

Causas de mortalidad en pacientes con linfoma de Hodgkin

Mortality causes in Hodgkin lymphoma patients

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

^I Instituto de Hematología. La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: analizar las causas de muerte en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

Métodos: se realizó un estudio retrospectivo-descriptivo en el Servicio de Hematología del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La muestra quedó constituida por 443 pacientes, de los 619 diagnosticados desde enero de 1983 hasta diciembre del 2008, de ellos 287 (64,8 %) se encontraban vivos al final del estudio y 156 (35,2 %) habían fallecido.

Resultados: la recaída/progresión del linfoma de Hodgkin fue la causa más importante de muerte (125 pacientes, 80 %), independiente de la edad de presentación de la enfermedad, la modalidad de tratamiento empleada y el tiempo de evolución. El 20 % restante fue 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. Predominaron las segundas neoplasias en pacientes de 40-59 años, que recibieron la modalidad de tratamiento combinada y tenían menos de 10 años de evolución.

Conclusiones: la recaída/progresión del linfoma de Hodgkin permanece como causa más importante de muerte, independientemente de la edad de presentación, la modalidad de tratamiento empleada y el tiempo de evolución. Sería importante identificar precozmente los casos refractarios al tratamiento convencional para utilizar la modalidad terapéutica más apropiada para la curación.

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

ABSTRACT

Objective: determine the causes of death in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma.

Methods: a retrospective descriptive study was conducted at the Department of Hematology, "Hermanos Ameijeiras" Hospital. The sample was composed of 443 patients, 619 diagnosed from January 1983 to December 2008. 287 of them (64.8 %) were alive at the end of the study, 156 (35.2 %) had died.

Results: the relapse/progression of Hodgkin lymphoma was the most important cause of death (125 patients, 80 %), regardless of the age of the disease onset, the type of treatment used and the time of evolution. The remaining 20 % was due to: second 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 specified. Secondary malignancies prevailed in patients aged 40-59 years who received combined treatment and had less than 10 years of evolution.

Conclusions: relapse/progression of Hodgkin lymphoma remains a leading cause of death, regardless of the onset age, the treatment modality used and the time of evolution. It would be important to identify early cases refractory to conventional treatment to use the most appropriate therapeutic modality for healing.

Key words: Hodgkin lymphoma, mortality, second malignancies.

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 en los pacientes curados de LH hay un riesgo mayor de muerte que en 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 de un adecuado seguimiento del LH, así como de la caracterización de la evolución precisando la aparición de complicaciones, las secuelas y su relación directa con las modalidades terapéuticas empleadas, y los 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.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo para conocer el comportamiento de la mortalidad de los pacientes con LH, atendidos durante el período comprendido desde septiembre de 1983 hasta diciembre de 2008. Se revisó un total de 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. Se excluyeron 176 enfermos cuya evolución final era desconocida en diciembre de 2008 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). La información fue almacenada en una base de datos creada con este fin en Microsoft Excel e incluyó las siguientes variables objeto de estudio: sexo, edad, variedad histológica, estadio de la enfermedad al diagnóstico, presencia de síntomas B, gran masa tumoral, 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: relacionada 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

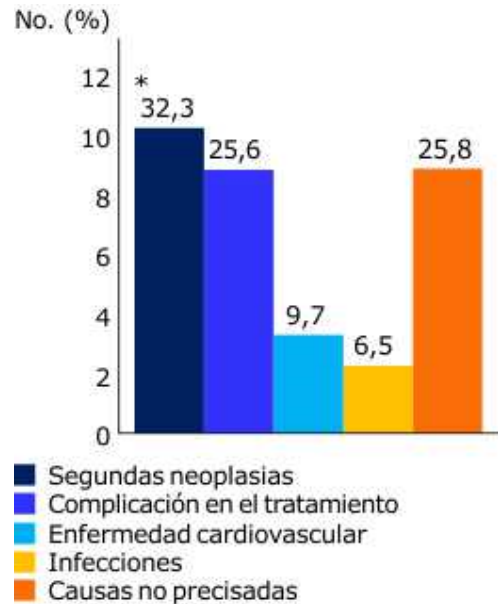
En la [tabla 1](#) se muestran las características generales de los 443 pacientes incluidos en el estudio. La muestra estuvo constituida por 215 pacientes del sexo masculino y 228 femenino y el rango de edades estuvo comprendido entre 16 y 84 años para una media de 37,3 años. Al final del estudio, 287 enfermos se encontraban vivos y 156 habían fallecido: el 80 % por la enfermedad linfomatosa y el 20 % (31 casos), por otras causas no relacionadas directamente con el LH.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

VARIABLES	No.	%
Sexo		
Masculino	215	48,5
Femenino	228	51,5
Edad (en años)		
Menores de 20	14	9,5
20-39	64	43,2
40-59	46	31,1
60 o más	24	16,2
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 %*
		*n= 156

LH: linfoma de Hodgkin.

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 y 2, por infecciones.



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

Fig. Otras causas de muerte.

La relación entre la causa de muerte y la 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 a representó el 92 % de las muertes y en cambio, en el de 40-59 años representó el 72 %, en este grupo se encontró la mayor incidencia de otras causas de muerte no relacionadas directamente con el LH.

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 (5 casos, 5,8 %) y de segundas neoplasias en los que recibieron quimioterapia y radioterapia (7 casos, 16,7 %).

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

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

Causas de muerte	Esquema de tratamiento			
	Quimioterapia		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 (92 %) fallecieron con menos de 10 años de evolución y solo 12(8 %) fallecieron con 10 o más años de evolución, predominando el LH como causa de muerte en ambos grupos, con un 85 % y 75 %, respectivamente. Sin embargo, entre los casos con menos de 10 años de evolución, 9 (6,6 %) fallecieron por segundas neoplasias y 8 (5,8 %), 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 mayor de 15 años y aun así se considera que la sobrevivencia 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 un 63, 1 % y a los estudios de *Aleman* y otros, en Holanda, con un 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 nuestro trabajo encontramos que 156 pacientes (35,2 %) habían fallecido, el 80 % (125 casos) por recaída o refractariedad del LH, y el 20 % (31 casos) por otras causas no relacionadas directamente con la enfermedad, en orden de frecuencia: segundas neoplasias, complicaciones del tratamiento, causas no precisadas, enfermedad cardiovascular e infecciones. En estudios similares, el LH constituye la primera causa de muerte, pero solamente es responsable del 30 % al 50 % de los fallecimientos. Se ha reportado que la incidencia de mortalidad por segundas neoplasias es del 20 % al 30 %.^{3,11,13}

Desde hace varios años existe una especial preocupación por las complicaciones tardías en los sobrevivientes de LH, debido al número creciente de los mismos; 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 favorecido 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, seguido 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, Meyer, Aleman y Goodman*.^{3-7,13,23}

Hay diversos estudios en pacientes con LH sobre la edad y el momento de aparición de las complicaciones no relacionadas con el linfoma. 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, debido a mayor vulnerabilidad y a 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 cardiaco 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 etarios, pero se observó mayor incidencia de otras causas de muerte, como segundas neoplasias, enfermedad cardiovascular y complicaciones del tratamiento, 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 asociación de la radioterapia con mayor frecuencia de 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 cardiaco 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) predominaron como causa de muerte. 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 (cáncer de mama se relaciona con radioterapia en manto), las drogas citostáticas (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) seguida de las enfermedades cardiovasculares las que muestran una incidencia ascendente a partir de dicho periodo 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 que 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; y 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 segunda neoplasias después de los 10 años, se debió a 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 puso en evidencia 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 presentación, la modalidad de tratamiento empleada y el tiempo de evolución, lo que repercutió, 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. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. New York: Elsevier Saunder; 2012. p. 228-33.
2. Eichenauer DA, Engert A, Diehl V. Hodgkin lymphoma: clinical manifestations, staging, and therapy. In: Hoffman R, Benz EJ, Leslie E, Silberstein LE, editors. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2013. p. 1138-56.
3. Provencio M, Millán I, España P. Analysis of competing risks of causes of death an their variation over different time periods in Hodgkin's Disease. Clin Cancer Res. 2008; 14: 5300-05.
4. Goodman KA, Riedel E, Serrano V. Long-term effects of High dose chemotherapy and radiation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008; 26: 5240-7.
5. Swerdlow A, Higgins C, Smith P. 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. Long-term solid cancer risk among 5 years survivors of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2007;25:1489-97.
8. Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC. 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 Hematol.* 2012;87:1096-103.
10. Ng AK, Chi R, Li S. A prospective study of pulmonary function in Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol.* 2008;19:1754-8.
11. Aleman BM, Van Leeuwen FE, Klokman WJ. Long-term cause specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2003;21:3431-9.
12. Thompson CA, Mauch K, Havyer R. 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. 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. Second Cancer Risk After Chemotherapy for Hodgkin's Lymphoma: A Collaborative British Cohort Study. *J Clin Oncol.* 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. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol.* 2002;20:3484-94.
19. Ng AK, Bernardo MP, Weller E. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol.* 2002;20:2101-8.
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 Oncol.* 2009;27:4229-31.

22. Veit-Rubin N, Rapiti E, Usel M. Risk, Characteristics, and Prognosis of Breast Cancer after Hodgkin's Lymphoma. *The Oncologist*. 2012;17:783-91.
23. Meyer R, Gospodarowicz M, Connors JM. 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 Oncol*. 2005;23:4634-42.
24. Herbs C, Rehan FA, Brillant C. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. 2010;95:494-500.
25. Franklin J, Pluetschow A, Paus M. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomized trials. *Ann Oncol*. 2006;17:1749-60.
26. Omer B, Kadan-Lottick NS, Roberts KB. Patterns of subsequent malignancies after Hodgkin lymphoma in children and adults. *Brit J Haematol*. 2012;158:615-25.
27. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: Lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol*. 2009;27:4239-46.
28. Ng AK. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. *Brit J Haematol*. 2011;154:23-3.
29. Dunleavy K, Bollard CM. Sobering realities of surviving Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2011;117:1772-3.
30. Barbaro PM, Johnston K, Dalla-Poza L. 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. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*. 2008;111:71-6.
33. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *New Engl 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 Oncol*. 2007;25:3-5.

35. Huang MD, Xiaoxue MD, Jennifer MR. Juvenile Exposure to Anthracyclines Impairs Cardiac Progenitor Cell Function and Vascularization Resulting in Greater Susceptibility to Stress-Induced Myocardial Injury in Adult Mice. *Circ Am Heart Ass.* 2010;121:615-6.

Recibido: 24 de julio de 2013.

Aprobado: 15 de enero de 2014.

Dra. *Tamara Delgado Vargas*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana. La Habana, Cuba. CP 10300.