); 3) encontrarse virgen de tratamiento; 4) haber realizado tratamiento (o seguimiento quienes no fueron tratados) en el IIHEMA. Se excluyeron los pacientes que recibieron tratamiento sin antraciclinas.

Los datos clínicos basales y los referentes al diagnóstico, el tratamiento y la evolución se obtuvieron de las historias clínicas.

El tiempo libre de progresión (TLP) se evaluó desde el diagnóstico hasta la aparición de refractariedad o recaída. La supervivencia global (SG) se consideró desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Stata14.1. Los resultados se informan como media±desvío estándar o mediana y rango en variables numéricas y como porcentaje en las categóricas. Se construyeron curvas de Kaplan Meier. Para comparar curvas se utilizó la prueba de Log-rank y se calcularon las tasas de riesgo (HR), tanto crudas como ajustadas en modelos multivariantes, con el análisis proporcional de Cox. Los intervalos de confianza (IC) se calcularon para el 95%. En todos los casos se consideró significativo un valor de p menor a 0,05.

## Resultados

Se incluyeron 120 pacientes. Las características clínicas basales se describen en la **Tabla 1**. La mediana de seguimiento desde el diagnóstico fue de 72 meses. Tres pacientes no recibieron tratamiento (por muerte temprana por SIDA, edad avanzada -92 años- y presentación con estado funcional 4). Todos los demás recibieron quimioterapia en primera línea basada en el protocolo ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina). Las características del tratamiento y los resultados se detallan en la **Tabla 2**. El TLP a 5 y a 10 años fue de 74% (IC 95% 64-81) y 70% (IC 95% 59-77) respectivamente. La SG a 5 y a 10 años fue de 84% (IC 95% 75-90) y 80% (IC 70-86) respectivamente.

**Tabla 1.** Características clínicas

Características	Nº pacientes 120 (%)
Edad	120
Mediana (rango) (años)	35 (18-92)
≥ 45 años	37 (31)
Género	120
Femenino	61 (51)
Masculino	59 (49)
Tipo histológico	120
Esclerosis nodular	66 (55)
Celularidad mixta	37 (31)
Depleción linfocitaria	4 (3)
Rico en linfocitos	4 (3)
No clasificado	9 (8)
Inmunohistoquímica	115 (5 N/D*)
CD30 +	113 (98)
CD15 +	93 (81)
CD20 +	11 (10)
EBV +	3/3
Bcl2 +	4/4
Áreas nodales	118 (2 N/D)
≥ 3	64 (54)
< 3	54 (46)
Estadio Ann Arbor	119 (1 N/D)
I	16 (14)
II	48 (40)
III	26 (22)
IV	29 (24)
Enfermedad voluminosa (X)	120
Sí	47 (39)
Síntomas B (B)	120
Sí	69 (58)
Extensión	119 (1 N/D)
Localizado*	51 (43)
Avanzado	68 (57)
ECOG Estado funcional	120
≥ 2	6 (5)
< 2	114 (95)
Eritrosedimentación	102 (18 N/D)
> 50 mm/h	54 (53)
Hemoglobina	119 (1 N/D)
< 10,5 g/dL	39 (33)

Leucocitos	119 (1 N/D)
≥ 15000/uL	16 (13)
Linfocitos	118 (2 N/D)
< 600/uL y/o < 8%	25 (21)
Relación linfocitos/monocitos	110 (10 N/D)
< 1,1	28 (25)
LDH	118 (2N/D)
Elevada	42 (36)
FAL	117 (3 N/D)
Elevada	69 (59)
Albúmina	77 (43 N/D)
< 4 g/dL	48 (62)
β2 microglobulina	42 (78 N/D)
> 3,5 mg/L	14 (33)
HIV	119 (1 N/D)
positivo	5 (4)
Enfermedad pulmonar previa	120
Sí	3 (2)
Insuficiencia cardíaca previa	120
Sí	0 (0)

\* No disponible \* Estadio I o Estadio II sin B + X

^ Estadio IIBX o Estadio III o IV

**Tabla 2.** Tratamiento y resultados

Tratamiento	Nº pacientes (%)
Tratamiento	117
Quimioterapia	117 (100)
Radioterapia	50 (42)
Esquema quimioterapia	117
ABVD*	113 (97)
CVPP/ABVD^	4 (3)
Respuesta	111 (6 N/D)
Remisión completa	94 (85)
Refractariedad <sup>+</sup>	17 (15)
Recaída <sup>×</sup>	94
Recaída	14 (15)
Muerte	120
Todas	20 (17)
Muerte por LH	13 (65)
Toxicidad por tratamiento	4 (20)
Mortalidad no relacionada	3 (15)

\* ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina

^ CVPP/ABVD: ciclos alternados CVPP (ciclofosfamida, vinblastina, procarbazona, prednisona) y ABVD

+ Refractariedad: remisión parcial, enfermedad estable, enfermedad progresiva

<sup>×</sup>Sobre pacientes en remisión completa

De las variables clínicas consideradas, el estadio IV de Ann Arbor fue la única que mostró un impacto pronóstico negativo significativo tanto en el TLP como en la SG; mientras que la edad ≥ 45 años y la hemoglobina < 10,5 g/dL se asociaron a una disminución en la SG (**Tabla 2**).

La cantidad de áreas nodales comprometidas, la presencia de masa tumoral voluminosa y la VSG > 50 mm/h no mostraron impacto significativo en la SLP ni en la SG, incluso cuando se evaluaron solamente en los pacientes con estadio localizado.

De las variables inmunohistoquímicas evaluadas, la ausencia de expresión de CD15 por las células de Reed Sternberg (CRS) resultó ser un factor adverso para la SG. Sin embargo, en el análisis multivariado perdió su impacto pronóstico, por lo que no fue incluido en el análisis final.

En la Tabla 2 se presentan los resultados del análisis univariado y multivariado del impacto de las 7 variables que componen el IPS sobre el TLP y la SG. Dado que la albúmina no resultó significativa en el análisis multivariado y, al estar dosada sólo en el 65% de los casos obligaba a reducir marcadamente el número de pacientes de la evaluación, fue excluida del análisis final.

Las variables que mostraron impacto sobre el TLP en el análisis multivariado fueron el estadio y la edad (ésta última en el margen de la significancia estadística), y sobre la SG, la hemoglobina, la edad y el estadio.

El IPS demostró conservar impacto pronóstico tanto para el TLP ( $p = 0,01$ ) como para la SG ( $p < 0,001$ ). Su aplicación sólo en los pacientes con LH estadio avanzado no aumentó el poder predictivo del índice. El IPS permitió separar a todos los pacientes estudiados -según cumplieran <3 o ≥ 3 puntos del índice- en dos grupos de riesgo significativamente distintos. Sin embargo, la mayoría de las variables que lo componen no demostraron impacto pronóstico independiente y, aun en el grupo de pacientes de mal pronóstico ( $IPS \geq 3$ ), la SG a 5 años fue superior al 75% (**Figuras 1 y 2**).

Tomando en cuenta las 3 variables que conservaron poder de predecir TLP o SG en el análisis multivariado, se confeccionó un modelo pronóstico multivariado simplificado (edad-hemoglobina-estadio: EHE) con impacto pronóstico significativo tanto para TLP ( $p = 0,003$ ) como para SG ( $p < 0,001$ ). Este modelo permitió separar a los pacientes en 3 grupos

de riesgo distinto, con un TLP a 5 años de 87%, 71% y 55% y SG a 5 años de 97%, 90% y 57% para los pacientes con 0, 1 y  $\geq 2$  factores, respectivamente (Figuras 3 y 4).

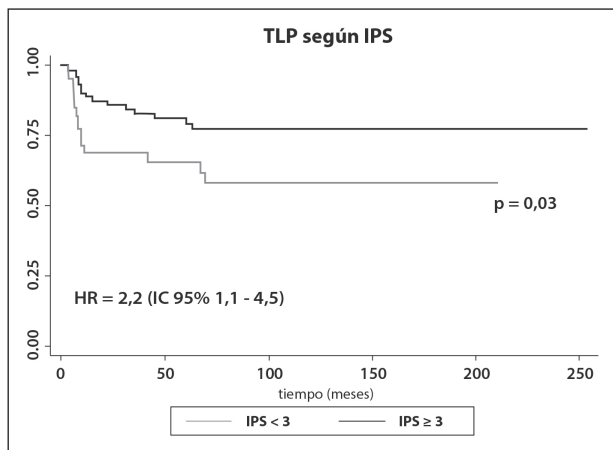


Figura 1

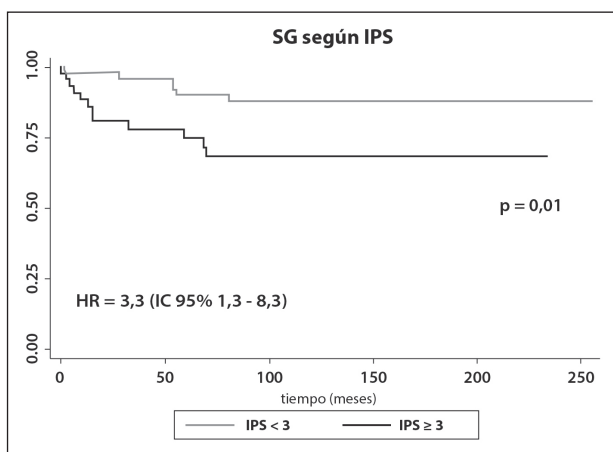


Figura 2

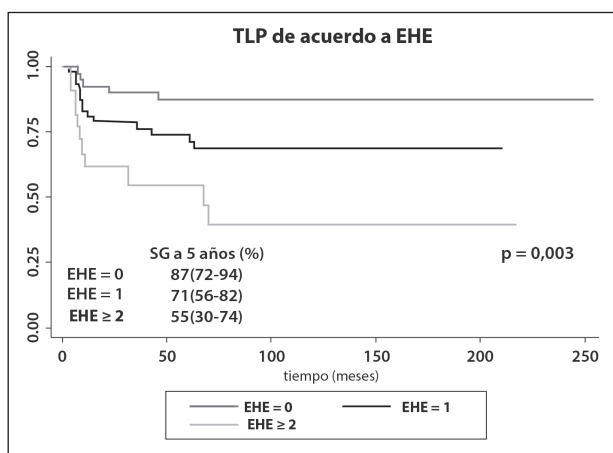


Figura 3

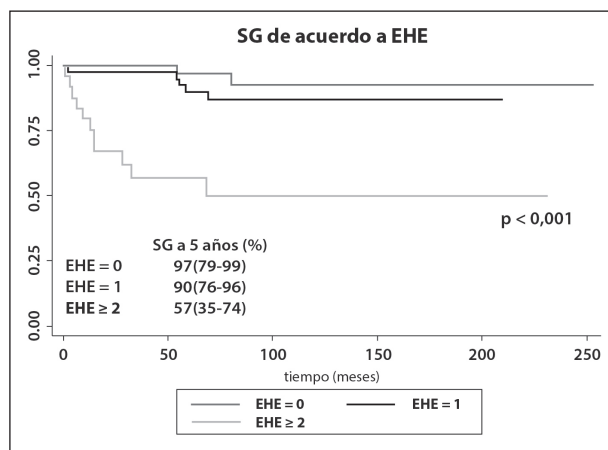


Figura 4

## Discusión

### Características de la población estudiada

La distribución etaria binodal característica de esta enfermedad se reprodujo en la población estudiada, con pico máximo en el adulto joven, y una mediana de edad de 35 años, similar a las publicaciones en adultos<sup>(3)</sup>. La clasificación histológica mostró una distribución similar a las publicadas, con un leve aumento en la proporción de celularidad mixta (CM), tal como se describe para países en vías de desarrollo<sup>(5)</sup>.

### Factores clínicos relacionados con las características del paciente

En concordancia con la mayoría de los trabajos que evalúan los factores de riesgo en el LH, en este estudio la edad demostró ser un factor pronóstico adverso tanto para la SG como para el TLP. El impacto de la edad en el pronóstico podría deberse a, por lo menos, 3 factores. En primer lugar, la edad avanzada se vincula frecuentemente con la menor tolerancia al tratamiento quimioterápico. Incluso se ha planteado que la edad es un parámetro subrogante de la tolerancia al tratamiento intensificado<sup>(2)</sup>, ya que el tratamiento del LH en los adultos mayores a menudo se complica con efectos tóxicos colaterales de la quimioterapia, por ejemplo la bleomicina se asocia a una alta incidencia de toxicidad pulmonar en este grupo etario y el tratamiento estándar con ABVD habitualmente no se recomienda en pacientes mayores de 70 años<sup>(1)</sup>. En segundo lugar, la presencia frecuente de comorbilidades asociadas en este grupo etario<sup>(6)</sup>. Tercero, parecería haber una asociación intrínseca entre la edad avanzada y una biología tumoral más agresiva<sup>(1)</sup>. Los pacientes añosos presentan

con mayor frecuencia el subtipo histológico CM y la edad avanzada se asocia a la presencia de virus Epstein Barr (EBV) en las CRS<sup>(7)</sup>. La hipótesis sería que la pérdida de control inmunológico en las células infectadas por EBV podría contribuir al desarrollo del LH asociado a EBV en los adultos mayores.

#### *Factores clínicos relacionados con la carga tumoral*

La presencia de masa tumoral voluminosa y la cantidad de áreas nodales afectadas, si bien son indicadores semicuantitativos de la carga tumoral que clásicamente se han utilizado para estratificar el riesgo de los pacientes con LH localizado, en este trabajo no mostraron relación con el TLP ni la SG, aun cuando se evaluaron solamente en los pacientes con LH en estadio localizado.

En cambio, el estadio IV de Ann Arbor -que implica la diseminación del LH más allá del microambiente del ganglio linfático a los órganos extralinfáticos- en este estudio demostró ser un factor pronóstico adverso tanto para TLP como para SG.

#### *Factores clínicos relacionados con la inflamación*

La mayoría de los hallazgos hematológicos y bioquímicos en el LH pueden atribuirse a la secreción de citoquinas y quemoquinas por las células del tumor (CRS) y las de su microambiente.

La anemia se describe al diagnóstico en hasta 40% de los pacientes y se ha demostrado su correlación con los niveles elevados de IL-6, hallazgo que condujo a la hipótesis de que la anemia estaría asociada a la actividad inflamatoria del microambiente del LH y a la síntesis de hepcidina mediada por IL-6<sup>(8)</sup>. Es posible que la anemia se asocie con una biología tumoral adversa, con aumento de la producción de citoquinas inflamatorias y/o infiltración por macrófagos y demostró ser un factor de riesgo adverso significativo tanto para TLP como para SG<sup>(9)</sup>. En coincidencia, en este estudio el descenso de hemoglobina impactó significativamente y negativamente en la SG. En cambio, otros parámetros de inflamación habitualmente utilizados en la estratificación de riesgo de los pacientes con LH, como la presencia de síntomas B, la VSG elevada, leucocitosis y linfopenia, no mostraron impacto pronóstico en el presente estudio. La albúmina disminuida se asoció débilmente a disminución en la SG y la  $\beta$ 2-microglobulina aumentada a una caída en el TLP, en ambos casos sin resultar el efecto estadísticamente significativo.

#### *Factores histológicos e inmunohistoquímicos*

En relación a las características y pronóstico propio

de cada subtipo, las variedades histológicas CM y depleción linfocitaria (DL) han sido asociadas con peor pronóstico<sup>(2)</sup>. En el presente trabajo se observó una mejoría en la SG en los pacientes con escleriosis nodular (EN), aunque no significativo; el subtipo rico en linfocitos (RL) no demostró asociarse a mejor pronóstico, aunque es difícil de evaluar considerando el escaso número de pacientes en estos 2 subgrupos.

El patrón inmunohistoquímico del LH es habitualmente CD30+/CD15+/CD20-. La ausencia de expresión de CD15 descrita en nuestra serie en 19% de los pacientes se correlacionó significativamente con un impacto negativo en la SG, observación coincidente con otras series internacionales<sup>(10)</sup>. Por su parte, la expresión de CD20 por las CRS se describe en 20-30% de los casos de LH clásico y se ha asociado tanto a resultados adversos como favorables<sup>(11-13)</sup>. En esta serie de casos la expresión de CD20, presente sólo en 10% de los pacientes estudiados, no tuvo un correlato clínico adverso.

#### *Índices pronósticos*

La capacidad de los factores pronósticos clásicos de discriminar pacientes con mayor riesgo de refractariedad, recaída y muerte, fueron descriptos en su mayoría hace más de 15 años y han sido puestos en duda en algunos trabajos más recientes<sup>(14-16)</sup>.

Para el LH avanzado, el IPS desarrollado en 1998 por el Proyecto Internacional de Factores Pronósticos identificó 7 predictores independientes de SLP: edad  $\geq$  45 años, género masculino, estadio IV, hemoglobina  $<$  10,5 g/dL, leucocitosis  $\geq$  15  $\times 10^9/L$ , linfopenia  $<$  0,6  $\times 10^9/L$  o  $<$  8% e hipoalbuminemia  $<$  4 g/dL<sup>(17)</sup>. Este índice, generado a partir de un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó el análisis de 4.695 pacientes, permitía separar a los pacientes en 6 grupos de riesgo según la cantidad de factores presentes, con un rango de SLP a 5 años que iba desde 84% (0 factores) hasta 42% ( $\geq$  5 factores), y se convirtió en el estándar en la estadificación pronóstica de los pacientes con LH avanzado en los últimos 15 años. Las fortalezas del IPS son el gran número de pacientes examinados, la participación internacional, la disponibilidad sencilla en la práctica clínica habitual de los factores identificados y el uso de ABVD como tratamiento de primera línea en la mayoría de los pacientes<sup>(4)</sup>.

Sin embargo, el IPS tiene al menos tres limitaciones importantes. En primer lugar, se excluyeron pa-

cientes mayores de 65 años de edad. Segundo, los pacientes incluidos recibieron tratamiento previo a 1992 y 20% no recibieron antraciclinas. Tercero, desde su desarrollo hasta ahora han habido mejorías considerables en los procesos diagnósticos y terapéuticos, resultando en una mejoría significativa de los resultados<sup>(9)</sup>.

Múltiples estudios que revaluaron el IPS en cohortes más recientes demostraron que el índice aún resulta predictivo a pesar de que, como es esperable, la diferencia entre los distintos grupos de riesgo disminuyó significativamente<sup>(9,18-22)</sup>.

El modelo pronóstico EHE se plantea como un índice aplicable a todos los pacientes con LH, independientemente de la extensión de la enfermedad al diagnóstico, que permitiría estratificar a los pacientes de forma más simple, con mayor impacto pronóstico y discriminando un grupo de riesgo alto verdadero con TLP y SG a 5 años menores al 60%.

#### *Perspectivas a futuro: marcadores biológicos*

En los últimos años se han descrito diversos biomarcadores que describen la actividad de la enfermedad de forma más sofisticada, precisa y más relevante desde el punto de vista patogénico<sup>(4)</sup>. Se trata de moléculas solubles, antígenos expresados por las CRS o por las células del microambiente, parámetros moleculares, perfiles de expresión génica, microARN específicos del tejido tumoral y polimorfismos de línea germinal que pueden detectarse en niveles aumentados en la sangre periférica<sup>(1,2)</sup>.

Las principales limitaciones que existen aún para la difusión de todos estos nuevos factores pronósticos es que la mayoría de ellos están basados en estudios de números pequeños a medianos de casos que aún necesitan validación, y que las técnicas utilizadas para su detección no son fácilmente reproducibles en laboratorios de referencia locales<sup>(23)</sup>.

#### **Conclusiones**

Se impone el desafío de definir parámetros aún vigentes que permitan estratificar el riesgo de los pacientes con LH individualmente y discriminar subgrupos que se beneficiarían de tratamientos reducidos o regímenes escalados. Aun más, es relevante conocer las características clínicas de los pacientes con LH en nuestro país, para luego detectar factores pronósticos, corroborar los índices de riesgo de otras poblaciones, e incluso desarrollar índices pronósticos propios, que permitan alcanzar los

objetivos de manejo y tratamiento mencionados.

El modelo pronóstico EHE aquí presentado debe ser validado en estudios prospectivos. De confirmarse los resultados, podría ofrecer la posibilidad de aplicar un índice simple y unificado para todos los pacientes con LH independientemente del estadio inicial, que permita identificar desde el diagnóstico un grupo de pacientes de riesgo alto verdadero, potencialmente pasibles de beneficiarse con un tratamiento intensificado.

Sin embargo, es esperable que a medida que los nuevos marcadores biológicos sean validados y la difusión de las tecnologías les permitan ganar accesibilidad, los modelos pronósticos basados en factores clínicos sean paulatinamente remplazados por modelos híbridos combinados con estas variables moleculares modernas que reflejan en forma más fisiopatológicamente relevante el pronóstico del LH.

#### **Declaración de conflictos de interés:**

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

#### **Bibliografía**

1. Cuccaro A, Bartolomei F, Cupelli E y col. Prognostic Factors in Hodgkin Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. Jul 2014; 6(1): e2014053.
2. Bröckelmann PJ, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP. Prognostic factors in hodgkin lymphoma. *Semin Hematol*. 2016 Jul;53(3):155-64.
3. Ansell M. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016; 91(4):435-422.
4. Connors JM. Risk assessment in the management of newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015; 125(11):1693-1702.
5. Gulley ML, Eagan PA, Quintanilla-Martinez L y col. Epstein-Barr virus DNA is abundant and monoclonal in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease: association with mixed cellularity subtype and Hispanic American ethnicity. *Blood*. 1994; 83:1595-1602.
6. Evens AM, Hong F, Gordon LI y col. The Efficacy and Tolerability of ABVD and Stanford V in Older Hodgkin Lymphoma Patients: A Comprehensive Analysis from the North American Intergroup Trial E2496. *Br J Haematol*. 2013; 161(1): 76-86.
7. Massini G, Siemer D, Hohaus S. EBV in Hodgkin Lymphoma. *Medit J Hemat Infect Dis*. 2009 Nov; 1(2): e2009013.

8. Hohauser S, Massini G, Giachella M y col. Anemia in Hodgkin's lymphoma: the role of interleukin-6 and hepcidin. *J Clin Oncol*. 2010; 28:2538-43.
9. Diefenbach C, Li H, Hong F y col. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *BJH*. 2015 Sept; 171, 530-538.
10. von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R y col. Classical Hodgkin's Disease, Clinical Impact of the Immunophenotype - *Am J Pathol*. 1997; 151:1123-1130.
11. Rassidakis GZ, Medeiros LJ, Viviani S y col. CD20 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease: associations with presenting features and clinical outcome. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20:1278-87.
12. Tzankov A, Krugmann J, Fend F y col. Prognostic significance of CD20 expression in classical Hodgkin lymphoma: a clinicopathological study of 119 cases. *Clinical Cancer Research*. 2003; 9:1381-6.
13. Portlock CS, Donnelly GB, Qin J, Straus D y col. Adverse prognostic significance of CD20 positive Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin's disease. *BJH*. 2004;125:701-8.
14. Advani RH, Hoppe RT, Maeda LS y col. Stage I-IIA non-bulky Hodgkin's lymphoma. Is further distinction based on prognostic factors useful? The Stanford Experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2011;81:5,1374-1379.
15. Davison L, Albert-Green A, Tsang R y col. Outcome of patients with early stage Hodgkin lymphoma according to the GHSG and NCIC-CTG risk classification: the Princess Margaret Hospital experience. *Haematologica*. 2012; 97(s1)- 1110- 17th Congress of the European Hematology Association 2012.
16. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, y col. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Annals of Oncology*. 2013; 24:3070-6.
17. Hasenclever D, Volker D. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *NEJM*. 1988; 339:1506-14.
18. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M y col. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:3383-8.
19. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris MP. Validation of the International Prognostic Score in patients with advanced Hodgkin's lymphoma treated in a single hematology Unit. *Haema*. 2001; 4:230-5.
20. Guisado P, Reyes Arranz V, Canales MS y col. Stage IV and age over 45 years are the only prognostic factors of the International Prognostic Score for the outcome of advanced Hodgkin lymphoma in the Spanish Hodgkin Lymphoma Study Group series. *Leukemia & Lymphoma*. May 2012; 53(5): 812-819.
21. Itoh K, Kinoshita T, Watanabe T y col. Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan. *Int J Hematol*. 2010; 91:446-455.
22. Casasnovas RO, Mounier N, Brice P y col. 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*. 2007; 25:1732-40.
23. Blum KA. Upcoming diagnostic and therapeutic developments in classical Hodgkin's lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010:93-100.