

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN EN UNA INSTITUCIÓN DE SALUD EN MEDELLÍN, COLOMBIA

LINA MARÍA MARTÍNEZ S, LUCELLY LÓPEZ L, LUIS FELIPE ÁLVAREZ H, CAMILO RUIZ M, JUAN DIEGO VILLEGAS Á, LAURA HERRERA A, MARÍA ANTONIA CORREA S, YUBAN S CUARTAS A, RICARDO A CARDONA Q, GLADYS S MEJÍA P, JOHAN SLOPERA V

UNIVERSIDAD PONTIFICIA BOLIVARIANA, ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD, FACULTAD DE MEDICINA, HOSPITAL PABLO TOBÓN URIBE. UNIVERSIDAD DE ANTIOQUÍA MEDELLÍN, COLOMBIA.

RESUMEN

OBJETIVO: Caracterizar los pacientes con linfoma de Hodgkin en un centro de salud de alta complejidad del área metropolitana de Medellín, Colombia. **MÉTODO:** Estudio de cohorte retrospectivo, que incluyó pacientes con linfoma de Hodgkin. La recolección de información fue por revisión de historias clínicas. Los datos obtenidos fueron consignados en Microsoft Excel y analizados en IBM SPSS versión 22. **RESULTADOS:** Se recolectaron 117 pacientes, el 51 % era de sexo femenino. Del total de pacientes, el 42 % tuvo diagnóstico de linfoma clásico y un 29 % se encontraba en estadio II. El estudio imagenológico más usado fue la tomografía computarizada en un 86 %. El 77 % de la población tuvo seguimiento ambulatorio mientras se encontró una mortalidad del 9 %. **CONCLUSIÓN:** La caracterización de la población con esta patología concuerda con lo reportado en la bibliografía, se presenta sin predisposición por sexo, el linfoma más frecuente el clásico con estadio II; la ayuda diagnóstica que prevaleció fue un estudio con buen rendimiento diagnóstico como la tomografía computarizada, lo que denota un buen abordaje diagnóstico y seguimiento a los pacientes. La mortalidad encontrada en la población manejada en esta institución fue de un 9 %, el cual no es considerado despreciable.

PALABRAS CLAVE: Linfoma, enfermedad de Hodgkin, hematología, linfocitos.

Recibido: 14/03/2022 Revisado: 17/05/2022

Aceptado para publicación: 12/06/2022

Correspondencia: Yuban S Cuartas A. Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78 B N 72 a 109. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina. Colombia Tel: +57(4) 4488388.

E-mail: yuban.cuartas@upb.edu.co

SUMMARY

OBJECTIVE: To characterize patients diagnosed with Hodgkin's lymphoma in a highly complex health institution in the metropolitan area of Medellín, Colombia. **METHOD:** Retrospective cohort study, which included patients with Hodgkin's lymphoma. Information gathering was done by review of medical stories. The data obtained were recorded on Microsoft Excel and analyzed in the IBM SPSS version 22 program. **RESULTS:** 117 patients were collected, 51 % were female. Of the total of patients, 42 % had a diagnosis of classic lymphoma and 29 % were diagnosed in stage II. Regarding imaging studies, the most commonly used diagnostic method was the computed tomography in 86 % of patients. 77 % of the population had ambulatory follow-up while a mortality of 9 % was found. **CONCLUSION:** The characterization of the population with this pathology in Medellín, Colombia, according to the found in the literature, is presented without predisposition by sex, the most frequent type of lymphoma is the classic with stage II; the diagnostic helps that prevailed was a study with good diagnostic performance such as computed tomography, which denotes a good diagnostic approach and patient follow-up. Mortality found in the population managed in this institution was 9%, a value that is not considered negligible.

KEY WORDS: Lymphoma, Hodgkin disease, hematology, lymphocytes.

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Hodgkin (HL) es un cáncer primario del sistema inmune que se presenta a cualquier edad, aunque con una mayor incidencia entre la tercera y la cuarta década de vida ⁽¹⁻³⁾. El HL es un cáncer clínico-patológicamente único, que se origina en las células B del centro germinal y tiene una incidencia anual de 2-3 por 100 000; lo que representa el 0,5 % de todas las malignidades nuevas diagnosticadas en EE.UU. ^(2,5). La supervivencia general del HL recién diagnosticado es aproximadamente del 80 % al 90 % ^(1,4). La tasa de recaída con radioterapia varía entre 20 % y 40 %; por otro lado, la radioterapia de campo extendido y la irradiación linfoide total se asociaron con la aparición de tumores sólidos secundarios entre 5 y 10 años después del tratamiento, el riesgo relativo de un cáncer sólido secundario es significativamente mayor entre los sobrevivientes de HL respecto a la población general, además de persistir durante al menos 25 años ^(6,7).

De acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el HL se clasifica en linfoma de Hodgkin clásico (CHL) o con predominio linfocítico nodular (NLPHL) ⁽⁷⁾. El HL clásico incluye cuatro variantes: esclerosis nodular (70 %), celularidad mixta (20 % a 25 %), rica en linfocitos (5 %) y empobrecida en linfocitos (menos del 1 %) ⁽⁸⁾. La mayoría de los pacientes son asintomáticos o tienen una linfadenopatía indolora; aproximadamente el 75 % de pacientes cursan con linfadenopatía cervical y/o supraclavicular, con presencia de masa mediastínica en un 60 % de los pacientes con HL tipo esclerosis nodular ⁽⁹⁾. Los hallazgos hematológicos incluyen leucocitosis, linfopenia, eosinofilia, anemia, fosfatasa alcalina elevada, velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada y Proteína C Reactiva (PCR) elevada ⁽⁹⁾.

La importancia de los estudios imagenológicos en los protocolos actuales para pacientes con HL es preponderante, pues determina la estadificación de la enfermedad; estos incluyen la radiografía de tórax, Tomografía Computarizada (TC) contrastada de cuello, tórax, abdomen y pelvis, y exploración con *PET CT* (tomografía por emisión de positrones – por sus siglas en inglés); la resonancia magnética suele usarse para una evaluación más detallada, particularmente de huesos y tejidos blandos, sin embargo, a menudo es utilizada como el primer estudio de imagen por la *European Network for Pediatric Hodgkin Lymphoma (EuroNet-PHL)* ^(2,10).

A pesar de su gran relevancia clínica y de que el uso de ayudas diagnósticas de imagen es parte del pilar de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HL, pocos son los estudios que caractericen los hallazgos imagenológicos en la población Latinoamericana. El objetivo del presente estudio fue caracterizar los pacientes con diagnóstico de HL y sus características imagenológicas en una institución de salud de alta complejidad del área metropolitana de Medellín. Colombia.

MÉTODO

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, la población de estudio fueron pacientes con diagnóstico histológico confirmado de HL quienes se hubieran realizado estudios radiológicos durante todas las atenciones en una institución de salud de alta complejidad del área metropolitana de Medellín. No se realizó cálculo muestral, puesto que se incluyeron todos los pacientes dentro del período establecido.

Técnica e instrumentos de recolección

La fuente de la información fue secundaria, a través de las historias clínicas, de los pacientes

con diagnóstico de HL. Para la recolección de la información se diseñó un formulario por parte del grupo de investigación, donde se recopilaron las variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas.

Procesamiento de la información y plan de análisis

La información recolectada fue digitada en una base de datos, las variables allí ingresadas se validaron con el fin de disminuir los posibles errores en digitación. El análisis se llevó a cabo a través del programa IBM SPSS Versión 22, se usaron frecuencias absolutas y relativas para describir las variables cualitativas, y mediana con rangos intercuartílicos para la edad.

Consideraciones éticas

La presente investigación se clasificó sin riesgo según la resolución 0008430 del Ministerio de Salud de Colombia, y contó con la aprobación del Comité de Ética de las instituciones participantes.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 117 pacientes, donde el 50,4 % (59) eran de sexo femenino. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 32 años, con un percentil 25 (P25) de 24 años y percentil 75 (P75) de 54 años. El 57,8 % (63) pertenecían al régimen de seguridad social contributivo, y 32,1 % (35) pertenecían al subsidiado.

En relación con los antecedentes patológicos personales, ningún paciente tenía antecedente de leucemia ni de infección por virus del Epstein Barr, pero el 31,6 % de ellos (37) no tenían registro en la historia clínica de esta variable. Respecto a la historia familiar, se encontró que únicamente el 2,56 % (3) de pacientes tenían registro de linfoma no Hodgkin, y 1,7 % (2) de

leucemia; el 63,2 % (74) no tenía reporte de esta información (Cuadro 1).

Cuadro 1. Antecedentes personales de los pacientes

Antecedente*	n (%)
Linfoma de Hodgkin	67 (57,8)
Linfoma no Hodgkin	8 (6,9)
VIH	6 (5,2)
Infección con linfocitosis	5 (4,3)
Trombocitopenia	4 (3,4)
Otras neoplasias	4 (3,4)
Anemia aplásica	2 (1,7)
Tuberculosis	2 (1,7)

* No son excluyentes.

En relación con la presentación clínica, las características más frecuentes fueron la linfadenopatía asintomática y los síntomas B, los cuales fueron presentados por el 60,6 % (71) y 32,4 % (38) de pacientes (Cuadro 2).

Cuadro 2. Presentación clínica de los pacientes

Característica clínica*	n (%)
Linfadenopatía asintomática	71 (60,6)
Síntomas B**	38 (32,4)
Hepatoesplenomegalia	27 (23,0)
Masa mediastinal en rayos X	13 (11,1)
Edema en esclavina	3 (2,5)
Prurito para neoplásico	2 (1,7)

* No son excluyentes

** Diaforesis nocturna, fiebre y/o pérdida objetiva de peso.

De acuerdo con la caracterización del linfoma, la principal clasificación histológica fue la clásica con 53,8 % (63), y el subtipo más frecuente el de

esclerosis nodular con el 47,8 % (56) pacientes, por su parte, el estadio más frecuente fue el II con 29 % (34).

Cuadro 3. Caracterización del linfoma de Hodgkin en los pacientes

Característica		n (%)
Clasificación histológica*	Clásica	63 (53,8)
	Esclerosis nodular	56 (47,8)
	Celularidad mixta	25 (21,3)
	Para-granuloma nodular	3 (2,5)
	Depleción de linfocitos	2 (1,7)
	Rico en linfocitos	2 (1,7)
Estadio	ND	21 (17,9)
	I	8 (6,8)
	II	34 (29,0)
	III	30 (25,6)
	IV	27 (23,0)
Recurrencia	ND	18 (15,3)
	Si	12 (10,2)
	No	86 (73,5)
	ND	19 (16,2)

* No son excluyentes.

En cuanto a las imágenes diagnósticas, la más utilizadas fueron la TC, la cual se realizó en el 87,8 % (101) de pacientes y la ecocardiografía en

el 58,9 % (69) de ellos, aunque también destaca el PET-CT con el 47 % (55) (Cuadro 4).

Cuadro 4. Imágenes diagnósticas utilizadas

Ayuda diagnóstica*	n (%)
Rayos X de tórax	57 (48,7)
Tomografía computarizada	101 (87,8)
Resonancia nuclear magnética	17 (14,5)
Tomografía por emisión de positrones	55 (47,0)
Gammagrafía ósea	1 (0,9)
Ecocardiografía	69 (58,9)
Ecografía doppler de miembros inferiores	4 (3,4)
Otros rayos X	3 (2,5)
Otras ecografías	13 (11,1)

* No son excluyentes

Respecto a los hallazgos radiológicos, se encontró que las adenopatías tanto en mediastino y cabeza y cuello fueron las más frecuentes para la TC con un 66 % (66) y 60 % (60) respectivamente, mientras que, en la tomografía por emisión de

positrones, el 49,1 % (27) presentó adenopatías en cabeza y cuello y 56,3 % (31) mediastinales. Los hallazgos mediastinales fueron los más frecuentes en la radiografía de tórax, presentándose en 38,6 % (22) de los pacientes (Cuadro 5).

Cuadro 5. Hallazgos radiológicos de los pacientes

Hallazgos en ayudas diagnósticas**	n (%)*
TC	
Adenopatías	
Adenopatías en cabeza y cuello	60 (60,0)
Adenopatías axilares	25 (25,0)
Adenopatías inguinales	11 (11,0)
Adenopatías pélvicas	4 (4,0)
Adenopatías mediastinales	66 (66,0)
Adenopatías intra-abdominales	40 (39,6)
Adenopatías en extremidades	1 (1,0)
Hallazgos extra-nodales	
Pulmonares	31 (31,0)
Cardíacas	8 (8,0)
Músculo-esqueléticas	9 (8,9)
Abdominales	35 (34,7)
Sistema nervioso central	1 (1,0)
Órgano abdominal comprometido	
Hígado	20 (19,8)
Bazo	18 (17,8)
Aparato gastrointestinal	9 (8,9)
Otros	5 (4,9)
Ecocardiografía	
FEVI reducida (< 40 %)	2 (2,9)
FEVI en rango medio (40 %-50 %)	2 (2,9)
FEVI conservada (> 50 %)	63 (91,3)
Derrame pericárdico	10 (14,5)
Anormalidad valvular	7 (10,1)
Rayos X de tórax	
Opacidades alveolares	9 (15,8)
Opacidades intersticiales	15 (26,3)
Nódulo-masa pulmonar y/o ensanchamiento mediastinal	22 (38,6)
Derrame pleural	20 (35,1)
Tomografía por emisión de positrones	
Adenopatías	
Adenopatías en cabeza y cuello	31 (56,3)
Adenopatías axilares	8 (14,5)

Continúa en la pág. 136...

...continuación de Cuadro 5.

Hallazgos en ayudas diagnósticas**	n (%)*
Adenopatías inguinales	5 (9,1)
Adenopatías pélvicas	1 (1,8)
Adenopatías mediastinales	27 (49,1)
Adenopatías intra-abdominales	6 (10,9)
Hallazgos extra-nodales	
Pulmonares	12 (21,8)
Músculo-esqueléticas	5 (9,1)
Abdominales	12 (21,8)
Sistema nervioso central	2 (3,6)
Órgano abdominal comprometido	
Hígado y vía biliar	7 (12,7)
Bazo	4 (7,2)
Ovario	2 (3,6)
Otros	2 (3,6)
Resonancia nuclear magnética	
Adenopatías	
Adenopatías en cabeza y cuello	4 (23,5)
Adenopatías axilares	2 (11,8)
Adenopatías inguinales	2 (11,8)
Adenopatías mediastinales	4 (23,5)
Adenopatías intra abdominales	2 (11,8)
Hallazgos extra-nodales	
Músculo-esqueléticas	5 (29,4)
Abdominales	2 (11,8)
Órgano abdominal comprometido	
Colon	1 (5,9)
Páncreas	1 (5,9)

* No son excluyentes

**El 100 % de cada método diagnóstico está basado en los valores del Cuadro 4.

En relación con el desenlace de los pacientes, el 88,8 % (103) fueron dados de alta, de estos, el 88,3 % (91) requirió seguimiento ambulatorio. La mortalidad de estos pacientes fue del 9,6 % (11). No se encontró registrada en la historia clínica la información de 3 pacientes.

DISCUSIÓN

El estudio realizado por Lue y col. ⁽¹¹⁾, en 42 pacientes con diagnóstico de HL reportaron que el sexo predominante fue el femenino con una frecuencia del 52,4 % (22), dato que también se correlaciona con lo reportado por Weiller-Sagie y col. ⁽¹²⁾, donde el 49,9 % (236) de pacientes

fueron de sexo femenino; ambos datos similares a los de este estudio con 50,4 % (59) de mujeres.

En el mismo estudio realizado en China por Lue y col. ⁽¹¹⁾ se reportó que el 47,6 % (20) y 52,3 % (22) pacientes se encontraban en estadios tempranos (I y II) y tardíos (III y IV) de la enfermedad respectivamente; en este trabajo se evidenció un comportamiento similar en cuanto a la estadificación de la patología pues se encontró que el 35,8 % (42) de los pacientes estaba entre los estadios I y II, mientras el 48,7 % (57) se encontraba en III y IV; de Guevara y col. ⁽³⁾ encontraron que el 50 % (15) estaban en estadios tempranos y la otra mitad en estadios tardíos.

En lo que a clasificación histológica respecta, Lue y col. ⁽¹¹⁾ documentaron que el 42,8 % (18) presentó un subtipo esclerosis nodular, 23,8 % (10) celularidad mixta, 11,9 % (5) rico en linfocitos y 7,14 % (3) depleción linfocítica; en comparación con el presente estudio donde también el subtipo más frecuente fue el subtipo de esclerosis nodular con 47,8 % (56), 21,3 % (25) celularidad mixta, 1,7 % (2) depleción linfocítica y 1,7 % (2) rico en linfocitos. Por su parte, de Guevara y col. ⁽³⁾ encontraron el mismo orden de frecuencia, pues reportaron que 43,3 % (13) presentaban un subtipo de esclerosis nodular, 30 % (9) celularidad mixta, seguidos del subtipo de rico en linfocitos y depleción linfocítica, ambos con 3,3 % (1). En el estudio realizado por Weiler-Sagie y col. ⁽¹²⁾, en Israel, las dos clasificaciones histológicas más frecuentes fueron la esclerosis nodular y la celularidad mixta (15 %) con un 64 % (303) y 15 % (72) respectivamente.

Por otro lado, en lo referente a la presentación clínica, Lue y col. ⁽¹¹⁾ describieron que el 28,5 % (12) de pacientes manifestaron síntomas B, similar al 32,4 % (38) que los presentó en el presente estudio.

La radiografía de tórax suele ser el estudio imagenológico inicial en estos pacientes y proporciona información preliminar sobre

el compromiso mediastinal y pulmonar; esta imagen fue solicitada en el 48,7 % (57) de los pacientes del presente estudio ⁽¹³⁾.

La TC es más precisa que la radiografía de tórax y ayuda a detectar otras áreas de compromiso ganglionar que no son evidentes en las radiografías, además, es particularmente útil para determinar las cadenas ganglionares comprometidas y para el planeamiento terapéutico y definir campos de irradiación ⁽¹³⁾, esta ayuda diagnóstica fue la modalidad de imagen más utilizada en cerca de 9 de cada 10 (87,8 %) pacientes de este estudio. En el estudio realizado por Bustos y col. ⁽²⁾, en los hallazgos por TC encontraron compromiso del mediastino y pulmón en 58,9 % (33) y 7,1 % (4) de los pacientes respectivamente, mientras en el presente estudio se encontró compromiso mediastinal en el 66 % (66) y afección pulmonar en el 31 % (31) de los pacientes que fueron estudiados con TC.

La resonancia magnética es particularmente importante debido a que evita la exposición a la radiación ionizante de modalidades diagnósticas como la TC y *PET CT*, además, el uso de una mayor intensidad de campo magnético mejora la capacidad de detección de lesiones en pacientes con HL; adicionalmente, la resonancia magnética también es útil en la evaluación de la enfermedad intracraneal y de la médula espinal debido a una mejor resolución de los tejidos blandos ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. En este estudio, la resonancia fue ordenada en sólo el 14,5 % de los pacientes, la cual permitió la caracterización de compromiso del sistema músculo-esquelético en el 29,4 % de estos.

Según la *National Comprehensive Cancer Network*, la *PET CT* es la piedra angular para la estadificación inicial y la evaluación de la respuesta al tratamiento en HL; su positividad al finalizar el tratamiento es un factor pronóstico adverso para la supervivencia libre de enfermedad ^(3,18,19); en este orden de ideas, la *PET CT* fue el cuarto examen imagenológico

más solicitado, evidenciado en el 47 % (55) de los pacientes incluidos en el estudio. En cuanto al compromiso extra-nodal encontrado en esta ayuda imagenológica, de Guevara y col. (3) reportaron compromiso de la médula ósea en el 66,7 % (6), seguido de la afectación pulmonar en 22,2% (2) y músculo-esquelética y hepática en 11,1 % (1) cada una, mientras los sistemas más frecuentemente comprometidos en el presente estudio fueron el pulmonar y abdominal con 21,8 % (12) cada uno, seguido del hepático en 12,7 % (7) y músculo-esquelético en 9,1 % (5). Barrington y col. (20), por su parte, hallaron compromiso pulmonar en el 9,32 % (11) y hepático en el 1,7 % (2) de pacientes.

El HL generalmente se limita al compromiso linfático, siendo los ganglios cervicales, mediastinales y en general los supra-diafragmáticos los sitios más comunes de afección, lo que comprende también su principal manifestación clínica (10,21). En el presente estudio, en el 66 % (66) de las TC se evidenció adenopatías mediastinales, seguido por adenopatías en cabeza y cuello en el 60 % (60) de pacientes.

Recientemente se descubrió que el derrame pleural constituye un factor pronóstico pobre para la respuesta terapéutica, hallazgo documentado en el 35,1 % (20) de los pacientes de este estudio a través de radiografía de tórax (10). La afectación hepática, por su parte, es muy poco prevalente y cuando está presente, se asocia con frecuencia con compromiso esplénico (22). Como se detalla en el Cuadro 5, hígado y bazo se vieron comprometidos en los estudios de TC en el 19,8 % (20) y 17,8 % (18), respectivamente.

La afectación renal suele ser rara, al igual que la afectación del páncreas y del tracto gastrointestinal (10,22); de manera concordante, menos del 10 % de los pacientes presentaron compromiso renal, de páncreas o tracto gastrointestinal documentado en los diferentes tipos de estudios imagenológicos en el presente trabajo. El compromiso del sistema nervioso

central en el HL es muy raro, con una incidencia global reportada de 0,2 % a 0,5 % (23). En este estudio únicamente 2 pacientes presentaron dicho compromiso evidenciado a través de *PET CT*.

Podemos concluir en: la mortalidad en el presente estudio fue del 9,4 % (11), mientras que en el estudio realizado por Lue y col. (11) fallecieron 21,4 % (9).

Los hallazgos del presente estudio, son similares a lo reportado en la literatura: El HL en la ciudad de Medellín no tiene diferencias en cuanto a la presentación por sexo; el tipo histológico más encontrado fue el clásico en estadio II. Es una patología que presenta hallazgos radiológicos significativos, lo que se evidencia en el uso frecuente de ayudas imagenológicas, en este estudio, la más utilizada fue la TC, en la cual los hallazgos más prevalentes fueron las adenopatías, siendo las mediastinales y las de cabeza y cuello las ubicaciones más relevantes; asimismo, el sistema más comprometido fue el pulmonar, lo que también concuerda con la presentación de los pacientes en los trabajos reportados internacionalmente. La *PET CT* puede mejorar el abordaje en estos pacientes en la medida en que éstos puedan acceder a esta imagen diagnóstica. Por tratarse de un trabajo de investigación de carácter retrospectivo y depender como fuente de información de las historias clínicas, se encuentran limitaciones para profundizar en la caracterización de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ningún conflicto

REFERENCIAS

1. Wali R, Saeed H, Patrus N, Javed S, Khan SJ. Outcomes of refractory and relapsed Hodgkin Lymphoma with autologous stem-cell transplantation: A single

- Institution experience. *J Glob Oncol.* 2019;5:1-6. doi: 10.1200/JGO.19.00051.
2. Bustos A, Corredoira J, Ferreirós J, Cabeza B, Jorquera M, Pedrosa I, et al. Afectación torácica inicial en el linfoma: estadificación con radiografía simple y TC en 281 pacientes. *Radiología.* 2002;44(5):179-185.
 3. de Guevara D, Briceño RG, Cid HS, Durán VF, Itriago GL, Álvarez ZM. Compromiso nodal y extranodal detectado con PET/CT en linfoma en etapa inicial. *Rev Chil Radiol.* 2017;23(3):91-97.
 4. Bates JE, Flampouri S, Hoppe RT, Li Z, Mendenhall NP, Hoppe BS. Tomayto, tomahto: Prescription dose and mean heart dose in evaluating the cardiac impact of involved-field radiation therapy for Hodgkin lymphoma survivors. *Acta Oncol.* 2019;58(12):1783-1785. doi: 10.1080/0284186X.2019.1657943.
 5. Boo YL, Ting HSY, Yap DFS, Toh SG, Lim SM. Clinical features and treatment outcomes of Hodgkin lymphoma: A retrospective review in a Malaysian tertiary hospital. *Blood Res.* 2019;54(3):210-217. doi: 10.5045/br.2019.54.3.210.
 6. 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.* 2010;363:640-652.
 7. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2499-511. doi: 10.1056/NEJMoa1505949.
 8. Facheris P, Valenti M, Pavia G, Grizzi F, Narcisi A, Costanzo A, et al. Specific infiltrate of Hodgkin lymphoma at site of cellulitis mimicking secondary cutaneous involvement. *J Cutan Pathol.* 2020;47(5):462-465.
 9. Nagai H. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: II. Lymphoma-10. Hodgkin lymphoma (HL). *Int J Hematol.* 2019. 2020;111(2):166-179.
 10. McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol.* 2019;49(11):1545-1564. doi:10.1007/s00247-019-04529-8.
 11. Lue KH, Wu YF, Liu SH, Tsung-Cheng Hsieh T, Keh-Shih Chuang K, Hon Lin, et al. Prognostic value of pretreatment radiomic features of 18F-FDG PET in patients with Hodgkin Lymphoma. *Clin Nucl Med.* 2019;44(10):e559-e565. doi:10.1097/RLU.0000000000002732
 12. Weiler-Sagie M, Kagna O, Dann EJ, Ben-Barak A, Israel O. Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(6):1133-1140. doi:10.1007/s00259-014-2706-x
 13. Keraliya AR, Tirumani SH, Shinagare AB, Ramaiya NH. Beyond PET/CT in Hodgkin lymphoma: A comprehensive review of the role of imaging at initial presentation, during follow-up and for assessment of treatment-related complications. *Insights Imaging.* 2015;6(3):381-392. doi:10.1007/s13244-015-0407-z
 14. Mayerhoefer ME, Karanikas G, Kletter K, Prosch H, Kiesewetter B, Skrabas C, et al. Evaluation of diffusion-weighted MRI for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: Results of a prospective study in 140 patients. *Clin Cancer Res.* 2014;20(11):2984-2993. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3355.
 15. Stéphane V, Samuel B, Vincent D, Joelle G, Remy P, Francois GG, et al. Comparison of PET-CT and magnetic resonance diffusion weighted imaging with body suppression (DWIBS) for initial staging of malignant lymphomas. *Eur J Radiol.* 2013;82(11):2011-2017. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.05.042.
 16. Mayerhoefer ME, Karanikas G, Kletter K, Prosch H, Kiesewetter B, Skrabas C, et al. Evaluation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for follow-up and treatment response assessment of Lymphoma: Results of an 18F-FDG-PET/CT- controlled prospective study in 64 Patients. *Clin Cancer Res.* 2015;21(11):2506-2513. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2454.
 17. Carter BW, Wu CC, Khorashadi L, Godoy MC, de Groot PM, Abbott GF, et al. Multimodality imaging of cardiothoracic lymphoma. *Eur J Radiol.* 2014;83(8):1470-1482. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.05.018.
 18. de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2001;12:29-37. doi: 10.1023/A:1008357126404
 19. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(6):755-781. doi: 10.6004/jnccn.2020.0026.
 20. Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, Fulham MJ, Roberts TH, Almquist H, et al. PET-CT for staging and early response: Results from the response-adapted therapy in advanced Hodgkin

- Lymphoma study. *Blood*. 2016;127(12):1531-1538. doi:10.1182/blood-2015-11-679407
21. Gossmann A, Eich HT, Engert A, Josting A, et al. Müller RP, Diehl V, et al. CT and MR imaging in Hodgkin's disease--present and future. *Eur J Haematol Suppl*. 2005;(66):83-89. doi:10.1111/j.1600-0609.2005.00460.x
22. Guermazi A, Brice P, de Kerviler E, Fer-mé C, Hennequin C, Meignin V, et al. Extranodal Hodgkin disease: Spectrum of disease. *Radiographics*. 2001;21(1):161-179. doi: 10.1148/radiographics.21.1.g01ja02161.
23. Hirmiz K, Foyle A, Wilke D, Burrell S, Brownstone R, Ago C, et al. Intracranial presentation of systemic Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(8):1667-1671. doi: 10.1080/10428190410001673409.