

Caracterización del linfoma de Hodgkin en los pacientes adultos

Characterization of Hodgkin's lymphoma in the adults patients

Yamilé Quintero Sierra^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6872-4326>

Arianna Teruel Herrero¹ <https://orcid.org/0000-0003-0668-0302>

Carlos Hernández Padrón¹ <https://orcid.org/0000-0002-7625-1864>

Yusleidy Concepción Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-1916-2336>

Adrián Romero González¹ <https://orcid.org/0000-0002-5029-9616>

Ivis Macia Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-9037-6823>

¹Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

* Dra. Yamilé Quintero Sierra (rchematologia@infomed.sld.cu)

RESUMEN

Introducción: El linfoma de Hodgkin ha pasado de ser una enfermedad fatal a una de las neoplasias con mayores posibilidades de curación. **Objetivo:** Caracterizar el comportamiento del linfoma de Hodgkin en los pacientes adultos. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo parcial que incluyó 75 pacientes adultos con linfoma de Hodgkin atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología entre enero de 1987 hasta enero de 2017. **Resultados:** El 64 % de los pacientes fueron del sexo masculino; predominó el color de piel blanco (85,3 %) y el grupo de 18 a 38 años fue el más frecuente (68 %). Prevalcieron los pacientes sin comorbilidades (65,3 %) y con buen validismo (93,3 %). El 52 % de los pacientes estaba en estadio III al diagnóstico; predominó el grupo pronóstico de avanzado favorable 61.3 %. La variedad histológica más frecuente fue la esclerosis nodular con 48 pacientes y el esquema empleado con mayor frecuencia fue ABVD, con el que se logró 92 % de remisión completa. El 20 % de los pacientes fallecieron y el 18,7 % recayeron. La sobrevida global a los 2, 5 y 10 años fue de 93 %, 83 % y 80 %, respectivamente. La sobrevida libre de enfermedad a los 5 y 10 años

fue de 82 % y 73 %, respectivamente. **Conclusiones:** La sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes fueron altas. Los pacientes tratados con la combinación de quimioterapia y radioterapia mostraron significativamente una mejor supervivencia global.

Palabras clave: linfoma de hodgkin; sobrevida global; sobrevida libre de enfermedad.

ABSTRACT

Introduction: Hodgkin's lymphoma has evolved to be one of the cancers with highest possibilities of cure. **Objective:** To characterize the behavior of the Hodgkin's lymphoma disease in adult patients. **Methods:** An observational, descriptive and retrospective study was carried out. It included 75 adult patients with Hodgkin's lymphoma attended in the Institute of Hematology and Immunology since January 1987 to January of 2017. **Results:** 64 % of the patients were male; the white color of skin and the group from 18 to 38 years predominated, with 85.3 % and 68 % respectively. Patients without comorbidity prevailed, and those who had a good status performance, representing the 65.3 % and 93.3 % respectively. The 52 % of patients were in stage III at diagnosis, the group with advanced favorable disease was predominant, with 61.3 % of the cases. The most frequent histological type was nodular sclerosis with 48 patients; and ABVD protocol was used more often, achieving 92 % of complete remission. Twenty percent of the patients died and 18.7 % relapsed. The overall survival of the patients at 2, 5 and 10 years was 93 %, 83 % and 80 % respectively. The progression-free survival at of 5 and 10 years was 82 % and 73 % respectively. **Conclusions:** The overall survival and the progression-free survival of patients were high, and patients treated with the combination of chemotherapy and radiotherapy showed a significantly better overall survival.

Keywords: Hodgkin's lymphoma; overall survival; progression-free survival.

Recibido: 17/01/2019

Aceptado: 04/06/2019

INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH) es una enfermedad maligna primaria del tejido linfoide caracterizada por la presencia de un pequeño número de células tumorales, generalmente menos del 1 %, nombradas células de Reed-Sternberg (CRS) y linfocítico - histiocíticas (*L&H*), ^(1,2) que se acompañan de un importante infiltrado celular inflamatorio polimorfo compuesto por linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos; un grado variable de fibrosis y borramiento de la arquitectura ganglionar normal. ^(1,2)

En el año 1832, Thomas Hodgkin presentó ante la Sociedad Médico Quirúrgica Inglesa su trabajo: "la apariencia mórbida de las glándulas absorbentes y el bazo", sobre el estudio anatómo-patológico, sin descripción histológica, de siete casos con crecimiento de los ganglios linfáticos y del bazo. ⁽³⁾

En 1856, Sir. Samuel Wilks describió 10 casos de "un agrandamiento peculiar de las glándulas linfáticas que con frecuencia se asociaba con la enfermedad del bazo," en su reporte incluyó los cuatro casos descritos por Hodgkin. Al descubrir el informe original de Hodgkin, él usó la denominación "la Enfermedad de Hodgkin" en una serie subsecuente de 15 casos publicados en 1865. ⁽⁴⁾

El LH representa el 1 % de las neoplasias y el 14 % de los linfomas. Cada año se diagnostican de 2 a 3 nuevos casos por cada 100 mil habitantes. ⁽⁵⁾ En Europa su incidencia se estima en 2.2 y la de mortalidad de 0.7 individuos por cada 100 mil habitantes. ⁽⁶⁻⁸⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que en México en el año 2012, la incidencia de casos de LH fue de aproximadamente 1 500 personas por cada 100 mil habitantes. ⁽⁹⁾

En el 2015 se diagnosticaron 9 050 casos de LH con un total de 1 150 fallecidos. ^(10,11) Para el 2018, según la Sociedad Americana Contra el Cáncer en los Estados Unidos, se pronosticó 8 500 nuevos casos (3 710 mujeres y 4 790 hombres) y se calcularon 1 050 muertes (410 mujeres, 640 hombres) a causa de este cáncer. ^(12,13)

En Cuba, en el 2016 se reportaron 24 303 defunciones por neoplasias, de las cuales 974 correspondieron a linfomas. ⁽¹⁴⁾ Así mismo se diagnosticaron 1 124 casos nuevos de linfomas con un ligero predominio del sexo masculino (623) sobre el sexo femenino (501). De estos, 229 casos correspondieron a LH, 123 del sexo masculino y 106 al sexo femenino, esto representó una tasa anual de 2.2 y 1.9 por cada 100 mil habitantes respectivamente. ⁽¹⁵⁾

El diagnóstico del LH es histopatológico, mediante biopsia por escisión de un ganglio linfático o tejido extraganglionar, aunque en este último caso es aconsejable realizar también una biopsia de un ganglio, excepto cuando no hay la menor duda. ⁽¹⁶⁾

La clasificación de la OMS del 2008 y la nueva del 2016 conservan lo propuesto en 1997 en dos tipos: 1) linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular y 2) linfoma de Hodgkin clásico, que a su vez se divide en esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocítica y rica en linfocitos. ^(17,18) Los cuatro subtipos del LH clásico difieren en sus características clínicas, patrón de crecimiento, fibrosis, composición del entorno celular, número y grado de atipia de las células de Reed-Sternberg y la frecuencia de infección por virus de Epstein-Barr. Sin embargo, el inmunofenotipo de las células tumorales es igual en las cuatro variantes, no así para el subtipo linfocítico nodular. ⁽³⁾ El LH clásico representa aproximadamente el 95 % de todos los casos de LH y la mayoría de los casos tienen expresión de CD30 y CD15 pero no CD45.

El LH ha evolucionado de ser una enfermedad fatal a una de las neoplasias con mayores posibilidades de cura. ⁽¹⁹⁾ Más del 75 % de todos los pacientes adultos con diagnóstico reciente se pueden curar con quimioterapia combinada o radioterapia (RT). La mortalidad por la enfermedad ha tenido un descenso mucho más rápido que cualquier otro cáncer durante las últimas cinco décadas. ^(1,11)

En la actualidad la tasa de supervivencia relativa al año es alrededor de 92 %; a los 5 años y 10 años de 86 % y 80%, respectivamente. ⁽²⁰⁾ Esto se debe al avance en los métodos de estadificación y el reconocimiento de los factores pronósticos, a la utilización de drogas más efectivas, a la determinación de los campos de RT más exactos y perfeccionados, a las combinaciones más racionales de las diversas modalidades terapéuticas y a la mayor posibilidades de tratar las complicaciones que se observan durante o después del tratamiento, así como al desarrollo de ensayos clínicos cooperativos. ^(19,21)

En los últimos 30 años los avances en el tratamiento del LH han logrado la curación en alrededor del 75-80 % de los enfermos, con quimioterapia estándar o con la combinación de esta y RT, pero los mayores problemas están dados por la toxicidad de los tratamientos, por lo tanto el principal objetivo de los protocolos actuales de tratamiento es conseguir la curación del pacientes con menos efectos secundarios. ⁽²²⁻²⁴⁾

Aunque globalmente los resultados del tratamiento son positivos, existe alrededor del 15 % de casos con estadios avanzados que realizan alguna recaída y solo el 50 % de ellos logra una segunda remisión.⁽²⁵⁾ En los pacientes mayores de 60 años los resultados del tratamiento son más desfavorables.⁽²⁶⁾

La caracterización de los pacientes con LH es vital para precisar la aparición de las complicaciones, las secuelas y su relación directa con los tratamientos empleados y también los factores de riesgo para su aparición. Esto permite trazar estrategias que contribuyen a mejorar la sobrevida de los pacientes.

Dado que la evolución y el tratamiento dependen del diagnóstico rápido y eficaz y que en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) no existe una caracterización de los pacientes adultos diagnosticados con LH, ni estudios que hayan evaluado su sobrevida; se realizó esta investigación para caracterizar el comportamiento del LH en los enfermos adultos atendidos en la institución, mediante la determinación de las variables demográficas, clínicas y anatomopatológicas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo parcial, que incluyó los pacientes adultos con LH, diagnosticados y tratados atendidos en el IHI desde enero de 1987 hasta enero de 2017. Se revisó la totalidad de las historias clínicas de los pacientes con este diagnóstico y con los datos recogidos se llenó un formulario.

El universo estuvo conformado por 75 pacientes y coincidió con la muestra. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad en el momento del diagnóstico y se excluyeron aquellos cuyas historias clínicas no se encontraron en el departamento de archivo del centro al momento del estudio, o no contenían los datos necesarios para la realización de la investigación.

Se tuvieron en cuenta las variables: edad, sexo, color de la piel, zona de residencia, validismo del enfermo al diagnóstico, comorbilidades, presencia de síntomas B, masa tumoral, estadio al diagnóstico, clasificación pronóstica según estadio, variedad histológica, esquema y tipo de tratamiento y respuesta, aparición de recaídas, estado actual del paciente, tiempo para SG y tiempo para la SLE.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética y el consejo científico de la institución. Se tuvieron en cuenta los principios referentes al código de ética de acuerdo con la declaración de Helsinki. La información referente a los pacientes se trató de acuerdo a los principios de confidencialidad que rigen la investigación científica.



Procesamiento estadístico

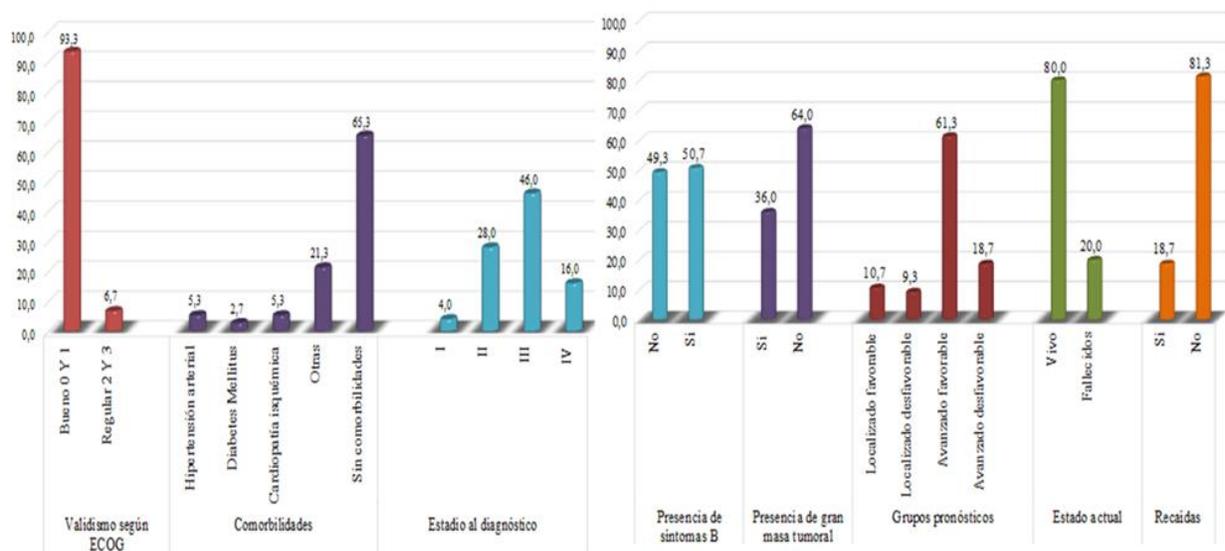
Los datos obtenidos fueron procesados con el paquete de programas SPSS versión 21.0, para la realización de la estadística descriptiva: determinación de la frecuencia de ocurrencia y su interpretación porcentual; se expresó en tablas de frecuencia y de relación de variables.

El análisis de la supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y los resultados se compararon mediante la prueba de log-rank. Se consideraron significativos los valores de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Existió un predominio del sexo masculino (64,0 %) y el color de la piel blanco (85,3 %). En cuanto a la edad, predominó el grupo de 18 a 38 años (68,0 %), con un promedio de 36 ± 13.5 años para un valor mínimo de 18 y un máximo de 70. Predominó la procedencia urbana (52,0 %).

Según la escala del grupo cooperativo de oncología oriental (ECOG), el validismo fue bueno (93,3 %) (Fig. 1).



Fuente: Historias clínicas

Fig. 1- Características clínicas de los pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (n=75).

El 65,3 % de los enfermos no presentaron comorbidades. El mayor número de pacientes tenía un estadio III de la enfermedad al diagnóstico (46 %). En cuanto a la presencia de síntomas B se encontró un comportamiento similar tanto en los pacientes que la presentaron (50,7 %) como en los que no (49,3 %). El 64,0 % de los pacientes no presentaron gran masa tumoral al debut. Según los grupos pronósticos, predominó el estadio avanzado favorable (61,3 %), seguido por el estadio avanzado desfavorable (18,7 %). De los casos estudiados solo 15 pacientes fallecieron (20 %) y 14 recayeron (18,7 %).

La variedad histológica más frecuente correspondió al subtipo de esclerosis nodular (64,0 %) seguido por la variedad de celularidad mixta (25,3 %).

El esquema de quimioterapia más utilizado fue el ABVD (daunorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina) (n=23), seguido por el esquema híbrido MOPP/ABV (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbocina, prednisona / daunorrubicina, bleomicina y vinblastina) (n=17), con estos tratamientos se alcanzó la remisión completa (RC) en el 91,3 % y 83,3 % de los pacientes, respectivamente.

Al considerar el tipo de tratamiento empleado según la respuesta (tabla 1) se constató que un número similar de pacientes (n=36) se trataron con poliquimioterapia sola y poliquimioterapia combinada con RT. Estos dos grupos fueron los más representativos ya que la suma de ambos alcanzó el 96 % del total de casos evaluados; sin embargo, en los pacientes en los que se usó la poliquimioterapia combinada con la RT se obtuvo un mayor número de RC (n=30), lo que representó el 83,3 %. Con la quimioterapia sola se obtuvo un mayor número de pacientes en remisión parcial (RP) (n=7) y de enfermedad refractaria (ER) (n=2) con un valor porcentual de 19,4 % y 5,6 %, respectivamente. Con el esquema de RT sola, se trataron 2 pacientes y ambos alcanzaron una RC. De igual forma un paciente se trató con inmunoquimioterapia más RT, obteniendo la RC.

Tabla 1- Respuesta al tratamiento según tipo de tratamiento empleado.

Tipo de tratamiento	Respuesta al tratamiento (n. %)				Total
	RC	RCNC	RP	ER	
Poliquimioterapia	26 (72,2)	1 (2,8)	7 (19,4)	2 (5,6)	36 (100)
Poliquimioterapia y Radioterapia	30 (83,3)	1 (2,8)	5 (13,9)	0 (0)	36 (100)
Radioterapia	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0(0)	2 (100)
Inmunoquimioterapia y Radioterapia	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Total	59 (78,7)%	2 (2,7)	12 (16,0)	2 (2,7)	75 (100)

El porcentaje se calculó en relación al tipo de tratamiento.

RC: remisión completa, RCNC: remisión completa no confirmada, RP: respuesta parcial, ER: enfermedad refractaria. Fuente: Historias Clínicas

En relación a la SG (Fig. 2) se obtuvo una supervivencia media de 22,9 años con un intervalo de confianza suficientemente estrecho para corroborar la buena calidad de la estimación obtenida. En la curva de supervivencia se observó que la SG a los 2 años fue de 93,0 %, a los 5 años de 83,0 %, y de 80,0 % a los 10 años.

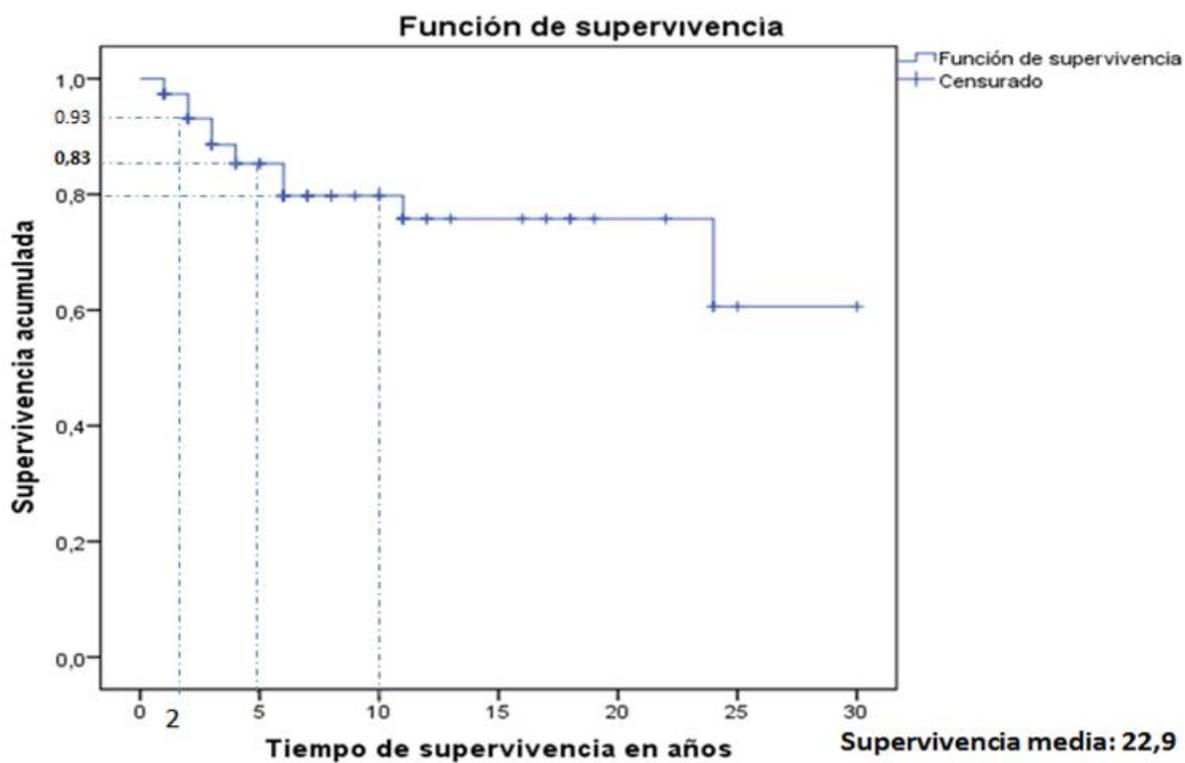


Fig. 2- Sobrevida global de los pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (n=75)

Fuente: Historias clínicas

Al estimar la SLE (Fig. 3), se obtuvo que el tiempo medio fue de 19,8 años. En la curva de SLE se evidenció que a los dos años de finalizado el tratamiento el 91,0 % de los pacientes no habían recaído. Sin embargo, a los 5 años la SLE fue de 82 % y a los 10 años fue de 73 %, luego la curva hace una meseta. Llama la atención que todos los pacientes recayeron en los primeros 10 años de finalizado el tratamiento, así como que el mayor número de recaídas se produjeron en los primeros 5 años.

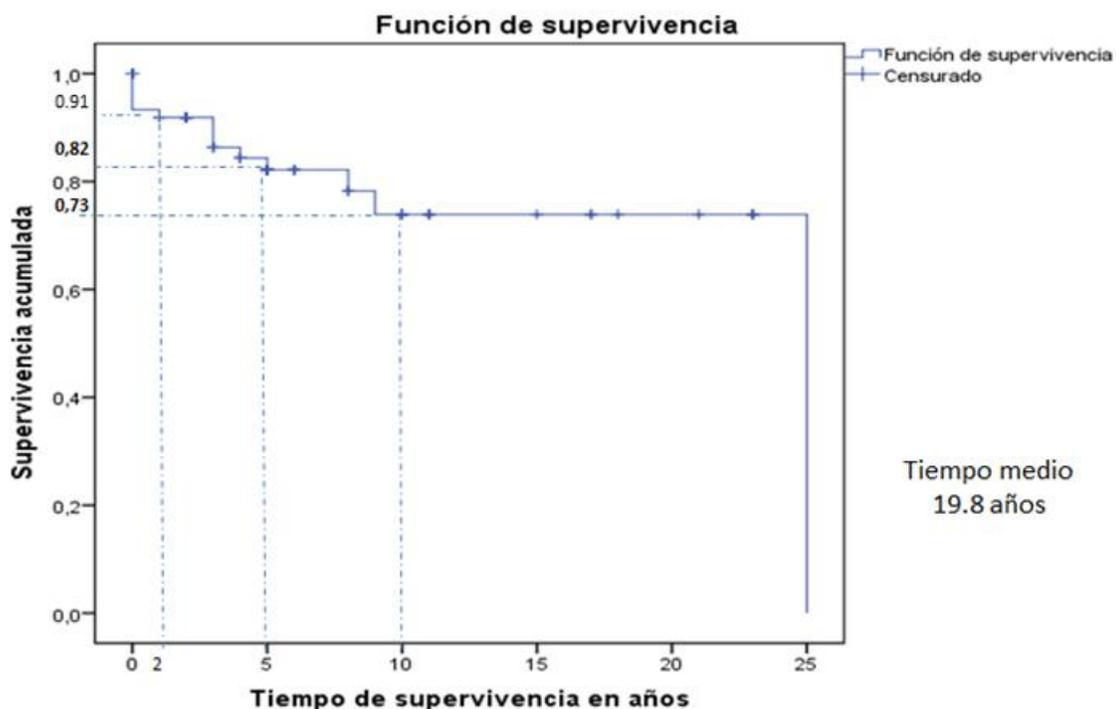


Fig. 3. Sobrevida libre de enfermedad de los pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (n=75)

Fuente: Historias clínicas

Con el tratamiento combinado de quimioterapia y RT la SG a los 5, 10 y 20 años fue de 97,0 %, 93,0 % y 85,0 %, respectivamente (Fig. 4). Sin embargo, con el tratamiento de quimioterapia solo, se obtuvo una SG a los 5 años de 75,0 %, a los 10 años de 65,0 % al igual que a los 20 años. Al comparar ambas curvas de sobrevida, se comprobó estadísticamente que las diferencias entre ellas eran significativas ($p=0.043$). Por lo que quedó demostrado que la sobrevida en el grupo de pacientes que recibió tratamiento combinado (poliquimioterapia y RT) fue superior al grupo que recibió tratamiento con poliquimioterapia sola.

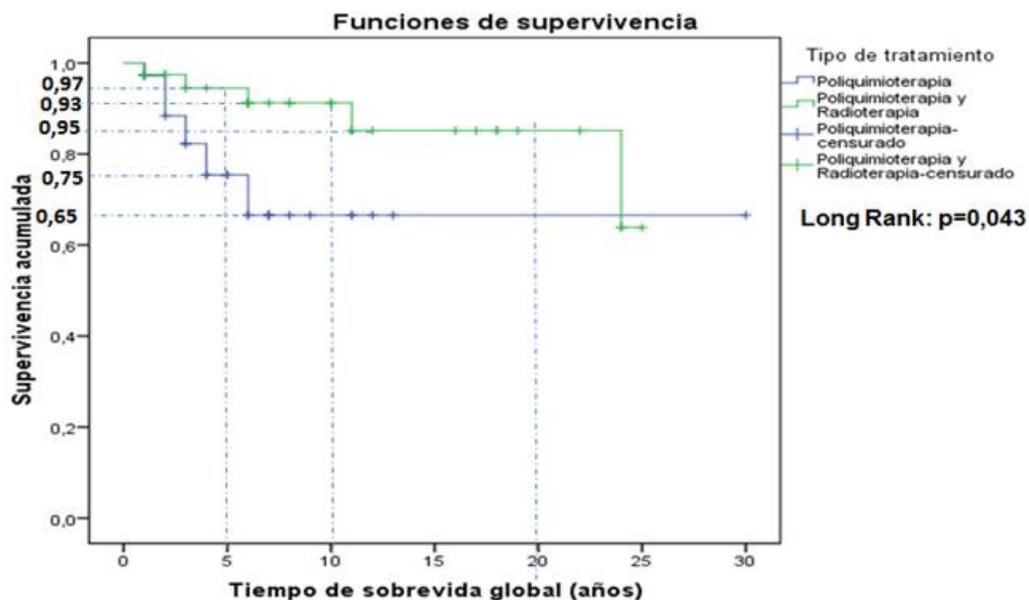


Fig. 4- Supervivencia global de los pacientes adultos con linfoma de Hodgkin según tipo de tratamiento empleado (n=75).

Fuente: Historias clínicas.

DISCUSIÓN

Las principales limitaciones de esta investigación estuvieron relacionadas con el amplio período de estudio, que implicó variaciones en los protocolos de tratamiento empleados y en las técnicas utilizadas para la estadificación de la enfermedad.

La distribución por el sexo se correspondió con lo reportado internacionalmente. ^(7,27,28)

La incidencia edad específica del LH muestra una distribución bimodal, con un primer pico en la adolescencia y adulto joven y un segundo pico después de los 55 años, ^(27,29,30) igual a lo encontrado en el presente estudio.

La edad media estimada fue similar a la encontrada por Delgado Vargas T et al. en el Hospital Hermanos Ameijeiras y más alta que la encontrada por Díaz J et al. que fue de 26 años. ^(19, 31) El hecho de que la mayoría de los pacientes eran jóvenes y adultos jóvenes, justifica el haber encontrado un mayor número de pacientes que no presentaban comorbilidades y tenían un validismo bueno al diagnóstico; elementos que no se pudieron contrastar en la literatura consultada, en la que solo se mencionan las comorbilidades que presentan los pacientes después del tratamiento con quimioterapia. ^(32,33) Ello pudiera ser objeto de futuras investigaciones.

El perfil clínico de los pacientes fue semejante a lo reportado en la literatura. ^(19,31,34)

Los síntomas constitucionales (síntomas B) acompañan al LH en aproximadamente el 30 % de los casos. ⁽²⁷⁾ En esta investigación se encontraron cifras superiores, lo que concuerda con los reportados por otros investigadores. ^(16,19,31)

En los Estados Unidos, el 45 % de los pacientes se encuentran en fases tempranas de la enfermedad (I y II) al diagnóstico y, el 55 % en fases avanzadas (III y IV). ⁽²⁰⁾ En un estudio realizado en la provincia de Villa Clara se constató que el 79 % de los pacientes se encontraban en el estadio III al diagnóstico; ⁽³⁵⁾ cifras más bajas (44,7%) se reportaron en un estudio llevado a cabo en China, ⁽¹⁶⁾ que fueron similares a los encontrados por Delgado Vargas T. ⁽¹⁹⁾ En todas estas series el estadio III es el de mayor frecuencia, coincidiendo con los resultados encontrados.

En la casuística de Wang et al. se reportó que el 22,6 % de los pacientes presentaron gran masa tumoral (masa *Bulky*) al diagnóstico, ⁽¹⁶⁾ cifras superiores (52,4 %) se describen en un estudio en Chile en el 2016. ⁽³⁴⁾ Mientras que Delgado Vargas T et al. encontraron que el 12,2 % de los pacientes tenían masa *Bulky* al debut. ⁽¹⁹⁾ En esta investigación, la masa *Bulky* se presentó en menos de la mitad de los casos.

Los factores pronósticos permiten una mayor estratificación del riesgo. ⁽¹¹⁾ Aproximadamente el 35 % de los pacientes en estadio localizado, al diagnóstico se definen como enfermedad favorable. ⁽²⁷⁾

En la investigación de Wang el 17,8 % de los casos tenía un estadio avanzado desfavorable y el 72,1 % favorable, ⁽¹⁶⁾ datos que coinciden con los resultados en esta investigación.

Numerosas investigaciones plantean el predominio de la variedad histológica de esclerosis nodular en el LH clásico, ^(19,28,31,34) con una frecuencia que oscila del 50 % al 70 % de los enfermos, los resultados se encuentran dentro de ese rango.

El porcentaje de pacientes fallecidos fue ligeramente inferior al que muestra Delgado Vargas T et al. (35,2 %). ⁽¹⁹⁾

Se plantea que entre el 20 % y el 30 % de los pacientes con LH recaen con los esquemas de primera línea. ^(8,36-38) Los ensayos aleatorizados publicados muestran a los 5 años una tasa de SLE del 74 % al 76 %. ^(25,37,39) Los resultados de este estudio son similares.

El manejo del LH requiere establecer un equilibrio entre el control de la enfermedad y el riesgo de los efectos colaterales relacionados con el tratamiento. ⁽⁸⁾ Son numerosos los estudios que han ido perfilando la estrategia terapéutica más adecuada para el LH. Inicialmente, los esquemas de quimioterapia MOPP, ABVD, y los híbridos MOPP/ABVD y MOPP/ABV, entre otros, fueron estudiados en ensayos clínicos aleatorizados, con seguimientos superiores a los 10 años y quedó establecido que el esquema ABVD como el de mejor perfil de toxicidad con una tasa de RC y una SLE semejante al resto de los esquemas. ^(7, 8,40)

En un estudio intergrupo que comparó el esquema ABVD con el híbrido MOPP-ABV en 856 pacientes se obtuvo una RC de 76 % y 80 %, respectivamente. ⁽⁴⁰⁾ Estos resultados son inferiores a los encontrados en el presente trabajo.

Diversos estudios evidencian la superioridad del ABVD como régimen terapéutico en el LH; con el 82 % de remisión completa. ^(26,31,41,42) Sin embargo en un estudio publicado por Hoskin, de 520 pacientes tratados con AVBD se observó una tasa de RC del 92 %, ^(40,43) resultado similar a lo encontrado.

Existe diversidad de criterios en relación a la modalidad de tratamiento a emplear, algunos expertos señalan que la quimioterapia combinada con RT muestra mejores resultados que el de quimioterapia sola, ^(7,38,41,44) mientras que el ensayo aleatorizado EORTC 20884 mostró que la RT de consolidación no mejoraba los resultados en pacientes en RC tras 6-8 ciclos de MOPP-ABV. ⁽⁴⁵⁾ En el estudio de Johnson et al, los pacientes con LH avanzado fueron tratados con ABVD más RT complementaria en aquellos que presentaban una masa voluminosa o sin RC tras la quimioterapia y los pacientes que recibieron RT, tuvieron una SLE y SG a los 5 años superiores a los no irradiados. ⁽⁴⁶⁾

En un ensayo controlado aleatorizado, llevado a cabo por el grupo británico de estudio de linfoma que comparó el régimen combinado con la quimioterapia sola, se alcanzó tasas de SG a los 5 años de 71 % en los pacientes con quimioterapia sola y 86 % para la combinada con RT, ⁽⁴⁰⁾ estos resultados son inferiores a los encontrados en la investigación. Sin embargo, en un estudio realizado por el Memorial Sloan-Kettering en Estados Unidos, se encontró superioridad en cuanto a la SG a los 60 meses, con el uso de modalidades combinadas con 97 %, ⁽⁴⁴⁾ similar a los resultados encontrados en el estudio.

En un estudio multicéntrico realizado en el Reino Unido, en el período comprendido de 2004 al 2014; se reportó una SG a los 5 años y 10 años para los pacientes con LH de 80,0 % y 75,0 % respectivamente, ⁽⁴⁷⁾ cifras ligeramente inferiores a las encontradas.

En un estudio realizado en Canadá, se evaluó la supervivencia en los linfomas, concluyó que la SG en el LH a los 5 años era de un 83,1 %, ⁽⁴⁸⁾ similar a la encontrada en este estudio.

En el año 2017 la Sociedad Americana del Cáncer, publicó que la tasa de supervivencia a los 10 años para todos los pacientes con esta enfermedad era del 80 %, ^(1,40) lo que no difiere de lo encontrado en esta investigación.

A pesar de que la mayoría de los estudios realizados para evaluar la SG de los pacientes con LH, no cuentan con períodos de seguimiento mayores de 15 años, se considera que la sobrevida de estos pacientes ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas. ^(19,30,33,39,40)

Los pacientes con LH atendidos en el IHI tuvieron una SG y SLE altas, y los pacientes tratados con la combinación de quimioterapia y RT tuvieron una SG significativamente mayor.

Agradecimientos

A todos los médicos, residentes y especialistas en hematología, que contribuyeron a la atención de los pacientes adultos en la consulta. A los pacientes, principales protagonistas de este trabajo y para los cuales están encaminados todos los esfuerzos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud Pública. Linfoma Hodgkin en adultos: Guía Práctica Clínica (GPC). Quito: Dirección Nacional de Normalización;2017.
2. Ron Guerrero CS, Ron Magaña AL, Medina Palacios CL, López Flores F. Epidemiología de los linfomas del Centro Estatal de Cancerología de Nayarit. Rev Hematol Mex. 2015;16(2):109-14.
3. Lara Torres C, Ortiz Hidalgo C. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. Patología. 2009;47(1): 35-45.
4. Press LW, Lichtman MA. General considerations for lymphomas: epidemiology, etiology, heterogeneity, and primary extranodal disease. En: Kaushansky K, Marshall LA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al. eds. Williams Hematology. 9a ed. New York: McGraw-Hill;2016. p.1569-83.
5. Bellas Menéndez C. Linfoma Hodgkin. Rev Esp Patol. 2004;37(2):129-38.
6. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25(Suppl3):iii70-5. DOI: 10.1093/annonc/mdu181.
7. Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea. Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin. Barcelona: Elsevier;2014. p.56.
8. Rueda Domínguez A, Alfaro Lizaso J, de la Cruz M, Guma Padro J, Quero Blanco C, Gómez Codina J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. Clin Transl Oncol. 2015;(17):100513. DOI: 10.1007/s12094-015-1429-1.
9. Alegría Valdivia ER, Grados Doroteo J, Rodríguez Hurtado D. Características clínicas de los linfomas no Hodgkin en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Rev Soc Peru Med Interna. 2014;25 (1): 26-30.
10. Linendoll N, Saunders T, Burns R, Nyce JD, Wendell KB, Evens KB, et al. Health-related quality of life in Hodgkin lymphoma: a systematic review. Health and Quality of Life Outcomes. 2016;(14):114. DOI:10.1186/s12955-016-0515-6.
11. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2015 Nov;90(11):1574-83. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.07.005.
12. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. [Internet]. Atlanta: American Cancer Society;2016. [citado 01/11/2018] Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf>

13. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Linfomas. Buenos Aires: SAH;2017.
14. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Mortalidad por cáncer en Cuba, 2016. En: Anuario Estadístico de Salud, 2016. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud;2017. [citado 01/11/2018]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2017/05/Anuario_Stat%3ADstico_de_Salud_e_2016_edici%3%B3n_2017.pdf
15. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Incidencia por cáncer en Cuba, 2016. En: Anuario Estadístico de Salud, 2016. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud;2017. [citado 01/11/2018]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2017/05/Anuario_Stat%3ADstico_de_Salud_e_2016_edici%3%B3n_2017.pdf
16. Wang Q, Qin Y, Kang SY, He XH, 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). 2016 Dec;129(23):2780-5. DOI: 10.4103/0366-6999.194661.
17. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood. 2008 Dec;112(12):4384-99. DOI: 10.1182/blood-2008-07-077982.
18. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May;127(20):2375-90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
19. Delgado Vargas T, Carnot Uria J, de Castro Arenas R, Muñío Perurena J, Hernández Cruz C, Núñez Quintana A, et al. Causas de mortalidad en pacientes con linfoma de Hodgkin. Rev Cubana Med. 2015;54(2):231-41.
20. Eichenauer DA, Engert A, Diehl V. Hodgkin lymphoma: clinical manifestations, staging, and therapy. In: Hoffman R, Benz EJ, Leslie E, Silberstein LE, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunder;2013. p.1138-56.
21. Peñarrubia Ponce MJ. Linfoma de Hodgkin. An Real Acad Med Cir Vall.2013;50:259-71.
22. Villasboas JC, Ansell SM. Recent advances in the management of Hodgkin lymphoma. F1000Res. 2016;5: F1000 Faculty Rev-768. DOI: 10.12688/f1000research.8301.1
23. Sánchez de Toledo Codina J, Sábado Álvarez C. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Pediatr Integral.2016;XX (6):390-400.

24. Dann EJ. Hodgkin disease-an ever-evolving therapy. Rambam Maimonides Med J. 2014 Oct 29;5(4):e0029. DOI: 10.5041/RMMJ.10163.
25. Fedele R, Martino M, Recchia AG, Irrera G, Gentile M, Morabito F. Clinical Options in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Updated Review. J Immunol Res. 2015;2015:968212. DOI: 10.1155/2015/968212.
26. Sureda A. Factores pronósticos y tratamiento de primera línea del linfoma de Hodgkin. Haematologica.2014;95(extra 1):43-9.
27. Press OW. Hodgkin Lymphoma. En: Kaushansky K, Marshall LA, Prchal JT, et al, (editors). Williams Hematology. 9na ed. New York: McGraw-Hill;2016. p.1603-19.
28. Palacios D, García CF, Andrade R, García A. Enfermedad de Hodgkin Análisis de 309 casos diagnosticados en la Fundación Santa Fe de Bogotá. Acta Médica Colombiana.2011;22(6) 42-56.
29. Salati M, Cesaretti M, Macchia M, Mistiri ME, Federico M. Epidemiological Overview of Hodgkin Lymphoma across the Mediterranean Basin. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014 Jul;6(1):e2014048. DOI: 10.4084/MJHID.2014.048.
30. Rugbjerg K, Maraldo M, Aznar MC, Cutter DJ, Darby SC, Specht L, et al. Long-term hospital isation rates among 5-year survivors of Hodgkin lymphoma in adolescence or young adulthood: A nation wide cohort study. Int J Cancer. 2017 May;140(10):2232-45. DOI: 10.1002/ijc.30655.
31. Díaz J, Soto K, Ernst D. Excelente respuesta a tratamiento con ABVD en pacientes con linfoma de Hodgkin localizado. Rev Med Chile.2017;145(5):619-622.
32. Linendoll N, Saunders T, Burns R, Nyce JD, Wendell KB, Evens KB, et. al. Health-related quality of life in Hodgkin lymphoma: a systematic review. Health and Quality of Life Outcomes. 2016;(14):114. DOI:10.1186/s12955-016-0515-6.
33. Magyari F, Kósa K, Berecz R, Illés A, Miltényi Z, Simon Z, et al. Á. Employment status and health related quality of life among Hodgkin-lymphoma survivors'- results based on data from a major treatment center in Hungary. Health Qual Life Outcomes. 2017 Sep;15(1):180. DOI: 10.1186/s12955-017-0758-x.
34. Covarrubias Espinoza G, Luna Cordova JA, Rendón García H, Gómez Maqueo Chew A, Morales Peralta, Larios Farak T, et al. Linfoma de Hodgkin. Factores Pronósticos Asociados a la Respuesta del Tratamiento. Bol Clin Hosp Infant Edo Son. 2016;33(1):90-5.
35. Alonso Mariño OL, Alonso Mariño AL, Miranda Chaviano J. Caracterización clínico-epidemiológica de los linfomas en un período de cinco años en Villa Clara. Medicentro Electrónica.2015;19(1):13-20.

36. Karantanos T, Politikos I, Boussiotis VA. Advances in the pathophysiology and treatment of relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma with a emphasis on targeted therapies and transplantation strategies. *Blood Lymphat Cancer*. 2017;(7):37–52. DOI: 10.2147/BLCTT.S105458.
37. Siddiqi T, Thomas SH, Chen R. Role of brentuximab vedotin in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Pharm genomics Pers Med*. 2014 Feb;7:79-85. DOI: 10.2147/PGPM.S57700.
38. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016 Jun;91(4):434-42. DOI: 10.1002/ajh.24272.
39. Eichenauer DJ, Becker I, Monsef K, Chadwick N, Sanctis V, Fortpied C, et al. Secondary malignant neoplasms, progression-free survival and overall survival in patients treated for Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Haematologica*. 2017 Oct;102(10):1748-57. DOI: 10.3324/haematol.2017.167478.
40. Hoppe RT, Advani RH, Weiyun ZA, Ambinder RF, Aoun P, Bello MC, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2015: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(3):245–54. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0013
41. Ali S, Basit A, Kazmi AS, Sidhu A, Badar F, Hameed A. Chemotherapy alone or combined chemotherapy and involved field radiotherapy in favorable risk early-stage classical Hodgkin lymphoma-a 10 years experience. *Pak J Med Sci*. 2016 Nov-Dec;32(6):1408-13. DOI: 10.12669/pjms.326.11080.
42. Massumoto C, Tabacof J, Alencar A, Scheinberg P. linfoma de Hodgkin. En: Scheinberg P, Alencar A.eds. *Manual de Oncología Clínica de Brasil. Hematología y Trasplante*. 2a ed. Sao Paulo: Dendrix;2013. p.109-19.
43. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, et al. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol*. 2009 Nov;27(32):5390-6. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.3239.
44. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA non bulky Hodgkin disease. *Blood*. 2014 Dec;104(12): 3483-9.
45. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, van 't Veer MB, Lybeert ML, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Jun;348(24):2396-406.

46. Johnson PW, Sydes MR, Hancock BW, Cullen M, Radford JA, Stenning SP. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol*. 2010 Jul;28(20):3352-9. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.0323.

47. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *BJC*. 2015;112:1575–84. DOI: 10.1038/bjc.2015.94.

48. Ye X, Mahmud S, Skrabek P, Lix L, Johnston JB. Long-term time trends in incidence, survival and mortality of lymphomas by subtype among adults in Manitoba, Canada: a population-based study using cancer registry data. *BMJ Open*. 2017;7:e015106. DOI:10.1136/bmjopen-2016-015106.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de interés

Contribución de autoría

Dra. Yamilé Quintero Sierra: hizo aportaciones importantes a la concepción del artículo, la redacción del borrador, la revisión crítica de su contenido intelectual y la aprobación final de la versión que va a publicarse. Confeccionó el proyecto de investigación y participó en el análisis y discusión de los resultados.

Dra. Arianna Teruel Herrero: hizo aportaciones importantes a la concepción del artículo, la redacción del borrador y la revisión crítica de su contenido intelectual. Participó en la recogida de la información mediante las historias clínicas y en el análisis y discusión de los resultados.

Dr. Carlos Hernández Padrón: hizo aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.

Dra. Yusleidy Concepción Fernández: hizo aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.

Dr. Adrián Romero González: hizo aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.

Dra. Ivis Macia Pérez: hizo aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.

Artículo original

Caracterización del linfoma de Hodgkin en los pacientes adultos

Characterization of Hodgkin's lymphoma in the adults patients

Yamilé Quintero Sierra^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6872-4326>

Arianna Teruel Herrero¹ <https://orcid.org/0000-0003-0668-0302>

Carlos Hernández Padrón¹ <https://orcid.org/0000-0002-7625-1864>

Yusleidy Concepción Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-1916-2336>

Adrián Romero González¹ <https://orcid.org/0000-0002-5029-9616>

Ivis Macia Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-9037-6823>

¹Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

* Dra. Yamilé Quintero Sierra (rchematologia@infomed.sld.cu)

RESUMEN

Introducción: El linfoma de Hodgkin ha pasado de ser una enfermedad fatal a una de las neoplasias con mayores posibilidades de curación. **Objetivo:** Caracterizar el comportamiento del linfoma de Hodgkin en los pacientes adultos. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo parcial que incluyó 75 pacientes adultos con linfoma de Hodgkin atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología entre enero de 1987 hasta enero de 2017. **Resultados:** El 64 % de los pacientes fueron del sexo masculino; predominó el color de piel blanco (85,3 %) y el grupo de 18 a 38 años fue el más frecuente (68 %). Prevalcieron los pacientes sin comorbilidades (65,3 %) y con buen validismo (93,3 %). El 52 % de los pacientes

estaba en estadio III al diagnóstico; predominó el grupo pronóstico de avanzado favorable 61.3 %. La variedad histológica más frecuente fue la esclerosis nodular con 48 pacientes y el esquema empleado con mayor frecuencia fue ABVD, con el que se logró 92 % de remisión completa. El 20 % de los pacientes fallecieron y el 18,7 % recayeron. La sobrevida global a los 2, 5 y 10 años fue de 93 %, 83 % y 80 %, respectivamente. La sobrevida libre de enfermedad a los 5 y 10 años fue de 82 % y 73 %, respectivamente. **Conclusiones:** La sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes fueron altas. Los pacientes tratados con la combinación de quimioterapia y radioterapia mostraron significativamente una mejor supervivencia global.

Palabras clave: linfoma de hodgkin; sobrevida global; sobrevida libre de enfermedad.

ABSTRACT

Introduction: Hodgkin's lymphoma has evolved to be one of the cancers with highest possibilities of cure. **Objective:** To characterize the behavior of the Hodgkin's lymphoma disease in adult patients. **Methods:** An observational, descriptive and retrospective study was carried out. It included 75 adult patients with Hodgkin's lymphoma attended in the Institute of Hematology and Immunology since January 1987 to January of 2017. **Results:** 64 % of the patients were male; the white color of skin and the group from 18 to 38 years predominated, with 85.3 % and 68 % respectively. Patients without comorbidity prevailed, and those who had a good status performance, representing the 65.3 % and 93.3 % respectively. The 52 % of patients were in stage III at diagnosis, the group with advanced favorable disease was predominant, with 61.3 % of the cases. The most frequent histological type was nodular sclerosis with 48 patients; and ABVD protocol was used more often, achieving 92 % of complete remission. Twenty percent of the patients died and 18.7 % relapsed. The overall survival of the patients at 2, 5 and 10 years was 93 %, 83 % and 80 % respectively. The progression-free survival at of 5 and 10 years was 82 % and 73 % respectively. **Conclusions:** The overall survival and the progression-free survival of patients were high, and patients treated with the combination of chemotherapy and radiotherapy showed a significantly better overall survival.

Keywords: Hodgkin's lymphoma; overall survival; progression-free survival.

Recibido: 17/01/2019

Aceptado: 04/06/2019

INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH) es una enfermedad maligna primaria del tejido linfoide caracterizada por la presencia de un pequeño número de células tumorales, generalmente menos del 1 %, nombradas células de Reed-Sternberg (CRS) y linfocítico - histiocíticas (*L&H*), ^(1,2) que se acompañan de un importante infiltrado celular inflamatorio polimorfo compuesto por linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos; un grado variable de fibrosis y borramiento de la arquitectura ganglionar normal. ^(1, 2)

En el año 1832, Thomas Hodgkin presentó ante la Sociedad Médico Quirúrgica Inglesa su trabajo: "la apariencia mórbida de las glándulas absorbentes y el bazo", sobre el estudio anatómo-patológico, sin descripción histológica, de siete casos con crecimiento de los ganglios linfáticos y del bazo. ⁽³⁾

En 1856, Sir. Samuel Wilks describió 10 casos de "un agrandamiento peculiar de las glándulas linfáticas que con frecuencia se asociaba con la enfermedad del bazo," en su reporte incluyó los cuatro casos descritos por Hodgkin. Al descubrir el informe original de Hodgkin, él usó la denominación "la Enfermedad de Hodgkin" en una serie subsecuente de 15 casos publicados en 1865. ⁽⁴⁾

El LH representa el 1 % de las neoplasias y el 14 % de los linfomas. Cada año se diagnostican de 2 a 3 nuevos casos por cada 100 mil habitantes. ⁽⁵⁾ En Europa su incidencia se estima en 2.2 y la de mortalidad de 0.7 individuos por cada 100 mil habitantes. ⁽⁶⁻⁸⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que en México en el año 2012, la incidencia de casos de LH fue de aproximadamente 1 500 personas por cada 100 mil habitantes. ⁽⁹⁾

En el 2015 se diagnosticaron 9 050 casos de LH con un total de 1 150 fallecidos. ^(10,11) Para el 2018, según la Sociedad Americana Contra el Cáncer en los Estados Unidos, se pronosticó 8 500 nuevos casos (3 710 mujeres y 4 790 hombres) y se calcularon 1 050 muertes (410 mujeres, 640 hombres) a causa de este cáncer. ^(12,13)

En Cuba, en el 2016 se reportaron 24 303 defunciones por neoplasias, de las cuales 974 correspondieron a linfomas.⁽¹⁴⁾ Así mismo se diagnosticaron 1 124 casos nuevos de linfomas con un ligero predominio del sexo masculino (623) sobre el sexo femenino (501). De estos, 229 casos correspondieron a LH, 123 del sexo masculino y 106 al sexo femenino, esto representó una tasa anual de 2.2 y 1.9 por cada 100 mil habitantes respectivamente.⁽¹⁵⁾

El diagnóstico del LH es histopatológico, mediante biopsia por escisión de un ganglio linfático o tejido extraganglionar, aunque en este último caso es aconsejable realizar también una biopsia de un ganglio, excepto cuando no hay la menor duda.⁽¹⁶⁾

La clasificación de la OMS del 2008 y la nueva del 2016 conservan lo propuesto en 1997 en dos tipos: 1) linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular y 2) linfoma de Hodgkin clásico, que a su vez se divide en esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocítica y rica en linfocitos.^(17,18) Los cuatro subtipos del LH clásico difieren en sus características clínicas, patrón de crecimiento, fibrosis, composición del entorno celular, número y grado de atipia de las células de Reed-Sternberg y la frecuencia de infección por virus de Epstein-Barr. Sin embargo, el inmunofenotipo de las células tumorales es igual en las cuatro variantes, no así para el subtipo linfocítico nodular.⁽³⁾ El LH clásico representa aproximadamente el 95 % de todos los casos de LH y la mayoría de los casos tienen expresión de CD30 y CD15 pero no CD45.

El LH ha evolucionado de ser una enfermedad fatal a una de las neoplasias con mayores posibilidades de cura.⁽¹⁹⁾ Más del 75 % de todos los pacientes adultos con diagnóstico reciente se pueden curar con quimioterapia combinada o radioterapia (RT). La mortalidad por la enfermedad ha tenido un descenso mucho más rápido que cualquier otro cáncer durante las últimas cinco décadas.^(1,11)

En la actualidad la tasa de supervivencia relativa al año es alrededor de 92 %; a los 5 años y 10 años de 86 % y 80%, respectivamente.⁽²⁰⁾ Esto se debe al avance en los métodos de estadificación y el reconocimiento de los factores pronósticos, a la utilización de drogas más efectivas, a la determinación de los campos de RT más exactos y perfeccionados, a las combinaciones más racionales de las diversas modalidades terapéuticas y a la mayor posibilidades de tratar las complicaciones que se observan durante o después del tratamiento, así como al desarrollo de ensayos clínicos cooperativos.^(19,21)

En los últimos 30 años los avances en el tratamiento del LH han logrado la curación en alrededor del 75-80 % de los enfermos, con quimioterapia estándar o con la combinación de esta y RT, pero los mayores problemas están dados por la toxicidad de los tratamientos, por lo tanto el principal objetivo de los protocolos actuales de tratamiento es conseguir la curación del pacientes con menos efectos secundarios. ⁽²²⁻²⁴⁾

Aunque globalmente los resultados del tratamiento son positivos, existe alrededor del 15 % de casos con estadios avanzados que realizan alguna recaída y solo el 50 % de ellos logra una segunda remisión. ⁽²⁵⁾ En los pacientes mayores de 60 años los resultados del tratamiento son más desfavorables. ⁽²⁶⁾

La caracterización de los pacientes con LH es vital para precisar la aparición de las complicaciones, las secuelas y su relación directa con los tratamientos empleados y también los factores de riesgo para su aparición. Esto permite trazar estrategias que contribuyen a mejorar la sobrevida de los pacientes.

Dado que la evolución y el tratamiento dependen del diagnóstico rápido y eficaz y que en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) no existe una caracterización de los pacientes adultos diagnosticados con LH, ni estudios que hayan evaluado su sobrevida; se realizó esta investigación para caracterizar el comportamiento del LH en los enfermos adultos atendidos en la institución, mediante la determinación de las variables demográficas, clínicas y anatomopatológicas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo parcial, que incluyó los pacientes adultos con LH, diagnosticados y tratados atendidos en el IHI desde enero de 1987 hasta enero de 2017. Se revisó la totalidad de las historias clínicas de los pacientes con este diagnóstico y con los datos recogidos se llenó un formulario.

El universo estuvo conformado por 75 pacientes y coincidió con la muestra. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad en el momento del diagnóstico y se excluyeron aquellos

cuyas historias clínicas no se encontraron en el departamento de archivo del centro al momento del estudio, o no contenían los datos necesarios para la realización de la investigación.

Se tuvieron en cuenta las variables: edad, sexo, color de la piel, zona de residencia, validismo del enfermo al diagnóstico, comorbilidades, presencia de síntomas B, masa tumoral, estadio al diagnóstico, clasificación pronóstica según estadio, variedad histológica, esquema y tipo de tratamiento y respuesta, aparición de recaídas, estado actual del paciente, tiempo para SG y tiempo para la SLE.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética y el consejo científico de la institución. Se tuvieron en cuenta los principios referentes al código de ética de acuerdo con la declaración de Helsinki. La información referente a los pacientes se trató de acuerdo a los principios de confidencialidad que rigen la investigación científica.

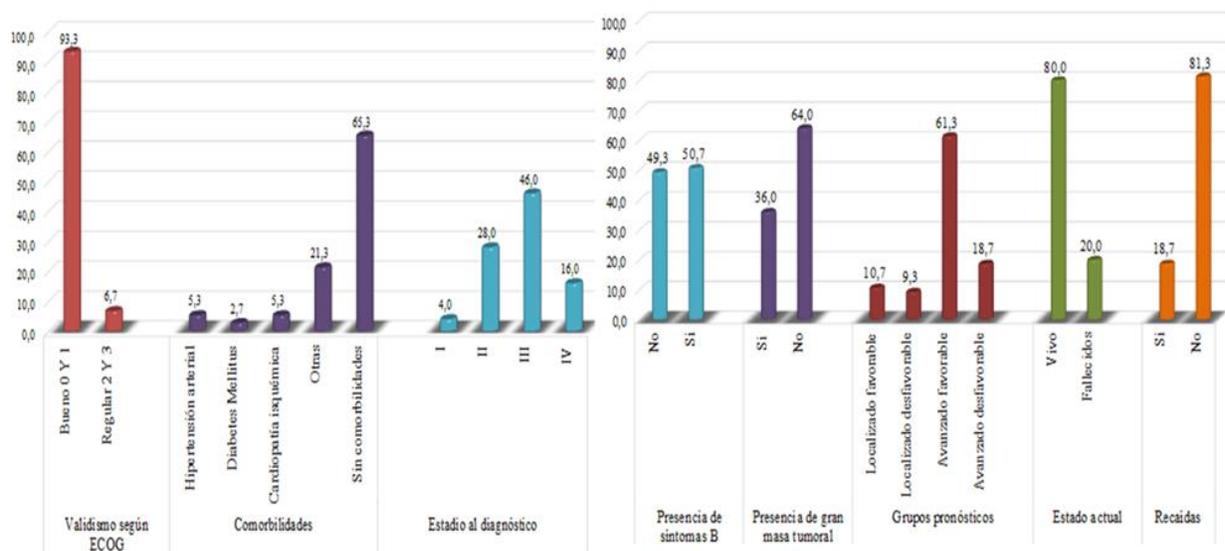
Procesamiento estadístico

Los datos obtenidos fueron procesados con el paquete de programas SPSS versión 21.0, para la realización de la estadística descriptiva: determinación de la frecuencia de ocurrencia y su interpretación porcentual; se expresó en tablas de frecuencia y de relación de variables.

El análisis de la supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y los resultados se compararon mediante la prueba de log-rank. Se consideraron significativos los valores de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Existió un predominio del sexo masculino (64,0 %) y el color de la piel blanco (85,3 %). En cuanto a la edad, predominó el grupo de 18 a 38 años (68,0 %), con un promedio de 36 ± 13.5 años para un valor mínimo de 18 y un máximo de 70. Predominó la procedencia urbana (52,0 %). Según la escala del grupo cooperativo de oncología oriental (ECOG), el validismo fue bueno (93,3 %) (Fig. 1).



Fuente: Historias clínicas

Fig. 1- Características clínicas de los pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (n=75).

El 65,3 % de los enfermos no presentaron comorbilidades. El mayor número de pacientes tenía un estadio III de la enfermedad al diagnóstico (46 %). En cuanto a la presencia de síntomas B se encontró un comportamiento similar tanto en los pacientes que la presentaron (50,7 %) como en los que no (49,3 %). El 64,0 % de los pacientes no presentaron gran masa tumoral al debut. Según los grupos pronósticos, predominó el estadio avanzado favorable (61,3 %), seguido por el estadio avanzado desfavorable (18,7 %). De los casos estudiados solo 15 pacientes fallecieron (20 %) y 14 recayeron (18,7 %).

La variedad histológica más frecuente correspondió al subtipo de esclerosis nodular (64,0 %) seguido por la variedad de celularidad mixta (25,3 %).

El esquema de quimioterapia más utilizado fue el ABVD (daunorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina) (n=23), seguido por el esquema híbrido MOPP/ABV (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbocina, prednisona / daunorrubicina, bleomicina y vinblastina) (n=17), con estos tratamientos se alcanzó la remisión completa (RC) en el 91,3 % y 83,3 % de los pacientes, respectivamente.

Al considerar el tipo de tratamiento empleado según la respuesta (tabla 1) se constató que un número similar de pacientes (n=36) se trataron con poliquimioterapia sola y poliquimioterapia

combinada con RT. Estos dos grupos fueron los más representativos ya que la suma de ambos alcanzó el 96 % del total de casos evaluados; sin embargo, en los pacientes en los que se usó la poliquimioterapia combinada con la RT se obtuvo un mayor número de RC (n=30), lo que representó el 83,3 %. Con la quimioterapia sola se obtuvo un mayor número de pacientes en remisión parcial (RP) (n=7) y de enfermedad refractaria (ER) (n=2) con un valor porcentual de 19,4 % y 5,6 %, respectivamente. Con el esquema de RT sola, se trataron 2 pacientes y ambos alcanzaron una RC. De igual forma un paciente se trató con inmunoquimioterapia más RT, obteniendo la RC.

Tabla 1- Respuesta al tratamiento según tipo de tratamiento empleado.

Tipo de tratamiento	Respuesta al tratamiento (n. %)				Total
	RC	RCNC	RP	ER	
Poliquimioterapia	26 (72,2)	1 (2,8)	7 (19,4)	2 (5,6)	36 (100)
Poliquimioterapia y Radioterapia	30 (83,3)	1 (2,8)	5 (13,9)	0 (0)	36 (100)
Radioterapia	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0(0)	2 (100)
Inmunoquimioterapia y Radioterapia	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Total	59 (78,7)%	2 (2,7)	12 (16,0)	2 (2,7)	75 (100)

El porcentaje se calculó en relación al tipo de tratamiento.

RC: remisión completa, RCNC: remisión completa no confirmada, RP: respuesta parcial, ER: enfermedad refractaria. Fuente: Historias Clínicas

En relación a la SG (Fig. 2) se obtuvo una sobrevida media de 22,9 años con un intervalo de confianza suficientemente estrecho para corroborar la buena calidad de la estimación obtenida. En la curva de supervivencia se observó que la SG a los 2 años fue de 93,0 %, a los 5 años de 83,0 %, y de 80,0 % a los 10 años.

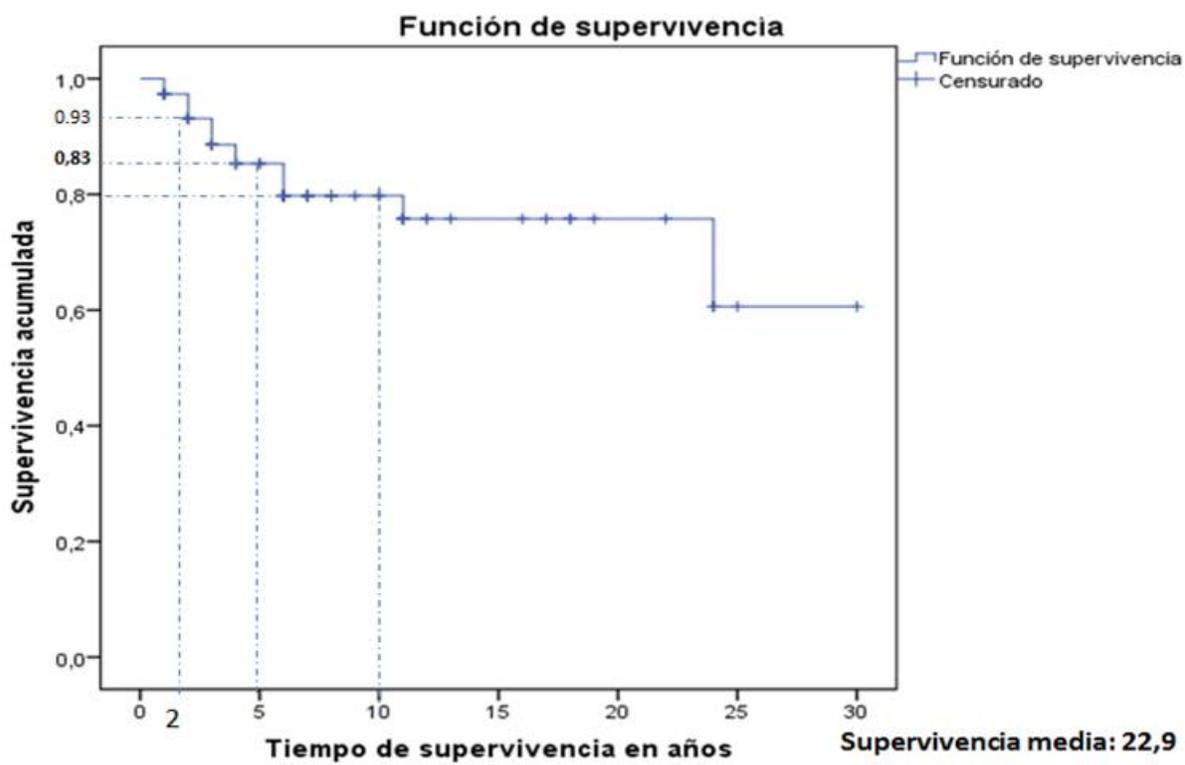


Fig. 2- Sobrevida global de los pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (n=75)

Fuente: Historias clínicas

Al estimar la SLE (Fig. 3), se obtuvo que el tiempo medio fue de 19,8 años. En la curva de SLE se evidenció que a los dos años de finalizado el tratamiento el 91,0 % de los pacientes no habían recaído. Sin embargo, a los 5 años la SLE fue de 82 % y a los 10 años fue de 73 %, luego la curva hace una meseta. Llama la atención que todos los pacientes recayeron en los primeros 10 años de finalizado el tratamiento, así como que el mayor número de recaídas se produjeron en los primeros 5 años.

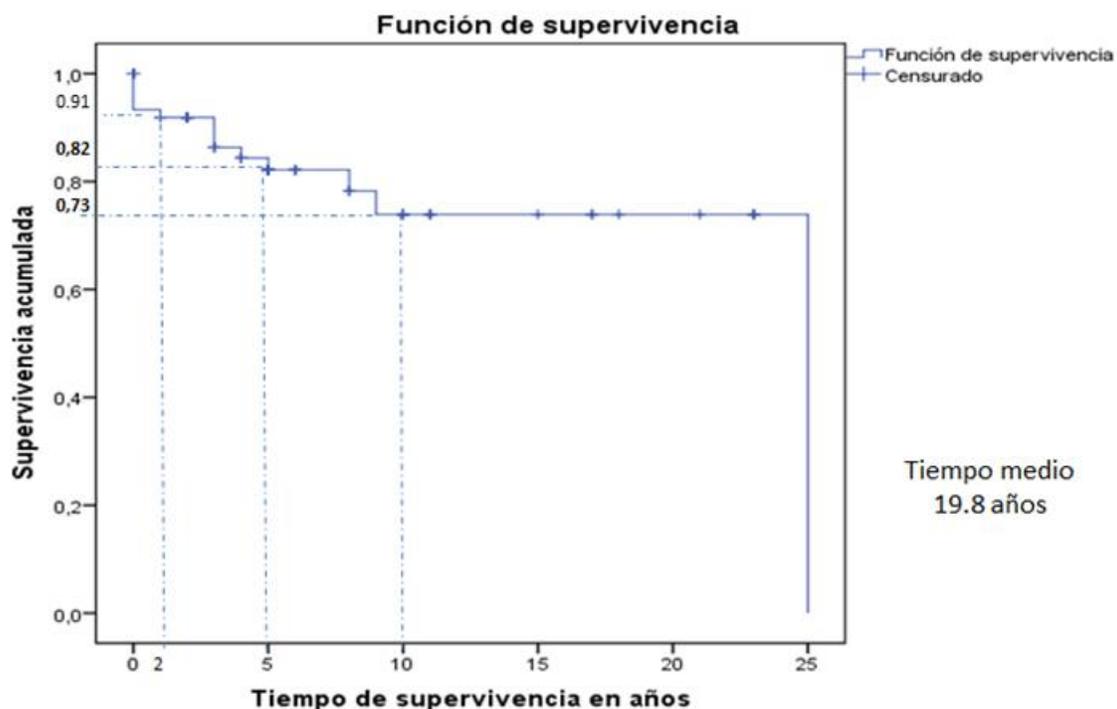


Fig. 3. Sobrevida libre de enfermedad de los pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (n=75)

Fuente: Historias clínicas

Con el tratamiento combinado de quimioterapia y RT la SG a los 5, 10 y 20 años fue de 97,0 %, 93,0 % y 85,0 %, respectivamente (Fig. 4). Sin embargo, con el tratamiento de quimioterapia solo, se obtuvo una SG a los 5 años de 75,0 %, a los 10 años de 65,0 % al igual que a los 20 años. Al comparar ambas curvas de sobrevida, se comprobó estadísticamente que las diferencias entre ellas eran significativas ($p=0.043$). Por lo que quedó demostrado que la sobrevida en el grupo de pacientes que recibió tratamiento combinado (poliquimioterapia y RT) fue superior al grupo que recibió tratamiento con poliquimioterapia sola.

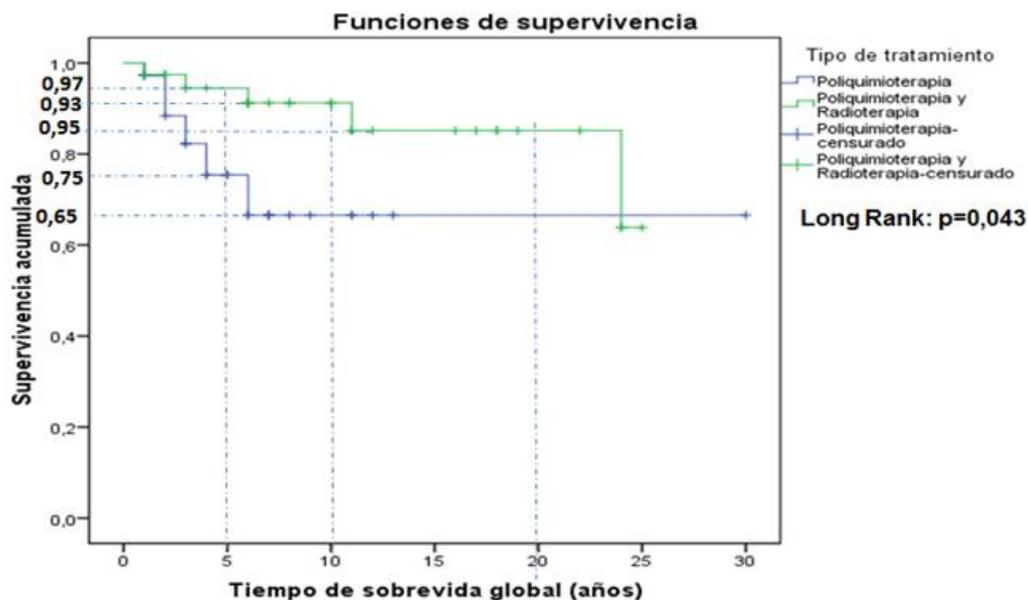


Fig. 4- Sobrevida global de los pacientes adultos con linfoma de Hodgkin según tipo de tratamiento empleado (n=75).

Fuente: Historias clínicas.

DISCUSIÓN

Las principales limitaciones de esta investigación estuvieron relacionadas con el amplio período de estudio, que implicó variaciones en los protocolos de tratamiento empleados y en las técnicas utilizadas para la estadificación de la enfermedad.

La distribución por el sexo se correspondió con lo reportado internacionalmente. ^(7,27,28)

La incidencia edad específica del LH muestra una distribución bimodal, con un primer pico en la adolescencia y adulto joven y un segundo pico después de los 55 años, ^(27,29,30) igual a lo encontrado en el presente estudio.

La edad media estimada fue similar a la encontrada por Delgado Vargas T et al. en el Hospital Hermanos Amejeiras y más alta que la encontrada por Díaz J et al. que fue de 26 años. ^(19, 31) El hecho de que la mayoría de los pacientes eran jóvenes y adultos jóvenes, justifica el haber encontrado un mayor número de pacientes que no presentaban comorbilidades y tenían un validismo bueno al diagnóstico; elementos que no se pudieron contrastar en la literatura

consultada, en la que solo se mencionan las comorbilidades que presentan los pacientes después del tratamiento con quimioterapia. ^(32,33) Ello pudiera ser objeto de futuras investigaciones.

El perfil clínico de los pacientes fue semejante a lo reportado en la literatura. ^(19,31,34)

Los síntomas constitucionales (síntomas B) acompañan al LH en aproximadamente el 30 % de los casos. ⁽²⁷⁾ En esta investigación se encontraron cifras superiores, lo que concuerda con los reportados por otros investigadores. ^(16,19,31)

En los Estados Unidos, el 45 % de los pacientes se encuentran en fases tempranas de la enfermedad (I y II) al diagnóstico y, el 55 % en fases avanzadas (III y IV). ⁽²⁰⁾ En un estudio realizado en la provincia de Villa Clara se constató que el 79 % de los pacientes se encontraban en el estadio III al diagnóstico; ⁽³⁵⁾ cifras más bajas (44,7%) se reportaron en un estudio llevado a cabo en China, ⁽¹⁶⁾ que fueron similares a los encontrados por Delgado Vargas T. ⁽¹⁹⁾ En todas estas series el estadio III es el de mayor frecuencia, coincidiendo con los resultados encontrados.

En la casuística de Wang et al. se reportó que el 22,6 % de los pacientes presentaron gran masa tumoral (masa *Bulky*) al diagnóstico, ⁽¹⁶⁾ cifras superiores (52,4 %) se describen en un estudio en Chile en el 2016. ⁽³⁴⁾ Mientras que Delgado Vargas T et al. encontraron que el 12,2 % de los pacientes tenían masa *Bulky* al debut. ⁽¹⁹⁾ En esta investigación, la masa *Bulky* se presentó en menos de la mitad de los casos.

Los factores pronósticos permiten una mayor estratificación del riesgo. ⁽¹¹⁾ Aproximadamente el 35 % de los pacientes en estadio localizado, al diagnóstico se definen como enfermedad favorable. ⁽²⁷⁾

En la investigación de Wang el 17,8 % de los casos tenía un estadio avanzado desfavorable y el 72,1 % favorable, ⁽¹⁶⁾ datos que coinciden con los resultados en esta investigación.

Numerosas investigaciones plantean el predominio de la variedad histológica de esclerosis nodular en el LH clásico, ^(19,28,31,34) con una frecuencia que oscila del 50 % al 70 % de los enfermos, los resultados se encuentran dentro de ese rango.

El porcentaje de pacientes fallecidos fue ligeramente inferior al que muestra Delgado Vargas T et al. (35,2 %). ⁽¹⁹⁾

Se plantea que entre el 20 % y el 30 % de los pacientes con LH recaen con los esquemas de primera línea. ^(8,36-38) Los ensayos aleatorizados publicados muestran a los 5 años una tasa de SLE del 74 % al 76 %. ^(25,37,39) Los resultados de este estudio son similares.

El manejo del LH requiere establecer un equilibrio entre el control de la enfermedad y el riesgo de los efectos colaterales relacionados con el tratamiento. ⁽⁸⁾ Son numerosos los estudios que han ido perfilando la estrategia terapéutica más adecuada para el LH. Inicialmente, los esquemas de quimioterapia MOPP, ABVD, y los híbridos MOPP/ABVD y MOPP/ABV, entre otros, fueron estudiados en ensayos clínicos aleatorizados, con seguimientos superiores a los 10 años y quedó establecido que el esquema ABVD como el de mejor perfil de toxicidad con una tasa de RC y una SLE semejante al resto de los esquemas. ^(7, 8,40)

En un estudio intergrupo que comparó el esquema ABVD con el híbrido MOPP-ABV en 856 pacientes se obtuvo una RC de 76 % y 80 %, respectivamente. ⁽⁴⁰⁾ Estos resultados son inferiores a los encontrados en el presente trabajo.

Diversos estudios evidencian la superioridad del ABVD como régimen terapéutico en el LH; con el 82 % de remisión completa. ^(26,31,41,42) Sin embargo en un estudio publicado por Hoskin, de 520 pacientes tratados con AVBD se observó una tasa de RC del 92 %, ^(40,43) resultado similar a lo encontrado.

Existe diversidad de criterios en relación a la modalidad de tratamiento a emplear, algunos expertos señalan que la quimioterapia combinada con RT muestra mejores resultados que el de quimioterapia sola, ^(7,38,41,44) mientras que el ensayo aleatorizado EORTC 20884 mostró que la RT de consolidación no mejoraba los resultados en pacientes en RC tras 6-8 ciclos de MOPP-ABV. ⁽⁴⁵⁾ En el estudio de Johnson et al, los pacientes con LH avanzado fueron tratados con ABVD más RT complementaria en aquellos que presentaban una masa voluminosa o sin RC tras la quimioterapia y los pacientes que recibieron RT, tuvieron una SLE y SG a los 5 años superiores a los no irradiados. ⁽⁴⁶⁾

En un ensayo controlado aleatorizado, llevado a cabo por el grupo británico de estudio de linfoma que comparó el régimen combinado con la quimioterapia sola, se alcanzó tasas de SG a los 5 años de 71 % en los pacientes con quimioterapia sola y 86 % para la combinada con RT, ⁽⁴⁰⁾ estos resultados son inferiores a los encontrados en la investigación. Sin embargo, en un estudio realizado por el Memorial Sloan-Kettering en Estados Unidos, se encontró superioridad en cuanto a la SG a los 60 meses, con el uso de modalidades combinadas con 97 %, ⁽⁴⁴⁾ similar a los resultados encontrados en el estudio.

En un estudio multicéntrico realizado en el Reino Unido, en el período comprendido de 2004 al 2014; se reportó una SG a los 5 años y 10 años para los pacientes con LH de 80,0 % y 75,0 % respectivamente, ⁽⁴⁷⁾ cifras ligeramente inferiores a las encontradas.

En un estudio realizado en Canadá, se evaluó la supervivencia en los linfomas, concluyó que la SG en el LH a los 5 años era de un 83,1 %, ⁽⁴⁸⁾ similar a la encontrada en este estudio.

En el año 2017 la Sociedad Americana del Cáncer, publicó que la tasa de supervivencia a los 10 años para todos los pacientes con esta enfermedad era del 80 %, ^(1,40) lo que no difiere de lo encontrado en esta investigación.

A pesar de que la mayoría de los estudios realizados para evaluar la SG de los pacientes con LH, no cuentan con períodos de seguimiento mayores de 15 años, se considera que la sobrevida de estos pacientes ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas. ^(19,30,33,39,40)

Los pacientes con LH atendidos en el IHI tuvieron una SG y SLE altas, y los pacientes tratados con la combinación de quimioterapia y RT tuvieron una SG significativamente mayor.

Agradecimientos

A todos los médicos, residentes y especialistas en hematología, que contribuyeron a la atención de los pacientes adultos en la consulta. A los pacientes, principales protagonistas de este trabajo y para los cuales están encaminados todos los esfuerzos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud Pública. Linfoma Hodgkin en adultos: Guía Práctica Clínica (GPC). Quito: Dirección Nacional de Normalización;2017.
2. Ron Guerrero CS, Ron Magaña AL, Medina Palacios CL, López Flores F. Epidemiología de los linfomas. del Centro Estatal de Cancerología de Nayarit. Rev Hematol Mex. 2015;16(2):109-14.
3. Lara Torres C, Ortiz Hidalgo C. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. Patología. 2009;47(1): 35-45.

4. Press LW, Lichtman MA. General considerations for lymphomas: epidemiology, etiology, heterogeneity, and primary extranodal disease. En: Kaushansky K, Marshall LA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al. eds. Williams Hematology. 9a ed. New York: McGraw-Hill;2016. p.1569-83.
5. Bellas Menéndez C. Linfoma Hodgkin. Rev Esp Patol. 2004;37(2):129-38.
6. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25(Suppl3):iii70-5. DOI: 10.1093/annonc/mdu181.
7. Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea. Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin. Barcelona: Elsevier;2014. p.56.
8. Rueda Domínguez A, Alfaro Lizaso J, de la Cruz M, Guma Padro J, Quero Blanco C, Gómez Codina J, et. al. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. Clin Transl Oncol. 2015;(17):100513. DOI: 10.1007/s12094-015-1429-1.
9. Alegría Valdivia ER, Grados Doroteo J, Rodríguez Hurtado D. Características clínicas de los linfomas no Hodgkin en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Rev Soc Peru Med Interna. 2014;25 (1): 26-30.
10. Linendoll N, Saunders T, Burns R, Nyce JD, Wendell KB, Evens KB, et. al. Health-related quality of life in Hodgkin lymphoma: a systematic review. Health and Quality of Life Outcomes. 2016;(14):114. DOI:10.1186/s12955-016-0515-6.
11. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2015 Nov;90(11):1574-83. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.07.005.
12. American Cancer Society. Cancer Facts& Figures 2016. [Internet]. Atlanta: American Cancer Society;2016. [citado 01/11/2018] Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf>
13. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Linfomas. Buenos Aires: SAH;2017.
14. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Mortalidad por cáncer en Cuba, 2016. En: Anuario Estadístico de Salud, 2016. La Habana:

Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud;2017. [citado 01/11/2018].
 Disponible en:

http://files.sld.cu/dne/files/2017/05/Anuario_Estad%C3%ADstico_de_Salud_e_2016_edici%C3%B3n_2017.pdf

15. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Incidencia por cáncer en Cuba, 2016. En: Anuario Estadístico de Salud, 2016. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud;2017. [citado 01/11/2018].

Disponible en:

http://files.sld.cu/dne/files/2017/05/Anuario_Estad%C3%ADstico_de_Salud_e_2016_edici%C3%B3n_2017.pdf

16. Wang Q, Qin Y, Kang SY, He XH, 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)*. 2016 Dec;129(23):2780-5. DOI: 10.4103/0366-6999.194661.

17. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*. 2008 Dec;112(12):4384-99. DOI: 10.1182/blood-2008-07-077982.

18. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May;127(20):2375-90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.

19. Delgado Vargas T, Carnot Uria J, de Castro Arenas R, Muñío Perurena J, Hernández Cruz C, Núñez Quintana A, et al. Causas de mortalidad en pacientes con linfoma de Hodgkin. *Rev Cubana Med*. 2015;54(2):231-41.

20. Eichenauer DA, Engert A, Diehl V. Hodgkin lymphoma: clinical manifestations, staging, and therapy. In: Hoffman R, Benz EJ, Leslie E, Silberstein LE, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunder;2013. p.1138-56.

21. Peñarrubia Ponce MJ. Linfoma de Hodgkin. *An Real Acad Med Cir Vall*.2013;50:259-71.

22. Villasboas JC, Ansell SM. Recent advances in the management of Hodgkin lymphoma. *F1000Res*. 2016;5: F1000 Faculty Rev-768. DOI: 10.12688/f1000research.8301.1

23. Sánchez de Toledo Codina J, Sábado Álvarez C. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. *Pediatr Integral*.2016;XX (6):390-400.
24. Dann EJ. Hodgkin disease-an ever-evolving therapy. *Rambam Maimonides Med J*. 2014 Oct 29;5(4):e0029. DOI: 10.5041/RMMJ.10163.
25. Fedele R, Martino M, Recchia AG, Irrera G, Gentile M, Morabito F. Clinical Options in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Updated Review. *J Immunol Res*. 2015;2015:968212. DOI: 10.1155/2015/968212.
26. Sureda A. Factores pronósticos y tratamiento de primera línea del linfoma de Hodgkin. *Haematologica*.2014;95(extra 1):43-9.
27. Press OW. Hodgkin Lymphoma. En: Kaushansky K, Marshall LA, Prchal JT, et al, (editors). *Williams Hematology*. 9na ed. New York: McGraw-Hill;2016. p.1603-19.
28. Palacios D, García CF, Andrade R, García A. Enfermedad de Hodgkin Análisis de 309 casos diagnosticados en la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Acta Médica Colombiana*.2011;22(6) 42-56.
29. Salati M, Cesaretti M, Macchia M, Mistiri ME, Federico M. Epidemiological Overview of Hodgkin Lymphoma across the Mediterranean Basin. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014 Jul;6(1):e2014048. DOI: 10.4084/MJHID.2014.048.
30. Rugbjerg K, Maraldo M, Aznar MC, Cutter DJ, Darby SC, Specht L, et al. Long-term hospital isation rates among 5-year survivors of Hodgkin lymphoma in adolescence or young adulthood: A nation wide cohort study. *Int J Cancer*. 2017 May;140(10):2232-45. DOI: 10.1002/ijc.30655.
31. Díaz J, Soto K, Ernst D. Excelente respuesta a tratamiento con ABVD en pacientes con linfoma de Hodgkin localizado. *Rev Med Chile*.2017;145(5):619-622.
32. Linendoll N, Saunders T, Burns R, Nyce JD, Wendell KB, Evens KB, et. al. Health-related quality of life in Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2016;(14):114. DOI:10.1186/s12955-016-0515-6.
33. Magyari F, Kósa K, Berecz R, Illés A, Miltényi Z, Simon Z, et al. Á. Employment status and health related quality of life among Hodgkin-lymphoma survivors'- results based on data from a major treatment center in Hungary. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Sep;15(1):180. DOI: 10.1186/s12955-017-0758-x.

34. Covarrubias Espinoza G, Luna Cordova JA, Rendón García H, Gómez Maqueo Chew A, Morales Peralta, Larios Farak T, et al. Linfoma de Hodgkin. Factores Pronósticos Asociados a la Respuesta del Tratamiento. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2016;33(1):90-5.
35. Alonso Mariño OL, Alonso Mariño AL, Miranda Chaviano J. Caracterización clínico-epidemiológica de los linfomas en un período de cinco años en Villa Clara. *Medicentro Electrónica.*2015;19(1):13-20.
36. Karantanos T, Politikos I, Boussiotis VA. Advances in the pathophysiology and treatment of relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma with a emphasis on targeted therapies and transplantation strategies. *Blood Lymphat Cancer.* 2017;(7):37–52. DOI: 10.2147/BLCTT.S105458.
37. Siddiqi T, Thomas SH, Chen R. Role of brentuximab vedotin in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Pharm genomics Pers Med.* 2014 Feb;7:79-85. DOI: 10.2147/PGPM.S57700.
38. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016 Jun;91(4):434-42. DOI: 10.1002/ajh.24272.
39. Eichenauer DJ, Becker I, Monsef K, Chadwick N, Sanctis V, Fortpied C, et al. Secondary malignant neoplasms, progression-free survival and overall survival in patients treated for Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Haematologica.* 2017 Oct;102(10):1748-57. DOI: 10.3324/haematol.2017.167478.
40. Hoppe RT, Advani RH, Weiyun ZA, Ambinder RF, Aoun P, Bello MC, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2015:ClinicalPracticeGuidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(3):245–54. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0013
41. Ali S, Basit A, Kazmi AS, Sidhu A, Badar F, Hameed A. Chemotherapy alone or combined chemotherapy and involved field radiotherapy in favorable risk early-stage classical Hodgkin lymphoma-a 10 years experience. *Pak J Med Sci.* 2016 Nov-Dec;32(6):1408-13. DOI: 10.12669/pjms.326.11080.
42. Massumoto C, Tabacof J, Alencar A, Scheinberg P. linfoma de Hodgkin. En: Scheinberg P, Alencar A.eds. *Manual de Oncología Clínica de Brasil. Hematología y Trasplante.* 2a ed. Sao Paulo: Dendrix;2013. p.109-19.

43. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, et al. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol*. 2009 Nov;27(32):5390-6. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.3239.
44. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA non bulky Hodgkin disease. *Blood*. 2014 Dec;104(12): 3483-9.
45. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, van 't Veer MB, Lybeert ML, et al;European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Jun;348(24):2396-406.
46. Johnson PW, Sydes MR, Hancock BW, Cullen M, Radford JA, Stenning SP. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol*. 2010 Jul;28(20):3352-9. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.0323.
47. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *BJC*. 2015;112:1575–84. DOI: 10.1038/bjc.2015.94.
48. Ye X, Mahmud S, Skrabek P, Lix L, Johnston JB. Long-term time trends in incidence, survival and mortality of lymphomas by subtype among adults in Manitoba, Canada: a population-based study using cancer registry data. *BMJ Open*. 2017;7:e015106. DOI:10.1136/bmjopen-2016-015106.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de interés

Contribución de autoría

Dra. Yamilé Quintero Sierra: hizo aportaciones importantes a la concepción del artículo, la redacción del borrador, la revisión crítica de su contenido intelectual y la aprobación final de la versión que va a publicarse. Confeccionó el proyecto de investigación y participó en el análisis y discusión de los resultados.

Dra. Arianna Teruel Herrero: hizo aportaciones importantes a la concepción del artículo, la redacción del borrador y la revisión crítica de su contenido intelectual. Participó en la recogida de la información mediante las historias clínicas y en el análisis y discusión de los resultados.

Dr. Carlos Hernández Padrón: hizo aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.

Dra. Yusleidy Concepción Fernández: hizo aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.

Dr. Adrián Romero González: hizo aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.

Dra. Ivis Macia Pérez: hizo aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.