

Causas de mortalidad en pacientes con linfoma de Hodgkin

Causes of mortality in patients with Hodgkin lymphoma

Dra. Tamara Delgado Vargas, Dr. José Carnot Uria, Dr. Raúl de Castro Arenas, Dr. Jorge Muñío Perurena, Dr. Calixto Hernández Cruz, Dr. Aramís Núñez Quintana, Dr. Guillermo Pérez Román, Dra. Yusaima Rodríguez Fraga

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo-descriptivo en el Servicio de Hematología del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" para conocer las causas de muerte en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin tratados desde enero de 1983 hasta diciembre de 2008. De los 619 pacientes diagnosticados en ese período, la muestra quedó constituida por 443, de los cuales 287 (64,8 %) se encontraban vivos al final del estudio y 156 (35,2 %) habían fallecido. La recaída/progresión de la enfermedad fue la causa más importante de muerte, independientemente de la edad de presentación, la modalidad de tratamiento empleada y el tiempo de evolución (125 pacientes, 80 %). El 20 % restante de las muertes ocurrió por segundas neoplasias en 10 pacientes (6,4 %), complicaciones del tratamiento en 8 (5,1 %), complicaciones infecciosas fatales en 2 (1,2 %) y enfermedad cardiovascular en 3 (1,9 %). En 8 pacientes (5,1 %) no se precisó la causa de muerte. Las segundas neoplasias predominaron en pacientes de 40-59 años, que recibieron la modalidad de tratamiento combinada y con menos de 10 años de evolución.

Palabras clave: linfoma de Hodgkin, mortalidad, segundas neoplasias.

ABSTRACT

A retrospective descriptive study was conducted in the Hematology Service at Hermanos Ameijeriras Hospital to know the causes of death in patients with Hodgkin lymphoma, who were treated from January 1983 to December 2008. Out of 619 patients diagnosed in that period, the total sample was formed by 443 patients. 287 (64.8 %) of them were alive at the end of the study, and 156 (35.2%) had died. This disease relapse/progression were the leading cause of death, regardless age of its presentation, treatment used, and the time of progression (125 patients, 80 %). The remaining 20 % of deaths occurred from secondary malignancies in 10 patients (6.4 %), complications of treatment in 8 (5.1 %), fatal infectious complications in 2 (1.2 %), and cardiovascular disease in 3 (1.9 %). In 8 patients (5.1 %) the cause of death was not stated. Secondary malignancies were predominant in patients aged 40-59, who received combined treatment with less than 10 years of evolution.

Key words: Hodgkin lymphoma, mortality, second neoplasm.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 60 años, el linfoma de Hodgkin (LH) ha evolucionado de una enfermedad fatal, a una de las neoplasias con mayores posibilidades de cura, la cual se puede alcanzar en, aproximadamente, el 75 % de los casos.^{1,2} Esto ha sido el resultado de la utilización de drogas más efectivas, campos de radioterapia más exactos, combinaciones más racionales de las diversas modalidades terapéuticas y mayores posibilidades de tratar las complicaciones que se observan durante o después del tratamiento.

A pesar de estos avances, es evidente que hay un grupo de enfermos con LH (10 % aproximadamente) que no responden a la terapéutica o recaen y, eventualmente, mueren por progresión de la enfermedad o complicaciones de los tratamientos de rescate.³ Además, hay estudios a largo plazo que evidencian que los pacientes curados de LH tienen un riesgo mayor de muerte que la población general y que este exceso de mortalidad generalmente no se debe a la progresión del linfoma.³ Está reportado que el LH es la causa principal de muerte en los primeros 15 años posteriores al tratamiento y luego de transcurrir este tiempo, la mayoría de los fallecimientos son provocados por otras causas, como son las segundas neoplasias, enfermedad cardíaca o infecciones.⁴⁻⁷

Todo lo señalado resalta la importancia del adecuado seguimiento del LH, así como de la caracterización de la evolución precisando la aparición de complicaciones, secuelas y su relación directa con las modalidades terapéuticas empleadas, y tratando de precisar factores de riesgo para la aparición de complicaciones. En este sentido, y dada la importancia de su conocimiento, este estudio tiene como objetivo analizar, de forma retrospectiva, el comportamiento de la mortalidad de los pacientes tratados por LH en el Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" desde su fundación, durante el período comprendido entre septiembre de 1983 hasta diciembre de 2008.

MÉTODOS

Se revisaron 619 expedientes clínicos, pero solamente se incluyeron en este estudio 443 pacientes con diagnóstico histológico de LH, sometidos a estudios de extensión y clasificación clínica, que recibieron tratamiento y seguimiento en el Servicio de Hematología del hospital y cuya evolución y estado vital se conocía al momento del cierre del estudio (diciembre, 2008). Se excluyeron 176 enfermos cuya evolución final era desconocida o que sobrevivieron menos de un año después de finalizado el primer tratamiento.

Toda la información se obtuvo de la base de datos de las historias clínicas del Servicio de Hematología y de la revisión de las historias clínicas (hospitalarias y de la especialidad) de cada uno de estos pacientes. La información fue almacenada en una base de datos creada con este fin en Microsoft Excel e incluyó las siguientes variables objetos de estudio: sexo, edad, variedad histológica, estadio de la enfermedad al diagnóstico, presencia de síntomas B, gran masa tumoral (diámetro transversal de la masa mediastinal $\geq \frac{1}{3}$ del diámetro máximo del tórax medido al nivel del espacio intervertebral T5/T6 o cualquier área ganglionar \geq de 10 cm), fecha de diagnóstico, estado actual del paciente, fecha de fallecimiento o de última consulta médica, tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico, tipo de tratamiento recibido (radioterapia, quimioterapia o quimio-radioterapia) y causa de muerte.

Las causas de muerte se agruparon en 5 categorías: relacionadas directamente con el LH, segundas neoplasias, enfermedad cardiovascular, infecciones, complicaciones del tratamiento.

Se determinó la posibilidad de relación entre las causas de muerte y la edad, tipo de terapéutica recibida y tiempo de evolución de la enfermedad.

El procesamiento de la información incluyó el cálculo de medidas de resumen para variables cualitativas, frecuencias absolutas y relativas y porcentajes. Los datos recogidos fueron contabilizados de forma automatizada y representados en gráficos y tablas de contingencias.

RESULTADOS

En la tabla 1 se exponen las características generales de los 443 pacientes incluidos en el estudio. La muestra estuvo constituida por 215 pacientes del sexo masculino y 228 del femenino y el rango de edades estuvo comprendido entre 16 y 84 años para una media de 37,3 años. Al final del estudio, 287 enfermos se encontraban vivos y 156 habían fallecido: el 80 % por la enfermedad linfomatosa y el 20 % por otras causas no relacionadas directamente con el LH.

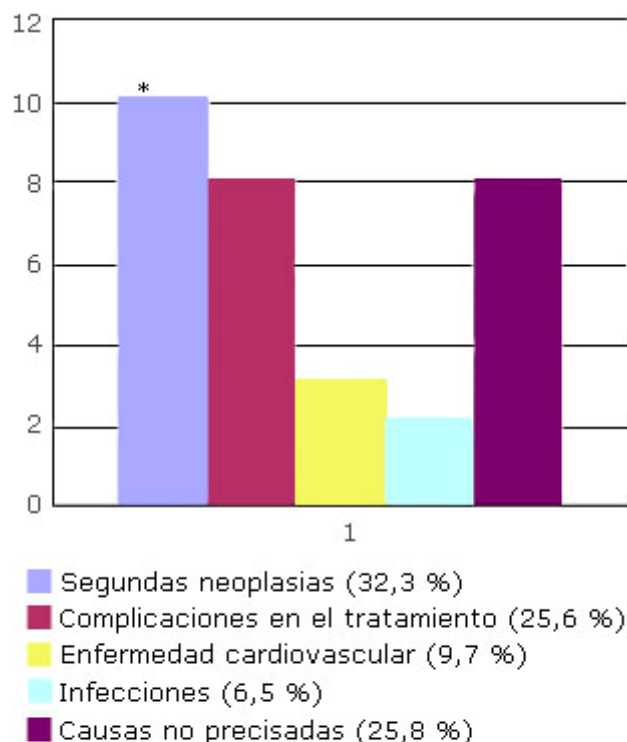
En la figura se muestran las causas de muerte no relacionadas directamente con el LH. De los 31 pacientes de este grupo, 10 fallecieron por segundas neoplasias, 8 por complicaciones relacionadas con el tratamiento, 3 por enfermedades cardiovasculares, 2 por infecciones y 8, por causas diversas no precisadas.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

| Variables | Características | No. | % |
|----------------------|-----------------------------|-----|---------|
| Sexo | Masculino | 215 | 48,5 |
| | Femenino | 228 | 51,5 |
| Edad (años) | Menores de 20 | 42 | 9,5 |
| | 20-39 | 238 | 53,7 |
| | 40-59 | 118 | 26,6 |
| | 60 o más | 45 | 10,2 |
| | Rango (media) | 37 | (16-84) |
| Variedad histológica | Esclerosis nodular | 247 | 55,8 |
| | Celularidad mixta | 105 | 23,7 |
| | Depleción linfocítica | 11 | 2,5 |
| | Predominio linfocítico | 19 | 4,3 |
| | No clasificado | 61 | 13,8 |
| Estadio | I | 66 | 14,9 |
| | II | 138 | 31,2 |
| | III | 160 | 36,1 |
| | IV | 79 | 17,8 |
| Síntomas B | Sí | 226 | 51 |
| | No | 217 | 49 |
| Gran masa tumoral | Sí | 54 | 12,2 |
| | No | 389 | 87,8 |
| Estado actual | Vivos | 287 | 64,8 |
| | Fallecidos | 156 | 35,2 |
| | Fallecidos por LH | 125 | 80 %* |
| | Fallecidos por otras causas | 31 | 20 %* |

LH: linfoma de Hodgkin.

*n=156.



*2 casos de leucemia mieloide aguda, 1 de linfoma no-Hodgkin, 5 de neoplasias de pulmón, 1 de cáncer de colon y 1 de cáncer de mama.

Fig. Otras causas de muerte.

La relación entre causa de muerte y edad se muestra en la tabla 2. En todos los grupos etarios predominó el LH como causa de fallecimiento. En el grupo 20-39 años representó el 92 % de las muertes y en cambio, en el de 40-59 años, el 72 %, en este grupo fue en el que se encontró la mayor incidencia de otras causas de muerte no relacionadas directamente con el LH.

TABLA 2. Distribución de las causas de muerte, según la edad

| Causas de muerte | Edad (en años) | | | | | | | |
|--------------------------------|----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|--------------|------|
| | < 20 N=14 | | 20 a 39 N=64 | | 40 a 59 N=46 | | > 60 N=24 | |
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| Infecciones | 0 | 0 | 1 | 1,6 | 1 | 2,2 | 0 | 0 |
| Segundas neoplasias | 1 | 7,1 | 3 | 4,7 | 6 | 13 | 0 | 0 |
| Enfermedad cardiovascular | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 6,5 | 0 | 0 |
| Complicación en el tratamiento | 1 | 7,1 | 1 | 1,6 | 3 | 6,5 | 3 | 12,5 |
| Linfoma de Hodgkin | 12 | 85,7 | 59 | 92,2 | 33 | 71,7 | 21 | 87,5 |
| Total | 14 | 9,5 | 64 | 43,2 | 46 | 31,1 | 24 | 16,2 |

En la tabla 3 se muestra la relación entre causa de muerte y modalidad terapéutica recibida por el paciente. El LH prevaleció como causa de muerte independiente a cualquier modalidad, pero se encontró mayor incidencia de fallecimientos por complicaciones con el tratamiento en aquellos que recibieron quimioterapia sola y de segundas neoplasias en los que recibieron quimioterapia y radioterapia.

TABLA 3. Distribución de las causas de muerte, según la modalidad terapéutica recibida

| Causas de muerte | Esquema de tratamiento | | | |
|--------------------------------|------------------------|------|---------------------|------|
| | Quimioterapia sola | | Quimio-radioterapia | |
| | No. | % | No. | % |
| Infecciones | 2 | 1,9 | 0 | 0 |
| Segundas neoplasias | 2 | 1,9 | 7 | 16,7 |
| Enfermedad cardiovascular | 2 | 1,9 | 1 | 2,4 |
| Complicación en el tratamiento | 6 | 5,8 | 2 | 4,8 |
| Enfermedad de Hodgkin | 92 | 88,5 | 32 | 76,2 |
| Total | 104 | 71,2 | 42 | 28,8 |

La relación entre causa de muerte y tiempo de evolución, se muestra en la tabla 4. De los 148 pacientes fallecidos (se excluyen los 8 de causa no precisadas), 136 fallecieron con menos de 10 años de evolución y solo 12 fallecieron con 10 o más años de evolución, en ambos grupos predominó el LH como causa de muerte. Sin embargo, entre los casos con menos de 10 años de evolución, 9 fallecieron por segundas neoplasias y 8, por complicaciones del tratamiento. Entre los pacientes con 10 o más años de evolución, se encontraron 2 casos fallecidos por enfermedad cardiovascular y solo 1 por segundas neoplasias.

TABLA 4. Distribución de las causas de muerte, según el tiempo de evolución de la enfermedad

| Causas de muerte | Tiempo de evolución (en años) | | | |
|--------------------------------|-------------------------------|------|----------|------|
| | Menos de 10 | | 10 o más | |
| | No. | % | No. | % |
| Infecciones | 2 | 1,5 | 0 | 0 |
| Segundas neoplasias | 9 | 6,6 | 1 | 8,3 |
| Enfermedad cardiovascular | 1 | 0,7 | 2 | 16,7 |
| Complicación en el tratamiento | 8 | 5,9 | 0 | 0 |
| Enfermedad de Hodgkin | 116 | 85,3 | 9 | 75,0 |
| Total | 136 | 91,9 | 12 | 8,1 |

DISCUSIÓN

La mayoría de los trabajos realizados para evaluar la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de LH, no cuentan con períodos de seguimiento mayores de 15 años y aún así se considera que la supervivencia de estos pacientes ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas.^{1,2,8-12} Nuestro estudio, que evalúa los pacientes tratados durante 25 años, mostró que el 64 % de los pacientes se encontraba vivo al final de la observación, lo cual es muy similar al reporte de *Provencio* y otros, en España,³ con 63,1 % y a los estudios de *Aleman* y otros, en Holanda, con 57 %-69 %.^{11,13}

El LH es una de las enfermedades malignas del adulto con tasas más altas de curación lo cual se debe, entre otros factores, a la introducción de múltiples agentes de quimioterapia y las modificaciones en las técnicas de radiación.^{2,4-7,14,15} A pesar de esto, los sobrevivientes del LH pueden experimentar a largo plazo secuelas tardías, que incluso pueden producir el fallecimiento, entre ellas se encuentran: infecciones, complicaciones del tratamiento, enfermedad cardiovascular y segundas neoplasias.^{11,13,16-19} Al término de nuestra investigación, hallamos que habían fallecido 156 pacientes (35,2 %), de los cuales, el 80 % (125 casos) se debió a recaída o refractariedad del LH y el 20 % (31 casos) a otras causas no relacionadas directamente con la enfermedad. En estudios similares, el LH constituye la primera causa de muerte, pero solamente es responsable del 30 % al 50 % de los fallecimientos, se reporta que la incidencia de mortalidad por segundas neoplasias es de 20 % a 30 %.^{3,11,13}

Desde hace varios años existe una especial preocupación por las complicaciones tardías en los sobrevivientes de LH, por el número creciente de estos casos y ha sido documentada una alta tasa de segundas neoplasias, enfermedad cardiovascular, fibrosis pulmonar e infecciones.^{4,19-21} El cáncer secundario se ha incrementado como causa de muerte después de 10-15 años de haber recibido el tratamiento y en los enfermos con estas características llega a exceder la mortalidad por LH. En las mujeres sobrevivientes del LH, el cáncer de mama es la neoplasia secundaria más común y, en general, las segundas neoplasias con mayor mortalidad son las gastrointestinales y las respiratorias. El reconocimiento de estos riesgos ha resultado en la modificación de los regímenes de quimioterapia y las dosis y extensión del campo de radiación.^{2,11,21,22} En el presente estudio, la mortalidad por causas no relacionadas directamente con el LH, representó el 20 % (31 casos) del total de fallecidos y de estas, las segundas neoplasias fueron la causa de muerte más frecuente, seguidas por las complicaciones del tratamiento. Por enfermedades cardiovasculares fallecieron solamente 3 pacientes. Son diversos los trabajos que reportan resultados muy similares a los obtenidos en este estudio, como los de *Provencio*, *Goodman*, *Aleman* y *Meyer*^{3-7,13,23}

Hay diversos estudios sobre la edad y el momento de aparición de las complicaciones no relacionadas con el LH. Al evaluar la relación entre causas de muerte y la edad al diagnóstico se ha evidenciado que la incidencia de segundas neoplasias es mayor cuando el diagnóstico de LH es antes de los 20 años, por la mayor vulnerabilidad y los efectos adversos por inmadurez biológica que genera mayor sensibilidad a radiaciones ionizantes y alteraciones genéticas. Cuando el inicio del tratamiento es a mayor edad el riesgo de fallecer por segundas neoplasias disminuye.^{19,24-26} En estudios realizados por *De Bruin* y otros se constató que el riesgo de cáncer de mama es mayor en cuanto a menor edad se inicie el tratamiento.^{22,23,27} En estudios realizados para evaluar la toxicidad cardiovascular secundaria al tratamiento por LH, se reporta que la incidencia del infarto del miocardio, angina de pecho y el fallo cardíaco congestivo en pacientes tratados en edad joven es alta, especialmente antes de los 20 años.^{13,25,28} En nuestro estudio

predominó la progresión de la enfermedad como causa de muerte, en todos los grupos de edades, pero se observó mayor incidencia de otras causas de muerte, como segundas neoplasias, enfermedad cardiovascular y complicaciones del tratamiento, en los casos entre 40 y 59 años. En general, otros autores reportan que tanto las segundas neoplasias como las enfermedades cardiovasculares son más frecuentes en pacientes con diagnóstico de LH en edades tempranas^{4,11,13} y que las complicaciones relacionadas con el tratamiento son más frecuentes en pacientes mayores de 60 años.^{13, 17,21,26}

En los últimos años, el tratamiento con modalidad combinada ha reemplazado a la radioterapia sola como terapia estándar para los pacientes con LH, dada la mayor frecuencia de asociación de la radioterapia con segundas neoplasias.^{4,10,29,30} En varios estudios se ha demostrado que la quimioterapia en asociación con la radioterapia incrementa el riesgo de tumores sólidos, lo cual es importante por la tendencia actual a combinar ambas.^{11,13,23,31-33} También se ha reportado un aumento del riesgo de muerte por sepsis debido a la inmunosupresión que se prolonga en parte por el LH y también por el tratamiento con quimio-radioterapia.^{11,28} Adicionalmente, el riesgo de fallo cardíaco congestivo y desórdenes valvulares se incrementa significativamente cuando la radioterapia mediastinal es combinada con quimioterapia que contiene antraciclinas.^{13,23} En nuestro trabajo se encontró que en ambas modalidades evaluadas (quimioterapia y quimio-radioterapia combinadas) predominó como causa de muerte el LH. Entre los pacientes que recibieron quimioterapia y radioterapia, se observó un aumento de la incidencia de segundas neoplasias, lo que coincide con lo reportado por otros autores.^{10,25} Sin embargo, la mayor atención ha sido atribuida a las segundas neoplasias, ya que su incidencia se asocia con factores de riesgo que incluyen la dosis y extensión del campo de radiación (el cáncer de mama se relaciona con la radioterapia en manto), las drogas citostáticas (los alquilantes se relacionan con leucemias agudas).^{2,4,11,18,19,21,24,25}

Según lo reportado en la literatura, en los 10 primeros años después del tratamiento inicial por LH, la mayor mortalidad obedece a la propia enfermedad; y a partir de los 10 años son otras causas, como: las segundas neoplasias, (especialmente del tracto respiratorio y digestivo) seguidas de las enfermedades cardiovasculares las que muestran una incidencia ascendente a partir de dicho período sin llegar a alcanzar una meseta, incluso después de 30 años del tratamiento inicial. Tras de los primeros 15 años del comienzo del tratamiento, el riesgo de muerte disminuye a medida que disminuye la mortalidad dependiente del LH.^{4-7,11,13,18,19,21,24,25} En nuestro trabajo se constató que la mayoría de los fallecimientos ocurrieron en los primeros 10 años posteriores al diagnóstico y solo el 8,1 % ocurrió tras 10 años o más de evolución de la enfermedad. En ambos grupos prevaleció como causa de muerte el LH y llegó a representar el 75 % en los pacientes con 10 años o más de evolución de la enfermedad. En los primeros 10 años posteriores al diagnóstico, hubo 9 pacientes fallecidos por segundas neoplasias y 8 por complicaciones del tratamiento; entre aquellos que fallecieron 10 años o más después del tratamiento inicial, el 16 % de las muertes obedeció a enfermedades cardiovasculares. El incremento de segundas neoplasias es un problema real en el tratamiento del LH.^{11,13,16} El único caso de segundas neoplasias después de los 10 años, fue el de una paciente con cáncer de mama.^{2,21,24} De forma similar a lo reportado por otras investigaciones realizadas recientemente, la enfermedad cardiovascular apareció casi en su totalidad después de 10 años de haber recibido el tratamiento inicial.^{4,13,34,35}

El presente trabajo evidenció que en el grupo de pacientes estudiados, la recaída/progresión del LH permanece como la causa más importante de muerte, independientemente de la edad de comienzo, la modalidad de tratamiento empleada y el tiempo de evolución, lo cual repercutió de manera negativa en la

supervivencia. Esto demuestra que a pesar de los éxitos alcanzados en el LH, en nuestro medio hay un subgrupo de casos refractarios al tratamiento convencional; los cuales sería importante identificar precozmente para utilizar la modalidad terapéutica más apropiada con el objetivo de lograr la curación. No obstante, también se confirmó la presencia de otras causas de muerte, que pueden estar relacionadas con los efectos tardíos de la terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Connors JM. Hodgkin's Lymphoma. En: Goldman L, Schafer AI, editores. Goldman's Cecil Medicine. 24a ed. New York: Elsevier Saunder; 2012. p. 1228-33.
2. Eichenauer DA, Engert A, Diehl V. Hodgkin Lymphoma: clinical manifestations, staging, and therapy. En: Hoffman R, Benz EJ, Leslie E, Silberstein LE, editores. Hematology: Basic Principles and Practice. 6a ed. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2013. p. 1138-56.
3. Provencio M, Millán I, España P, Sánchez AC, Sánchez JJ, Cantos B, et al. Analysis of competing risks of causes of death an their variation over different time periods in Hodgkin's Disease. Clin Cancer Res. 2008;14:5300-5.
4. Goodman KA, Riedel E, Serrano V, Gulatin S, Moskowitz C, Yahalom J. Long-term effects of High dose chemotherapy and radiation for relapsed and refractory Hodgkin ´s lymphoma. J Clin Oncology. 2008;26:5240-7.
5. Swerdlow A, Higgins C, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin ´s disease. J Nat Cancer Inst. 2007;99:206-14.
6. Dores GM, Cote TR, Travis LB. New malignancies following Hodgkin lymphoma, non Hodgkin lymphoma and myeloma in SEER Cancer Registries. Nat Cancer Inst. 2006;5:5302-8.
7. Hodgson D, Gilbert E, Dores G, Schonfeld S, Lynch Ch, Storm H, et al. Long-term solid cancer risk among 5 years survivors of Hodgkin ´s disease. J Clin Oncology. 2007;25:1489-97.
8. Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Tooze JA, Goodman P, Stovall M, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood. 2011;117:1806-16.
9. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematology. 2012;87:1096-103.
10. Ng AK, Chi R, Li S, Neuberg D, Fisher DC, Silver B, et al. A prospective study of pulmonary function in Hodgkin ´s lymphoma patients. Ann Oncology. 2008;19:1754-8.
11. Aleman BM, Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Van den Belt-Dusbout AW, Van t Veer MB, Bartelink H, et al. Long-term cause specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. J Clin Oncology. 2003;21:3431-9.

12. Thompson CA, Mauch K, Havyer R, Bhagra A, Kalsi H, Hayes SN, et al. Care of the adult Hodgkin's lymphoma survivor. *Am J Med.* 2011;124:1106-12.
13. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, De Braun M, van 't Veer M, Baaijens M, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007;109:1878-86.
14. Meyer RM, Hoppe TR. Point/counterpoint: early-stage Hodgkin lymphoma and the role of radiation therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012:313-21.
15. Armitage JO. Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2010;363:653-62.
16. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Second Cancer Risk After Chemotherapy for Hodgkin's Lymphoma: A Collaborative British Cohort Study. *J Clin Oncology.* 2011;29:4096-104.
17. Straus DJ. Long-term survivorship at a price: late-term, therapy-associated toxicities in the adult Hodgkin lymphoma patient. *Ther Adv Hematol.* 2011;2:111-9.
18. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncology.* 2002;20:3484-94.
19. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, Backstrand KH, Silver B, Marcus KC, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncology.* 2002;20:2101-08.
20. Hodgson DC. Late Effects in the Era of Modern Therapy for Hodgkin Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:323-9.
21. Crump M, Hodgson D. Secondary breast cancer in Hodgkin's Lymphoma survivors. *J Clin Oncology.* 2009;27:4229-31.
22. Veit-Rubin N, Rapiti E, Usel M, Benhamou S, Vinh-Hung V, Vlastos G, et al. Risk, Characteristics, and Prognosis of Breast Cancer after Hodgkin's Lymphoma. *The Oncologist.* 2012;17:783-91.
23. Meyer R, Gospodarowicz M, Connors JM, Pearcey R, Bezjak A, Wells W, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited stage Hodgkin's Lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncology.* 2005;23:4634-42.
24. Herbs C, Rehan FA, Brillant C, Bohlius J, Skoetz N, Schulz H, et al. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Haematologica.* 2009;95:494-500.
25. Franklin J, Pluetschow A, Paus M, Specht L, Aviles A, Biti G, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomized trials. *Ann Oncology.* 2006;17:1749-60.

26. Omer B, Kadan-Lottick NS, Roberts KB, Wang R, Demsky C, Kupfer GM, et al. Patterns of subsequent malignancies after Hodgkin lymphoma in children and adults. *Br J Haematology*. 2012;158:615-25.
27. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: Lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncology*. 2009;27:4239-46.
28. Ng AK. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematology*. 2011;154:23-30.
29. Dunleavy K, Bollard CM. Sobering realities of surviving Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2011;117:1772-3.
30. Barbaro PM, Johnston K, Dalla-Poza L, Cohn RJ, Wang YA, Marshall GM, et al. Reduced incidence of second solid tumors in survivors of childhood Hodgkin's lymphoma treated without radiation therapy. *Ann Oncol*. 2011;22:2569-74.
31. Straus DJ, Portlock Carol S. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy versus ABVD alone for stages I, II and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood*. 2004;104:3483-9.
32. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, Jostin GA, Pfistner B, Diehl V, et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Blood*. 2008;111:71-76.
33. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *New Eng J Med*. 2007;357:1916-27.
34. Dabaja B, Cox JD, Buchholz TA. Radiation therapy can still be used safely in combined modality approaches in patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncology*. 2007;25:3-5.
35. Huang MD, Xiaoxue MD, Jennifer MR, Rikka S, Kim L, Lee Y, et al. Juvenile Exposure to Anthracyclines Impairs Cardiac Progenitor Cell Function and Vascularization Resulting in Greater Susceptibility to Stress-Induced Myocardial Injury in Adult Mice. *Circ Res*. 2010;106:1615-6.

Recibido: 16 de enero de 2013.

Aceptado: 16 de julio de 2013.

Dra. *Tamara Delgado Vargas*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoáin y Marqués González, Centro Habana, La Habana, Cuba. CP 10 300.