

“Eficacia, seguridad y acceso en condiciones reales de uso de inhibidores de PD-1 en el tratamiento del linfoma de Hodgkin en Latinoamérica en primera o segunda línea terapéutica: Una Cohorte Prospectiva en LATAM 2025”.

Investigadores: GELL-Sofía Rivarola, German Stemmelin

Enero 2026

ÍNDICE

1.Título.	0
2.Índice.	1
3.Introducción	2
4.Objetivos	4
5.Materiales y Métodos	4
6.Procedimientos del estudio	5
7.Muestreo y cálculo muestral	5
8.Procedimientos para garantizar aspectos éticos	5
9.Variables a evaluar	5
10.Análisis estadístico	6
11.Cronograma del estudio	6
12.Financiación	7
13.Bibliografía	7

3. INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Hodgkin (LH), es una neoplasia linfoide con respuestas cercanas al 85% con la primera línea de tratamiento. El 15% que no responde al primer esquema representa un grupo de alto riesgo y pobre pronóstico. Históricamente estos pacientes recibían como segunda línea terapéutica combinación de quimioterapia y aquellos que lograban una respuesta parcial o completa consolidaban la respuesta con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH). (1–3)

El tratamiento de primera línea clásico desde 1975 fue ABVD/BEACOPP y consolidación con radioterapia de lesiones residuales. Desde entonces a la fecha se ha intentado mejorar las estrategias terapéuticas intentando mejores resultados con menores toxicidades. Actualmente se intenta evitar la toxicidad pulmonar, segundas neoplasias, sobre todo en mamas en pacientes femeninas y cardiopatía isquémica. Por un lado, esto se logra gracias a la terapia adaptada por PET-TC que evita tratamientos excesivos, sobre todo en lesiones residuales previamente interpretadas como refractarias (4). Por otro lado, la profundización de la fisiopatología del LH, permitió incorporar tratamientos más específicos como anticuerpos anti CD30 e inhibidores de punto de control (IPC) que actúan en las alteraciones asociadas a la amplificación del cromosoma 9p24.1.(5) (6)

El estudio ECHELON-1, introdujo el uso brentuximab vedotin (BV) a la primera línea, en los pacientes con LH CD30+, asociado a AVD, retirando del esquema la bleomicina, evitando de este modo el riesgo de desarrollar neumonitis. Este esquema muestra altos porcentajes de respuestas globales en general y sobre todo en los subgrupos de pacientes jóvenes, estadio IV y con compromiso de más de dos sitios extra nodales. Con 2 años de seguimiento el estudio presenta una SLP de 82% y 77%, comparado con el clásico ABVD. Una SG de 96,6% y 94,2%, respectivamente, luego de 6 años de seguimiento del estudio los resultados se acentúan, mostrando SG de 93% y 89%, respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes de este esquema son neutropenia y neuropatía, lo que limita su uso en pacientes mayores de 65 años.(7–9)

La expresión de PD-L1 en las células de Reed Sternberg de los pacientes con LH, debido a la amplificación del cromosoma 9p24.1, permite utilizar drogas que bloqueen la interacción entre PD-L1 de la célula de Reed Sternberg y PD-1 programa de muerte celular de los linfocitos para aumentar la actividad antitumoral. Inicialmente los inhibidores de PD-1, se utilizaron en los pacientes con LH recaído o refractario a la primera línea, desde el año 2014 son incorporados en las guías de EEUU como tratamiento de primera línea por sus excelentes resultados. (10)

El estudio CHECK MATE-205, estudio fase 2 del año 2018, que evaluó el uso de Nivolumab en los pacientes con LH R/R post TACPH en tres cohortes. Demostró respuestas globales cercanas al 69% con una duración media de 16 meses, en pacientes de alto riesgo, con un perfil de toxicidad aceptable. (11)

El estudio KEYNOTE-204, estudio fase 3 del año 2018, comparó como monodroga pembrolizumab versus BV en pacientes con LH recaído o refractarios (LH R/R). Mostró mejoría de SLP a 2 años; 13,2 meses comprado con 8,3 respectivamente. (12)

En el año 2022 la Dra. Moskowitz, propuso el uso de Pembrolizumab asociado a GVD en pacientes que habían recaído luego de una primera línea de tratamiento, el 41% de los pacientes eran refractarios primarios y el 38% habían recaído antes del año. Las respuestas completas logradas fueron del 95%, el 5% restante logró al menos una remisión parcial. Con un seguimiento de 13,5 meses la SG fue de 100%. El 95% de los pacientes realizaron consolidación con TACPH luego de 2 a 4 ciclos de Pembrolizumab-GVD. Los eventos adversos evidenciados en este estudio fueron transaminitis, erupciones cutáneas, mucositis y neutropenia. (13)

Luego de los excelentes resultados en la segunda línea de tratamiento en el año 2024 el Dr. Herrera presentó un estudio fase 3 en pacientes con diagnóstico reciente de LH estadio III o IV sin tratamiento previo y comparó el mejor esquema de primera línea; BV-AVD con el esquema Nivolumab-AVD, en total incluyó 970 pacientes. Los resultados fueron a favor del esquema con ICP. En un seguimiento a 2 años la SLP fue de 92% y 83%, respectivamente y SG de 99% y 98% respectivamente. Los eventos adversos fueron similares a los descritos previamente. Un subgrupo de pacientes que logró un beneficio aún mayor con este esquema fueron los pacientes mayores de 60 años. Con un seguimiento a 2 años lograron una SLP de 88% y 65%, respectivamente. (10)

Este grupo de estudio, GELL en el año 2023 presentó en el congreso americano de hematología (ASH) una cohorte retrospectiva de 10 años sobre tratamiento de primera línea en LH en LATAM, donde el 98% de los pacientes eran tratados con ABVD. (14)

Creemos que describir en vida real cuál es el lugar que ocupan los ICP en pacientes con LH en LATAM tanto en primera como en segunda línea y evaluar los resultados y eventos adversos en nuestra región es de suma importancia.

PALABRAS CLAVES: Linfoma de Hodgkin, inhibidores de PD-1, BV, LATAM.

4. OBJETIVOS

Objetivo General:

Evaluar, en condiciones de práctica clínica real, la eficacia, seguridad y barreras de acceso a los inhibidores de PD-1 en el tratamiento del Linfoma de Hodgkin en Latinoamérica, considerando su uso en diferentes líneas terapéuticas.

Objetivos Específicos:

- Cuantificar la tasa de respuesta global (ORR) y respuesta completa (RC) a los 6 y 12 meses en pacientes tratados con inhibidores de PD-1, estratificando por línea de tratamiento (1L, 2L) y subtipo histológico.
- Analizar la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y la Supervivencia Global (SG) a 2 años, identificando factores pronósticos asociados a la respuesta a inhibidores de PD-1.
- Determinar la incidencia y severidad de eventos adversos asociados a inhibidores de PD-1, y documentar las estrategias de manejo en entornos con recursos limitados.

Objetivos secundarios:

- Identificar el posicionamiento de los inhibidores de PD-1 en los algoritmos terapéuticos de LATAM, estratificando por país y explorar las barreras que limitan su acceso.
- Describir el acceso a TACPH post-PD-1 y evaluar su impacto en la SG.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño. Se realizará un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico de pacientes con diagnóstico confirmado de Linfoma de Hodgkin que reciben 1° o 2° Línea de tratamiento en centros especializados de LATAM, miembros del grupo GELL, desde el año 2026 hasta el 2028.

Población. Pacientes con diagnóstico histológico de Linfoma de Hodgkin que reciben 1° o 2° Línea de tratamiento o subsiguientes en los centros de atención involucrados en el estudio desde 2026-2028. Se incluirán aquellos que cumplan criterios de selección.

Cohorte de inicio. Estará conformada por pacientes con diagnóstico confirmado de

Linfoma de Hodgkin que inicien tratamiento con inhibidores de PD-1 entre los años 2026 y 2028 en centros especializados de Latinoamérica pertenecientes al grupo GELL.

Tiempo cero. Será definido como la fecha de inicio del tratamiento con inhibidor de PD-1. Desde este punto, se realizará el seguimiento clínico, radiológico y de laboratorio, registrando los desenlaces de interés incluyendo respuesta tumoral, eventos adversos, supervivencia y acceso a trasplante.

Tiempo de seguimiento. Cada paciente será seguido por un período máximo de 2 años desde su tiempo cero, o hasta la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos:

- Muerte por cualquier causa
- Pérdida del seguimiento
- Cierre del estudio
- Censura administrativa al cumplir 2 años de seguimiento

Se utilizarán métodos de análisis de supervivencia para manejar adecuadamente censuras por pérdida o finalización del seguimiento. La mediana de seguimiento será estimada mediante el método inverso de Kaplan-Meier.

Criterios de Selección.

- Criterios de inclusión:
 - Mayor de 18 años.
 - Diagnóstico confirmado de Linfoma de Hodgkin mediante biopsia (según criterios OMS 2022) sin restricciones por subtipo y/o estadio clínico.
 - Pacientes que reciban manejo terapéutico de 1°, 2° u otras líneas subsiguientes en centros especializados de LATAM.
 - Pacientes en recaída o refractarios o esquemas de rescate, que reciben PD-1 como segunda línea o subsiguiente.
- Criterios de exclusión:
 - Historia de cáncer sólido o hematológico activo sincrónico en los últimos 3 años.
 - Embarazo/lactancia.

Manejo de causas competitivas. En el análisis de desenlaces tiempo-dependientes (SG, SLP), se considerarán eventos competitivos, como la muerte por causas no relacionadas al linfoma o eventos adversos graves que impidan la evaluación del desenlace primario. Se

utilizarán modelos de regresión de subdistribución de Fine y Gray para estimar el efecto de las variables pronósticas en presencia de estos eventos. Las curvas de incidencia acumulada se utilizarán para representar la probabilidad de ocurrencia de cada evento en competencia.

6. MUESTREO Y CÁLCULO MUESTRAL

El tamaño mínimo de muestra necesario para evaluar la efectividad del tratamiento para una estimación robusta fue estimado en 549 participantes, lo que equivale a 1098 unidades de tiempo-persona de seguimiento, asumiendo una duración media de 2 años de seguimiento. Este cálculo se fundamenta en una tasa de eventos global estimada del 15%, lo que se traduce en 165 eventos esperados. Bajo estos supuestos, el número de eventos por predictor (EPP) alcanzó un valor de 16.47, lo cual supera ampliamente el umbral mínimo sugerido para garantizar la estabilidad y precisión del modelo multivariable. Calculado con el paquete “pmsampsize” en R.

7. VARIABLES A EVALUAR

Categoría	Variable	Sigla
Características del Paciente	Edad (años)	Edad
	Sexo (Masculino/Femenino)	Sexo
	Antecedentes médicos	Antecedentes
	Masa Bulky	Bulky
	Síntomas B	Sint_B
	Performance Status (ECOG)	ECOG
	HIV	HIV
	HTLV	HTLV
	Virus Epstein Barr	EBV
	Hepatitis B	Hep_B
	Hepatitis C	Hep_C
	Urea	Urea (mg/dL)
	Creatinina	Creatinina (mg/dL)
	Hemoglobina	Hb (g/dL)
	Neutrófilos	Neutrofilos ($\times 10^9$ /L)

	Linfocitos	Linfocitos ($\times 10^9$ /L)
	Plaquetas	Plaquetas ($\times 10^9$ /L)
	TSH	TSH (μ UI/mL)
	LDH	LDH (U/L)
	Albúmina	Albúmina (g/dL)
	$\beta 2$ -microglobulina	B2M (mg/L)
Características de la Enfermedad	Estadio Ann Arbor	Estadio
	Índice Pronóstico Internacional	IPI
	Sitio extranodal afectado	ExtraNodal
	Número de sitios extranodales (>2)	EN>2
Datos del Diagnóstico	Subtipo histológico	Subtipo
	Fecha de diagnóstico	Fecha_Diag
	PET-TC de estadificación	PET_TC_Estad
Tratamiento	Tratamiento 1L	TT1L
	Fecha de inicio de 1L	Fecha_TT1L
	Uso de inmunoterapia en 1L	ICP_1L
	Número de ciclos	Ciclos_1L
	Respuesta al tratamiento	Rta_1L
	Fecha de respuesta	Fecha_Rta_1L
	PET-TC intermedio	PETTC_Inter
	Radioterapia en 1L	RDT_1L

Seguimiento y evolución	Recaída	Recaida
	Enfermedad refractaria	Refractario
	Recaída temprana	Recaida_temp
Tratamiento 2L	Fecha de recaída	Fecha_Recaida
	Tratamiento 2L	TT2L
	Fecha de inicio	Fecha_TT2L
	Uso de inmunoterapia	ICP_2L
	ICP solo/combinado	ICP_Tipo2L
	Número de ciclos	Ciclos_2L
	Respuesta	Rta_2L
	Fecha de respuesta	Fecha_Rta_2L
	Recaída posterior	Recaida_2L
	Fecha de recaída posterior	Fecha_Recaida_2L
Tratamiento 3L	Tratamiento 3L	TT3L
	Fecha de inicio	Fecha_TT3L
	Número de ciclos	Ciclos_3L
	Uso de inmunoterapia	ICP_3L
	ICP solo/combinado	ICP_Tipo3L
	Efectos adversos del ICP	EA_ICP
	Descripción de efectos adversos	EA_ICP_Desc
Trasplante y mantenimiento	Trasplante autólogo de médula ósea	TACPH

	Fecha de TACPH	Fecha_TACPH
	Mantenimiento post-TACPH	Mant_TACPH
	Tipo de mantenimiento	Tipo_Mant
	Número de ciclos de mantenimiento	Ciclos_Mant
	Trasplante alogénico	TALO
	Fecha de TALO	Fecha_TALO
	Enfermedad injerto vs huésped	GVHD
	Fecha de GVHD	Fecha_GVHD
Estado actual	Fecha de última visita	Fecha_Ult_Visita
	Estado vital	Estado
	Causa de óbito	Causa_Obito
	Fecha de óbito	Fecha_Obito
Eventos Adversos (CTCAE)	Neutropenia	neutropenia_ctcae
	Anemia	anemia_ctcae
	Trombocitopenia	trombocitopenia_ctcae
	Fiebre	fiebre_ctcae
	Náuseas	nauseas_ctcae
	Diarrea	diarrea_ctcae
	Neuropatía	neuropatia_ctcae
	Rash	rash_ctcae
	Transaminasas elevadas	transaminasas_ctcae
	Creatinina elevada	creatinina_ctcae
	Hipertensión	hipertension_ctcae

Neoplasias posteriores	Fatiga Segunda neoplasia	fatiga_ctcae Neoplasia_2
---------------------------	-----------------------------	-----------------------------

8. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

- Coordinación con los investigadores
 - Se llevará a cabo una reunión preliminar con la junta directiva, comité de linfoma e investigadores del Grupo Latinoamericano de Linfoproliferativo (GELL) para hacer un llamado colaborativo de investigación con los diferentes centros especializados que manejan a pacientes con LH en LATAM (19 países), realizando una invitación formal previa via e-mail. Se conformará un comité para la coordinación, ejecución y seguimiento del presente estudio. El trabajo de investigación se llevará a cabo fuera del horario de trabajo de los funcionarios.
- Solicitud de permisos:
 - Se compartirá con cada investigador principal de cada centro el proyecto de investigación y la base de datos para la recolección de la información e información necesaria. Cada centro de ser necesario presentará el proyecto al comité de ética en investigación, así como, al directorio para el trámite de los permisos respectivos.
- Recolección de la información:
 - Se compartirá una base de datos elaborada en base a los objetivos del estudio en la hoja de cálculo Microsoft Excel versión 2019 para una mayor compatibilidad con los sistemas operativos utilizados por los investigadores de los diferentes centros. Se compartirá la ficha de datos y el libro de códigos para la recolección de datos a cada investigador principal de cada centro. Se brindará una asesoría general y personalizada a quien lo solicite para la gestión y recolección de los datos en cada centro. Concluida las fechas para la recolección de datos, se solicitará a cada investigador principal la base de datos de cada centro y configurar la base general para el análisis de datos respectivo.
- Control de calidad:
 - Al detectarse datos perdidos o mal digitados se contactará con el investigador principal de cada centro para realizar las correcciones

respectivas o contactar al paciente para completar los datos faltantes. De no poder completarse los datos ausentes con los registros clínicos o contacto con los participantes se procederá a realizar la imputación de datos.

- Imputación de datos:
 - Se verificará previamente la presencia, naturaleza y porcentaje de los datos perdidos (idealmente <10%). Se determinará el patrón y la relación entre las variables con datos perdidos. A través de la prueba de Little (valor de $p > 0.05$), se estimará si la distribución de los datos perdidos es completamente al azar, al azar o no debidas al azar. Una vez determinada la distribución, se procederá mediante un procedimiento mediante Machine Learning con Random Forest se procederá a realizar un algoritmo de imputación que abarca tanto para variables cuantitativas y cualitativas. Todo ello se realizará con los paquetes estadísticos “mice”, “VIM” y “nanian” en el lenguaje de programación R en RSTUDIO en su última versión.

Una vez obtenida la base de datos completa, se enviará para el análisis estadístico respectivo.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Definiciones:

- Evaluación de Respuesta, luego del uso de ICP
 - ORR (Tasa de Respuesta Global): Según criterios de Lugano /Rta con TAC en caso de no contar con PET-TC . Proporción de pacientes con RC + Respuesta Parcial (RP).
 - RC (Respuesta Completa): Según criterios de Lugano /Rta con TAC en caso de no contar con PET-TC. Desaparición de todas las lesiones en PET/TC + examen físico.
- Momento de Evaluación:
 - Primaria: A los 3, 12 y 24 meses post-inicio de PD-1. Reporte de EA.
 - Secundaria: Cada 6 meses hasta progresión o muerte. Reporte a largo plazo.
- Seguimiento (tiempo al evento):
 - SLP (Supervivencia Libre de Progresión):
 - Tiempo desde inicio de PD-1 hasta progresión radiológica/clínica o muerte por LH.
 - Registro de fecha de PD mediante imágenes (PET/TC) o criterios clínicos (ej: reaparición de síntomas B).

- SG (Supervivencia Global):
 - Tiempo desde diagnóstico hasta muerte por cualquier causa.
 - Fuentes: Certificado de defunción + confirmación por oncólogo tratante.

Softwares

Los datos serán procesados en el lenguaje de programación estadística R en la interfaz gráfica RStudio en su última versión con los paquetes “readXL”, “gtsummary”, “survival”, “survminer”. El nivel de significancia estadística a considerar será <0.05 o >0.05 en función a la prueba estadística a utilizar.

Análisis descriptivo:

Se realizará estadística descriptiva con base en las variables clínicas obteniéndose frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Para variables cuantitativas se utilizará la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables se ajustan a una distribución normal (valor de $p>0.05$). Para las variables cuantitativas con distribución normal se determinarán los promedios con sus respectivas desviaciones estándar, y medianas con rangos para las variables con distribución asimétrica.

Análisis bivariado

Para el análisis estadístico inferencial para la sobrevida libre de progresión y sobrevida global, siendo desenlaces Evento-Tiempo se estimarán las curvas de supervivencias con el método semiparamétrico de Kaplan-Meier y se compararán las curvas con la prueba de Log-Rank (valor de $p<0.05$). Las probabilidades de supervivencias serán estimadas para el primer y segundo año de sobrevida. Para variables independientes cuantitativas de distribución normal en dos grupos usaremos T de Student y para variables cuantitativas de distribución no normal en dos grupos se utilizará U de Mann Whitney o la prueba de Welch cuando no se pueda asumir homocedasticidad. Para variables cualitativas se utilizará la prueba de Chi-cuadrado (X^2) con sus respectivas correcciones en función a los grados de libertad (prueba exacta de Fisher o corrección de Yates). Se considerará estadístico significativo a un valor de $P<0.05$.

Análisis multivariable

Se realizará un análisis univariable mediante regresión de Cox para identificar asociaciones entre variables clínicas y el desenlace de interés. Las variables con relevancia clínica y respaldo en la literatura serán incluidas en el modelo multivariable, independientemente del

valor p. El modelo multivariable de Cox permitirá estimar Hazard Ratios ajustados con IC-95%. Se evaluará el supuesto de proporcionalidad mediante residuos de Schoenfeld, y se explorarán relaciones no lineales de variables continuas mediante splines cúbicos restringidos. El desempeño del modelo será evaluado mediante el índice de concordancia (C-index) y curvas de calibración. La validación interna se realizará mediante bootstrap (1000 repeticiones) y estimación del shrinkage factor.

Estratificación

Se llevará a cabo un análisis estratificado por subtipo histológico de linfoma de Hodgkin para explorar diferencias pronósticas, siempre que el tamaño muestral lo permita con la finalidad de homogeneizar la cohorte incluida en el estudio.

Causas competitivas

Dado que algunos desenlaces de interés, como progresión o respuesta sostenida, pueden verse truncados por eventos competitivos (por ejemplo, muerte por causas no relacionadas, abandono por toxicidad), se aplicarán métodos de supervivencia ajustados por competencia de riesgos. Para estos desenlaces se estimará la incidencia acumulada y se ajustarán modelos de regresión de subdistribución (modelo de Fine-Gray). El modelo de Cox clásico se reservará para análisis donde la censura no sea informativa.

Seguridad

Se registran los eventos adversos relacionados con el tratamiento, centrándonos en la presentación de Reacciones adversas según CTCAE en su versión 4. Se informará sobre la seguridad en términos de la frecuencia y severidad de los efectos adversos.

10. PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS

Los participantes de este estudio no enfrentarán riesgos previsibles ni obtendrán beneficios directos derivados de su participación. La información recopilada será gestionada con los más altos estándares de seguridad y confidencialidad, registrándose en una base de datos protegida y completamente anonimizada. Como parte del proceso de inclusión, se requerirá la firma del consentimiento informado, asegurando que cada sujeto comprenda plenamente los alcances del estudio y participe de manera voluntaria.

Este estudio cumple rigurosamente con las directrices éticas internacionales establecidas por el CIOMS (2016) y la declaración de Helsinki, garantizando la protección de los principios fundamentales de respeto por la autonomía de los participantes, beneficencia en

la minimización de posibles inconvenientes y justicia en la selección equitativa de los sujetos de estudio.

11. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

	Mes 1-24	Mes 12	Mes 26	12.
Recolección de datos	X			
Análisis y presentación de resultados interino		X		
Análisis de datos finales y escritura			X	

FINANCIACIÓN

La realización del presente estudio no generará costos a ser financiados debido a que por tratarse de un estudio observacional, los investigadores a cargo realizarán la revisión de las historias clínicas y el análisis posterior sin honorarios previstos.

No existen costos de estudios ni se ocasionarán gastos adicionales para el paciente, ni su cobertura médica.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2022 Nov 19;97(11):1478–88.

2. Kuczmarski TM, Lynch RC. Has PD-1 blockade changed the standard of care for cHL? Hematology. 2024 Dec 6;2024(1):505–10.

3. Perales MA, Ahmed S. When to use stem cell transplantation for classical Hodgkin lymphoma. Hematology. 2024 Dec 6;2024(1):517–23.

4. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin’s lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. The Lancet. 2017 Dec;390(10114):2790–802.

5. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Randomized Phase III Trial of ABVD Versus Stanford V With or Without Radiation Therapy in Locally Extensive and Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: An Intergroup Study Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Feb 20;31(6):684–91.
6. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Population-Based Analysis of Incidence and Outcome of Transformed Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2008 Nov 10;26(32):5165–9. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.16.0283>
7. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 25;378(4):331–44.
8. Schroers-Martin JG, Advani R. When should we use it? The role of brentuximab vedotin in 2024. *Hematology*. 2024 Dec 6;2024(1):511–6.
9. Ansell SM, Radford J, Connors JM, Długosz-Danecka M, Kim WS, Gallamini A, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jul 28;387(4):310–20.
10. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, Li H, Rutherford SC, Evens AM, et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2024 Oct 17;391(15):1379–89.
11. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 May 10;36(14):1428–39.
12. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):512–24.
13. Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H, Ganesan N, Drill E, Hancock H, et al. Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Oct 1;39(28):3109–17.
14. Rivarola SG, Stemmelin GR, Vasquez JF, Enciso Arrua ME, Von Glasenapp S, Oliver C, et al. Clinical Features, Treatment Patterns and Outcomes of 864 Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma Patients in Latin America and the Impact of PET Scan Availability on Survival: A Study from the Grupo De Estudio Latinoamericano De Linfoproliferativos (GELL). *Blood*. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):4441–4441.

