
Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Complicaciones tardías del tratamiento del Linfoma de Hodgkin

Estudio retrospectivo entre los años 2011-2016 en el Hospital
Universitario de Basurto

Autora:
Irene Gutierrez Montalbán
Director:
José Antonio Márquez Navarro

©2018, Irene Gutierrez Montalbán

Leioa, 16 de Abril de 2018

LISTA DE ABREVIATURAS

LH: Linfoma de Hodgkin

CH: Célula de Hodgkin

CRS: Célula Reed Stenberg

IACR: International Agency for Cancer Reserach

OMS: Organización Mundial de la Salud

LHPLN: Linfoma de Hodgkin Predominio Linfocitico Nodular

LHEN: Linfoma de Hodgkin Esclerosis Nodular

LHCM: Linfoma de Hodgkin Celularidad Mixta

LHDL: Linfoma de Hodgkin Depleción Linfocitaria

LHRL: Linfoma de Hodgkin Rico en Linfocitos

TC: Tomografía Computarizada

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

GHSg: German Hodgkin Study Group

ICT: Índice Cardioracico

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

RC: Remisión Completa / Respuesta Completa

RP: Respuesta Parcial

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

RT-QT: Radioterapia - Quimioterapia

TASPE: Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos

ABVD: Andramicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbacina

MOPP: Mecloretamina, Vincristina, Procarbicina y Prednisona

ESHAP: Etoposido, Solu-medrol-metilprednisolona, High-dose AraC (citarabina) y Platinol.

PVAG: Prednisona, Vinblastina, Adriamicina y Gemcitabina

OEPA: Oncovin (sulfato de vincristina), Etoposido, Prednisona y Adriamicina.

FD: Factores Desfavorables

HTA: Hiper Tensión Arterial

SDRA: Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto

TEP: Trombo-Embolismo Pulmonar

ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Concepto y epidemiología.....	1
1.2. Clínica y diagnóstico.....	2
1.3. Pronóstico.....	3
1.4. Tratamiento y complicaciones.....	4
2. OBJETIVOS.....	8
2.1. Objetivo principal.....	8
2.2. Objetivos Secundarios.....	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
3.1. Tipo de estudio.....	9
3.2. Población de estudio.....	9
3.3. Unidad de análisis.....	9
3.4. Recolección de la información.....	10
3.5. Recolección y representación de datos.....	10
3.5.1. Características de los pacientes diagnosticados de LH.....	10
3.5.2. Resultados del tratamiento.....	10
3.5.3. Registro de las complicaciones.....	11
3.6. Procesamiento y análisis de datos.....	11
4. RESULTADOS.....	12
4.1. Características de los pacientes diagnosticados de LH.....	12
4.2. Resultados del tratamiento.....	13
4.3. Estatus actual del LH y análisis de supervivencia.....	15
4.4. Registro de las complicaciones.....	18
4.4.1. Complicaciones infecciosas.....	23
4.4.2. Complicaciones endocrinas.....	25
4.4.3. Complicaciones cardiovasculares.....	27
4.4.4. Complicaciones pulmonares.....	29
4.4.5. Segundas neoplasias.....	31
4.4.5. Otras complicaciones.....	33
5. DISCUSIÓN.....	34
6. CONCLUSIONES.....	40
7. BIBLIOGRAFÍA.....	41

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGIA

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia hematológica derivada de una población de linfocitos del centro folicular. Recibe su nombre en honor a Thomas Hodgkin, patólogo y filántropo inglés que describió esta entidad. Es un tumor poco frecuente y altamente curable, con una supervivencia a los 5 años del diagnóstico superior al 90% y al 80 % en estadios localizados y avanzados respectivamente¹. Esto se debe al avance y evolución del tratamiento en los últimos años, siendo a día de hoy muy eficaz contra del tumor, pero no obstante, no libre de complicaciones y efectos adversos tanto a corto como a largo plazo.

El LH representa aproximadamente el 30% de todos los linfomas y menos de un 0,5% de todos los diagnósticos de cáncer según la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (International Agency for Cancer Research, IACR)⁴. Tiene una distribución bimodal con dos picos de incidencia máxima, uno en la segunda y tercera décadas de la vida y otro en edades alrededor de la sexta década de la vida^{1,4}.

El LH se diferencia de otros tumores por su composición celular, ya que son tumores donde las células neoplásicas, en este caso linfocitos tumorales, constituyen una minoría de las células presentes en el tejido afectado y representan solo aproximadamente un 2% de la masa tumoral. Estos linfocitos tumorales adoptan formas citológicas inusuales, las células de Reed-Sterberg (CRS) y células de Hodgkin (CH) que producen estímulos que atraen a células inflamatorias, linfocitos B y T, células plasmáticas, macrófagos, eosinófilos, mastocitos, células estromales y fibroblastos. Esta combinación de CRS/CH y células reactivas caracteriza histológicamente al LH^{1,2,3,5}.

En la actualidad la OMS clasifica los LH en dos grandes categorías, las cuales se consideran entidades anatomopatológicas y clínicas diferentes: la enfermedad nodular de predominio linfocítico (5% de los LH) y el LH clásico (forman el 95% de los LH), que a su vez incluye las categorías de esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria y la categoría de LH rico en linfocitos^{1,4}.

1. 2. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

En el LH el síntoma predominante son las adenopatías. Pueden ser únicas o múltiples, son indoloras y no se acompañan de inflamación local, por lo que la mayoría de los casos se descubren de manera accidental. Las localizaciones más frecuentes son el cuello y las áreas supraclaviculares, seguidas del mediastino; ocasionalmente pueden dar lugar a masas de gran tamaño (masa voluminosa o “bulky”) ^{1,2,3}. Dependiendo de su localización pueden dar síntomas por compresión o infiltración de vísceras o estructuras. Los LH pueden cursar también con síntomas sistémicos, causados por la liberación de mediadores con actividad biológica por parte de las CRS y las células del microambiente. Los principales son los denominados síntomas B: fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso inexplicable de más del 10% en los últimos 6 meses. Suelen acompañar a la enfermedad ganglionar avanzada y a la afectación visceral, pero en ocasiones pueden llegar a ser el primer o único síntoma de la enfermedad. El prurito también puede verse en pacientes con LH, incluso aparecer meses antes que la enfermedad^{1,5}.

Conocer la extensión de la enfermedad es necesario para decidir la intensidad del tratamiento. El primer sistema para valorar la extensión tumoral fue el acordado en la conferencia Ann Arbor de 1971 establecida a partir de pacientes estudiados con linfografía y laparotomía con esplenectomía. En él se separaron cuatro niveles de enfermedad que, aunque de manera no perfecta, reflejan la cantidad de masa tumoral y condicionan el pronóstico y la intensidad de tratamiento^{1,3}. Dentro de esta clasificación se definen los subgrupos A o B en base a la presencia o no de síntomas sistémicos (**Tabla 1**). En los años 80 la utilización sistemática de la tomografía computarizada (TC) hizo necesario revisar y actualizar la clasificación de Ann Arbor, lo que se hizo en la reunión de Costwolds (Inglaterra) en 1988. En ella se mantienen los cuatro estadios básicos de la clasificación de Ann Arbor y se realizan algunos cambios.

Actualmente las técnicas de imagen empleadas para el estudio de extensión son la TC y la tomografía por emisión de positrones (PET)^{1,7}. No obstante, se sigue empleando el mismo sistema pero adaptado a las nuevas tecnologías de estadificación (TC/PET), permitiendo valorar la masa tumoral de manera eficaz, fácil

y reproducible. Se considera enfermedad localizada los estadios I y II-A y enfermedad avanzada los estadios II-B, III y IV¹.

Tabla 1. Clasificación de Ann Arbor.

ESTADIOS	DESCRIPCIÓN
Estadio I	Afectación de una región ganglionar única sin o con afectación por contigüidad de una afectación parenquimatosa
Estadio II	Afectación de dos o mas regiones ganglionares al mismo lado del diafragma sin o con afectación localizada por contigüidad de una afectación parenquimatosa localizada al mismo lado del diafragma
Estadio III	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma; puede incluir afectación localizada por contigüidad de afectación parenquimatosa o del bazo o ambas
Estadio IV	Afectación de uno o más órganos extraganglionares (no por contigüidad) con o sin afectación ganglionar
Designaciones aplicables a cualquier estadio de la enfermedad	
A	No síntomas generales
B	Fiebre (>38°C), sudores nocturnos o pérdida inexplicable de peso de >10% en los últimos 6 meses

1.3. PRONÓSTICO

Una vez diagnosticado el LH y estudiada la extensión tumoral, se decide qué intensidad de tratamiento es necesario aplicar, consiguiendo que en la actualidad que la mayoría de los LH sean curables.

Los sistemas más utilizados para valorar los factores de riesgo y clasificar a los pacientes en diferentes grupos pronósticos son los de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y del German Hodgkin Study Group (GHSG). Los descritos como factores de riesgo son los siguientes: según la EORTC: masa mediastínica grande (ICT>0,35), edad >50 años, VSG >30 con síntomas B o >50 sin síntomas B y >4 áreas afectas; según el GHSG: masa mediastínica grande (ICT>0,35), enfermedad extranodal, VSG >30 con síntomas B o >50 sin síntomas B y >3 áreas afectas^{1,2,6}.

No obstante, el mejor criterio pronóstico de la enfermedad es la respuesta al tratamiento. Una vez seleccionado el tratamiento adecuado, la remisión completa (RC) de la enfermedad es lo que mejor informa sobre una buena evolución. La

imposibilidad de alcanzar la RC con el tratamiento quimioterápico adecuado (con o sin radioterapia) sitúa al paciente en situación de refractariedad, lo que implica mal pronóstico². Para la valoración de la respuesta terapéutica actualmente se emplea la combinación de PET/TC, lo que permite evaluar con gran precisión la disminución de la masa tumoral o la RC⁷.

1.4. TRATAMIENTO Y COMPLICACIONES

El tratamiento del Linfoma de Hodgkin ha experimentado una importante evolución desde mediados del siglo XX hasta el día de hoy. Hasta 1980 los investigadores se centraron en luchar contra el riesgo que la enfermedad suponía para la vida de los pacientes, desarrollando terapias cada vez más eficaces que alcanzaron altas tasas de supervivencia libre de progresión (SLP). Fue a partir de 1990 cuando se investigaron los efectos secundarios tardíos potencialmente mortales inducidos por el tratamiento y cuando se empezó a investigar para disminuir su incidencia sin comprometer la eficacia antitumoral¹.

Los primeros tratamientos del LH consistieron en radioterapia (RT) de campo extenso. Estos conseguían altas tasas de remisión completa (RC), sin embargo, muchos pacientes recaían.

Para intentar disminuir la tasa de recaídas se comenzó a administrar terapia combinada de Radioterapia-Quimioterapia (QT). Los primeros esquemas de tratamiento combinado incluían 6 ciclos de MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbina y prednisona) seguido de RT de campo extenso. Los estudios realizados demostraron que con este tratamiento combinado se redujo el riesgo de recaída pero aumentó de forma considerable el riesgo de aparición de efectos tóxicos tardíos potencialmente mortales¹.

El tratamiento combinado (QT-RT) se sigue considerando el tratamiento estándar en la actualidad. Hoy en día, el esquema quimioterápico más utilizado es ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbicina) por presentar menor toxicidad. No obstante, puede producir alteraciones hematológicas y neumonitis aguda secundaria a bleomicina^{1,2,8}.

La extensión de la radioterapia tras la quimioterapia también ha ido cambiando durante los años. La RT es la responsable de las dos causas principales de mortalidad tardía causadas por el tratamiento del LH: las segundas neoplasias sólidas y la cardiopatía isquémica. Por lo tanto, se han realizado múltiples estudios para intentar disminuir la extensión y la dosis de radiación, consiguiéndose evidencia suficiente para abandonar la RT de campo extenso y aplicar únicamente RT en campos afectos al momento del diagnóstico. Además, los avances tecnológicos y el hecho de utilizar una terapia combinada (QT-RT) en lugar de RT aislada han permitido no solo reducir la extensión de la RT sino también la dosis^{1,2,3,9}. Se sigue investigando sobre la necesidad o no de emplear RT. La bibliografía hasta el momento recomienda su uso en estadios localizados, mientras que su uso en estadios avanzados está en discusión y de entrada no suele emplearse.

El tratamiento estándar en la actualidad para los estadios precoces favorables consiste en 2 ciclos de ABVD + RT de campo afecto (20Gy), para los estadios precoces desfavorables 4 ciclos de ABVD + RT de campo afecto (30Gy) y para los estadios avanzados entre 6-8 ciclos ABVD^{1,2,3,8,9}.

En los casos de recaída o refractariedad se puede realizar tratamiento de rescate con RT más extensa, fármacos biológicos como rituximab e incluso el mismo esquema empleado en primera línea u otra QT intensiva (esquema ESHAP) con soporte de progenitores hematopoyéticos autólogos⁹.

A pesar de la evolución del tratamiento la toxicidad sigue siendo elevada. El 46% de los pacientes fallecen por causas no debidas directamente al linfoma, principalmente segundas neoplasias, eventos cardiovasculares y otras complicaciones (endocrinas, infecciosas o pulmonares) secundarias al tratamiento recibido^{1,10}.

Los pacientes tratados con QT y RT tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias sólidas y hematológicas que la población normal, y estas son de peor pronóstico.^{1,2,14} Tras la recaída del LH, son la principal causa de fallecimiento¹³. El riesgo de desarrollar una segunda neoplasia va a depender de la dosis y el campo de radioterapia recibida, el tipo de quimioterapia y la dosis, la edad del paciente, la historia de tabaquismo y la predisposición genética del sujeto¹⁴. Las segundas neoplasias se clasifican en hematológicas y sólidas. Dentro de las neoplasias

hematológicas que pueden desarrollarse tras el tratamiento de LH se encuentran la leucemia mieloide aguda (LMA), los síndromes mielodisplásicos (SMD) y los linfomas no Hodgkin (LNH).

El mayor riesgo de LMA y SMD se encuentra en los primeros 10 años tras el diagnóstico, estando relacionado con el campo de radioterapia y con la administración de agentes alquilantes. La combinación MOPP es la que presenta un mayor riesgo (hasta 10%) a diferencia de ABVD (1%), tal y como se ha demostrado en diferentes estudios¹⁵. La incidencia de LNH es menor, presentando un riesgo acumulado de 1,6% a los 15 años¹⁶. El subtipo histológico más frecuentemente relacionado con el tratamiento de LH es el linfoma difuso de células grandes y los factores de riesgo para su aparición la combinación de RT y QT, edad superior a 30 años y ser varón.

El riesgo de segundas neoplasias hematológicas disminuye pasados los 10 años, sin embargo es en ese momento cuando comienza a aumentar el riesgo de las segundas neoplasias sólidas, entre las que destacan el cáncer de pulmón y el cáncer de mama. El cáncer de pulmón presenta una importante mortalidad entre los pacientes tratados de LH. Suele aparecer tras los primeros 5 años y hasta 20 años después del diagnóstico. El riesgo es más alto en pacientes que fueron tratados con RT y QT (sobre todo MOPP) en edades inferiores a los 25 años y que eran fumadores (sobre todo los que siguen fumando tras el diagnóstico). El riesgo relativo de cáncer de mama en mujeres tratadas de linfoma de Hodgkin es ligeramente superior a la población normal. Habitualmente ocurre tras un periodo de latencia de 10-15 años tras el diagnóstico de LH, en mujeres que han sido tratadas con menos de 30 años y que han recibido altas dosis de RT, sobre todo las que recibieron RT de campo extenso sin QT asociada. La disfunción ovárica o menopausia precoz parecen ser un agente protector. Por ello, mujeres que han recibido agentes alquilantes tienen menos riesgo debido a la menopausia precoz que estos producen. También se han descrito otros tumores sólidos como sarcomas, tumores óseos, melanomas, tumores gastrointestinales, etc, pero todos ellos mucho menos frecuentes que los ya comentados¹⁶.

Las complicaciones cardiovasculares en supervivientes de LH también provocan una elevada morbimortalidad, siendo la RT torácica el principal factor de riesgo, sobre todo si es administrada en edades tempranas. Se asocia con una mayor incidencia de arritmias, valvulopatías, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, pericarditis, miocarditis, derrame y taponamiento pericárdico y muerte súbita que en la población general^{1,2,17,18}. Los estudios epidemiológicos muestran un riesgo estimado de muerte por causa cardiológica entre 2 y 7 veces más alto que en la población general¹⁸, siendo mayor en pacientes que presentan factores de riesgo cardiovascular (HTA, hipercolesterolemia, diabetes) o son fumadores¹⁷. La quimioterapia también presenta toxicidad cardíaca, especialmente las antraciclina, que se puede manifestar como cambios electrocardiográficos, arritmias o miocardiopatía que lleva a insuficiencia cardíaca congestiva. La toxicidad cardíaca esta relacionada con la dosis acumulada, no debiendo exceder los 400/500 mg/m² (que es lo que contiene 8 ciclos de ABVD)¹⁸.

Las complicaciones endocrinas son menos graves, pero son las más frecuentes. Las alteraciones tiroideas afectan al 50% de los pacientes tratados de LH siendo el hipotiroidismo la complicación más frecuente, la mitad de las veces subclínico. Aparece sobre todo en los primeros años tras el tratamiento, siendo factores de riesgo la dosis y el campo de RT, género femenino, edad avanzada y tratamiento combinado con QT¹⁹. La fertilidad puede verse afectada tanto en hombres como en mujeres, aunque generalmente de manera transitoria. Los esquemas de tratamiento quimioterápico intenso con alquilantes como BEACOPP son altamente gonadotóxicos, provocando disfunción espermática en varones y amenorrea en mujeres. Por el contrario, con ABVD la afectación gonadal es poco probable y en caso de aparecer tanto la disfunción espermática como la amenorrea son transitorias. Curiosamente, la mayoría de los varones con LH avanzado presentan una calidad inadecuada del semen antes del tratamiento quimioterápico, siendo las causas desconocidas²⁰.

El riesgo de infecciones también se ve incrementado por los tratamientos de RT-QT empleados en el LH que producen una inmunosupresión, por la disminución de la respuesta de anticuerpos, que puede tardar incluso 3 años en recuperarse. La infección más común y grave es por *Streptococcus pneumoniae*. Menos

frecuentemente se pueden encontrar infecciones por varicela-zoster, fúngicas, toxoplasmosis, listeriosis o pneumocistis^{1,10}.

Por último, estos pacientes pueden desarrollar complicaciones pulmonares. La principal es la neumonitis aguda por bleomicina^{8,21}. La RT sobre parénquima pulmonar también puede producir neumonitis aguda y fibrosis pulmonar. A la larga estos pacientes pueden desarrollar disnea y fatiga crónica.

Por la gran mortalidad y morbilidad de todas estas complicaciones es importante un correcto seguimiento de las complicaciones tardías debidas al tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, no existen pautas establecidas para el seguimiento a largo plazo¹². Es aconsejable, una analítica básica en cada visita y estudios de hormonas tiroideas. También se aconsejan la vacuna anual contra el virus de la gripe y contra el neumococo, meningococo, y Haemophilus influenza tipo B (si esplenectomizado o RT en bazo). El seguimiento para el cáncer de mama, pulmón y complicaciones cardiovasculares también es importante, realizado principalmente con técnicas de imagen¹.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

Evaluar la aparición de complicaciones tardías producidas por el tratamiento en pacientes diagnosticados y tratados de Linfoma de Hodgkin entre 2011 y 2016 en el Hospital Universitario de Basurto (HUB).

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Determinar el perfil de los pacientes diagnosticados de LH
- Determinar la respuesta al tratamiento de los pacientes tratados de LH
- Determinar las causas de mortalidad de los pacientes diagnosticados y tratados de LH
- Determinar la toxicidad precoz del tratamiento del LH
- Determinar el tiempo de aparición de cada tipo de complicación

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

3.1. TIPO DE ESTUDIO:

Se realiza un estudio longitudinal, retrospectivo y descriptivo de la aparición de complicaciones tardías producidas por el tratamiento en los pacientes diagnosticados y tratados de Linfoma de Hodgkin entre 2011 y 2016 en el Hospital Universitario de Basurto (HUB).

3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Se incluyen todos los pacientes diagnosticados de Linfoma de Hodgkin, ya sea primer episodio o recaída, que constan en la plataforma OSABIDEGLOBAL proporcionada por el servicio de Hematología del Hospital Universitario de Basurto entre los años 2011 y 2016, con un seguimiento hasta el 1 de marzo de 2018. La población correspondió a 74 pacientes, quedando finalmente en 70 por excluir a 4 individuos por las siguientes razones:

- Paciente que tras el diagnóstico no realiza tratamiento y seguimiento en el Hospital Universitario de Basurto.
- Paciente que a mitad del tratamiento se traslada y es seguido en otro hospital.
- Dos pacientes de los cuales no constan evolutivos ni información en el sistema OSABIDEGLOBAL.

3.3. UNIDAD DE ANÁLISIS

Cada paciente diagnosticado de Linfoma de Hodgkin entre 01/01/2011 hasta 31/12/2016 que ha sido ha sido tratado y seguido en el HUB.

El criterio para considerar un paciente diagnosticado de LH fue una biopsia positiva para LH informada por el servicio de Anatomía Patológica.

Los criterios para considerar que un paciente ha sido tratado y seguido en el HUB fueron:

- Paciente que recibe tratamiento quimioterápico o radioterápico en el HUB

- Paciente que acude a consultas de Hematología para seguimiento o del que constan evolutivos e ingresos en el sistema OSABIDEGLOBAL.

3.4. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisan las historias clínicas de los 74 pacientes diagnosticados de LH entre 01/01/2011 hasta 31/12/2016 en el HUB empleando la plataforma OSABIDEGLOBAL, donde se analizan los evolutivos desde el momento de la obtención de una biopsia positiva para LH y se prolonga el periodo de observación hasta 01/03/2018.

3.5. RECOLECCIÓN Y REPRESENTACIÓN DE LOS DATOS

3.5.1. Características de los pacientes diagnosticados de LH

La identificación se basó en el número de historia clínica, sexo, edad y presencia o no de comorbilidades al momento del diagnóstico. Las comorbilidades fueron divididas en factores de riesgo cardiovascular, tabaco, historia oncológica previa, otras comorbilidades y pacientes sin comorbilidades.

Se registró la fecha de diagnóstico de LH y se distinguió si en el periodo analizado (2011-2016) lo que se registró fue una recaída o un primer diagnóstico.

Se tuvo en cuenta el subtipo histológico, distinguiéndose 6 grupos: esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos, depleción linfocitaria, predominio linfocítico nodular y LH no especificado. Se distinguió entre estadios localizados (I, II-A) y avanzados (II-B, III, IV) y se registró la presencia o no de factores desfavorables según la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)^{1,6}.

3.5.2. Resultados del tratamiento

Se registró el tipo de quimioterapia distinguiéndose esquema ABVD, ABVD modificado (por suspensión de bleomicina o vinblastina) y otros esquemas quimioterapicos como PVAG, OEPA y MOPP. Se anotó si el paciente había recibido

o no radioterapia y si se le había realizado trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) o no.

Se registró la fecha de fin de tratamiento y la respuesta al mismo (Respuesta completa, refractario y muerte durante el tratamiento). Se tuvo en cuenta si el paciente había sufrido recaídas, especificando la fecha de ésta y el tratamiento de rescate empleado.

Se analizó el estatus actual del LH (en remisión, en tratamiento o exitus) y fecha y estatus (exitus/vivo) del último seguimiento. En caso de fallecimiento se especificó entre muerte por progresión del linfoma y muerte por complicaciones y toxicidad del tratamiento.

Finalmente se analizó la supervivencia global expresada en años, definiéndose como periodo de tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico del LH hasta la fecha de la muerte o fecha de último seguimiento.

3.5.3. Registro de las complicaciones

Se registraron las reacciones adversas y complicaciones del tratamiento recibido recogidas en el evolutivo de la historia clínica de cada paciente.

Se dividieron en complicaciones infecciosas, endocrinas, cardiovasculares, pulmonares, segundas neoplasias y otras complicaciones. En los casos donde hubo complicaciones, dentro de cada tipo, se especificó la complicación concreta.

Se registró la fecha de aparición de cada tipo de complicación. Se analizó el tiempo libre de aparición de complicación expresado en años para cada tipo de complicación, definido como periodo de tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de LH hasta la fecha de la aparición de la complicación.

3.6. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS:

Se construyó una plantilla electrónica en Microsoft Excel, la cual fue exportada a una base de datos del programa SPSS versión 21.0 para el análisis estadístico.

Para el análisis de las variables cuantitativas (edad) se presenta la parte descriptiva de media y desviación estándar (DE) para cada grupo de pacientes. Para ver si las diferencias que se observan entre los dos grupos son significativas o no se ha utilizado la prueba t-test de comparación de medias, puesto que se cumple el requisito de normalidad en todos los casos. Utilizamos la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para analizar ese supuesto. Para el análisis de relación entre las variables cualitativas y la existencia de complicaciones se han utilizado tablas de contingencia y se ha realizado el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para ver si la relación es estadísticamente significativa. Se han empleado las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para estudiar el tiempo hasta la recaída, el de supervivencia y el tiempo de aparición de cada tipo de complicación. En todos los casos el nivel de significación estadística empleado es 0,05.

4. RESULTADOS:

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LH

Se analizaron 70 pacientes, 28 (40%) hombres y 42 (60%) mujeres. La media de edad fue 47 años y la mediana 50 años.

En el momento del diagnóstico 22 (31,4%) no presentaban comorbilidades, 13 (18,6%) presentaban factores de riesgo cardiovascular como HTA, hipercolesterolemia o diabetes mellitus, 23 (32,9%) eran fumadores, 3 (4,3%) tenían historia oncológica previa y 9 (12,9%) tenían otro tipo de comorbilidades.

En el periodo de tiempo analizado (2011-2016) 62 casos (88,6%) fueron primeros diagnósticos de LH, mientras que 8 (11,4%) fueron recaídas de LH.

En cuanto al subtipo histológico se tipificaron en base a la clasificación propuesta por la OMS (**Tabla 2**). Como puede observarse, hubo 4 casos (5,7%) donde no fue posible determinar el subtipo histológico. Dos de ellos fueron transformaciones de

una Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), lo que se conoce como síndrome de Richter.

Tabla 2. Tipificación de los pacientes con LH según el subtipo histológico en base a la clasificación propuesta por la OMS (N=70).

SUBTIPO HISTOLÓGICO	Nº de pacientes	Porcentaje
LH clásico	58	82,9%
- LHEN	22	31,4%
- LHCM	30	42,9%
- LHRL	4	5,7%
- LHDL	2	2,9%
LHPLN	4	5,7%
No tipificable	4	5,7%
TOTAL	70	100%

OMS: Organización Mundial de la Salud, LH; Linfoma de Hodgkin, LHEN; Linfoma de Hodgkin Esclerosis Nodular, LHCM; Linfoma de Hodgkin Celularidad Mixta, LHRL; Linfoma de Hodgkin Rico en Linfocitos, LHDL; Linfoma de Hodgkin Depleción Linfoide, LHPLN; Linfoma de Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular.

De los 70 pacientes, 20 (28,6%) correspondieron a estadios localizados de la enfermedad (estadios I y II-A), mientras que 45 (64,3%) correspondieron a enfermedad avanzada (estadios II-B, III y IV). En los 5 casos (7,1%) restantes no pudo ser evaluado el estadio de la enfermedad, puesto que no se disponía de dicha información.

En cuanto al pronóstico, solo 8 de los pacientes (11,4%) no poseían ningún factor desfavorable en el momento del diagnóstico, mientras que 57 casos (81,4%) poseían algún factor desfavorable. En los 5 casos (7,1%) restantes se desconocía la presencia o no de factores desfavorables.

4.2. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

De los 70 pacientes, 59 (84,3%) recibieron el esquema estándar de quimioterapia ABVD. En 4 casos (5,7%) tuvo que suspenderse la bleomicina por toxicidad pulmonar quedando un esquema AVD y en 1 caso (1,4%) tuvo que suspenderse la

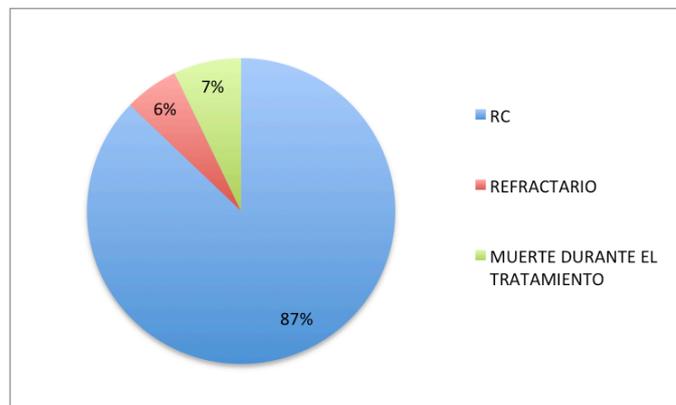
vinblastina por una llamativa polineuropatía quedando un esquema ABD. Por otro lado, en 2 casos (2,9%) se empleó un esquema PVAG porque el estado general de los pacientes no permitía una quimioterapia más agresiva. 1 caso (1,4%) fue tratado con OEPA y 2 casos (2,9%) fueron tratados con el esquema MOPP por ser pacientes tratados hace muchos años. Por último 1 paciente no recibió QT.

45 casos (64,3%) no recibieron radioterapia, mientras que 25 (35,7%) si recibieron tratamiento radioterápico.

De los 70 pacientes a 6 (8,6%) se les realizó un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (TASPE), en todos los casos por recaídas o refractariedad.

Tras la primera línea de tratamiento 61 pacientes (87,1%) obtuvieron una respuesta completa (RC), 4 (5,7%) fueron refractarios y 5 (7,1%) fallecieron durante el tratamiento.

Figura 1. Distribución de los pacientes en función de la respuesta al tratamiento de primera línea recibido para su LH expresado en porcentajes (N=70).

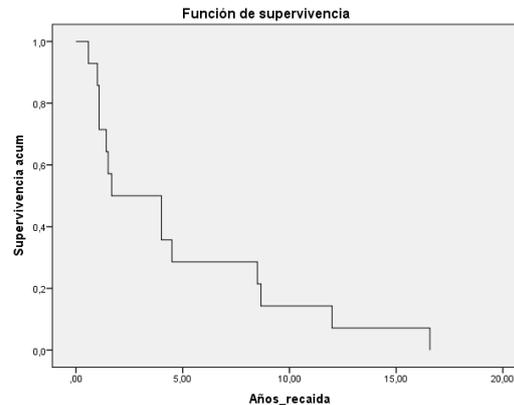


De los 45 pacientes que solo recibieron tratamiento quimioterápico, 36 (80%) alcanzaron la RC, mientras que los 25 pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico seguido de radioterapia el 100% logró la RC.

De los 70 pacientes, 15 (21,4%) sufrieron una recaída de su LH. 11 (73,3%) solo habían recibido tratamiento quimioterápico, mientras que 4 (26,7%) habían recibido quimioterapia seguido de radioterapia. De los 15 que sufrieron una recaída 5 (7,1%)

sufrieron una segunda recaída. El tiempo medio libre de recaída fue de 4,76 años con una desviación estándar de 1,31 y mediana de 1,67 años. (**Figura 2.**)

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo libre de recaída (N=15)



4.3. ESTATUS ACTUAL DEL LH Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

En cuanto al estatus actual del LH, 53 pacientes (75,7%) se encuentran en remisión, 4 (5,7%) en tratamiento, 5 (7,1%) han fallecido por progresión del linfoma y 8 casos (11,4%) han fallecido por toxicidad o complicaciones producidas por el tratamiento.

Figura 3. Distribución de los pacientes según su estatus actual del LH. (N=70)

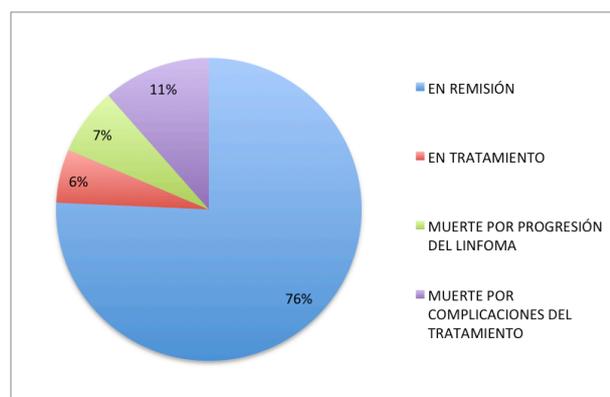
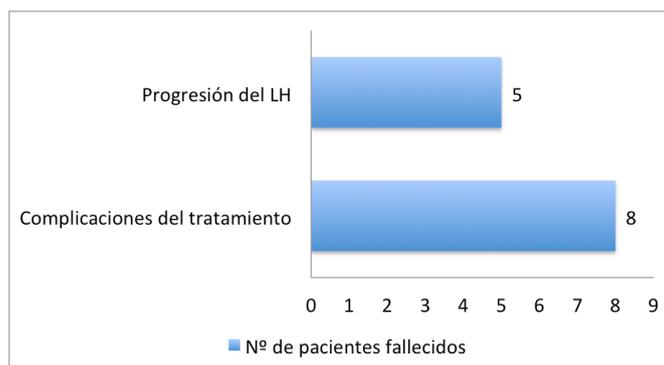


Tabla 3. Registro del estatus actual del LH distinguiendo si los pacientes recibieron solo quimioterapia o quimioterapia seguida de radioterapia. (N=70)

Estatus actual LH			TRATAMIENTO		TOTAL	
			QT	QT+RT		
En remisión	Recuento		30	23	53	
	% del total		42,9%	32,9%	75,7%	
	En tratamiento	Recuento		3	1	4
		% del total		4,3%	1,4%	5,7%
	Muerte por progresión del LH	Recuento		5	0	5
		% del total		7,1%	0%	7,1%
Muerte por complicaciones del tratamiento	Recuento		7	1	8	
	% del total		10%	1,4%	11,4%	
TOTAL	TOTAL ESTATUS ACTUAL LH	Recuento	45	25	70	
		% del total	64,3%	35,7%	100%	

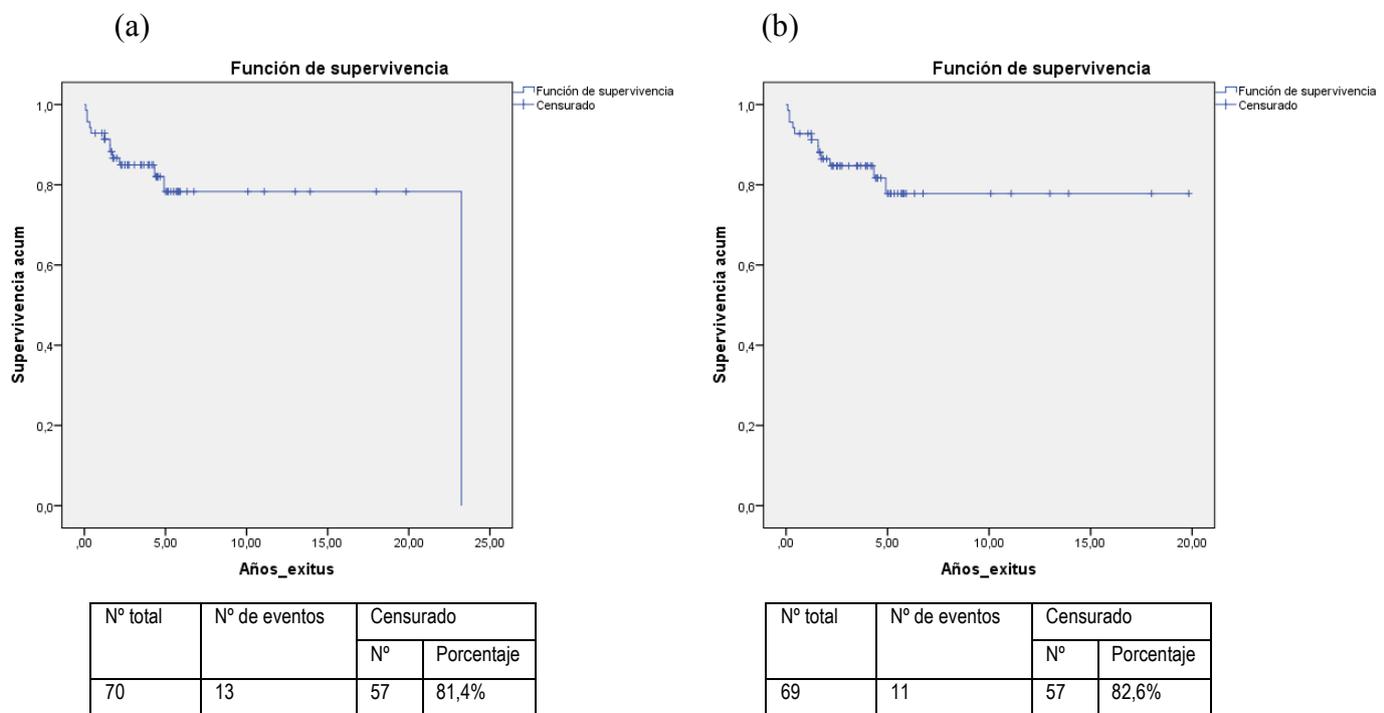
De los 70 pacientes, 13 han fallecido (18,6%). En 5 casos (38,5%) fue por progresión del linfoma y en 8 (61,5%) por complicaciones del tratamiento.

Figura 4. Distribución de los pacientes fallecidos según su causa de muerte. (N=13)



El tiempo medio de supervivencia es de 18,66 años con una desviación estándar (DE) de 1,30. La mediana es de 23,25 años. (**Figura 5a**). Existe un individuo con un tiempo de seguimiento de 23 años, mucho mayor al resto de pacientes. Si excluimos a ese paciente (N=69), el tiempo medio de supervivencia es de 15,91 años. (**Figura 5b**).

Figura 5. Supervivencia global expresada en años (a) en todos los pacientes (N=70). (b) excluyendo a un individuo con tiempo de seguimiento de 23 años (N=69).



4.4. REGISTRO DE LAS COMPLICACIONES

De los 70 pacientes 53 (75,7%) sufrieron algún tipo de complicación relacionada con el tratamiento recibido y solo 17 (24,3%) no sufrió ninguna.

Entre los pacientes que sufrieron complicaciones la media de edad fue de 50,16 años, mientras que en los que las sufrieron fue de 38,55 años. El p valor del test fue 0,026 (<0,05) indicando que las diferencias son estadísticamente significativas. A mayor edad, aumenta la probabilidad de desarrollar complicaciones.

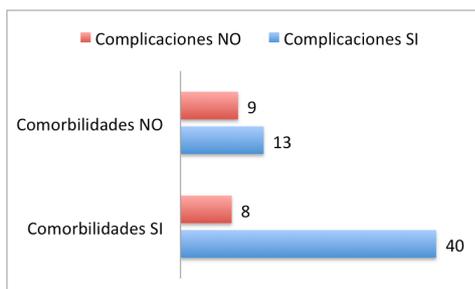
De los 53 pacientes que desarrollaron complicaciones 20 (37,7%) fueron hombres y 33 (62,3%) fueron mujeres. Es decir el 71,4% (20) de los hombres y el 78,6% (33) de las mujeres desarrollaron alguna complicación.

Figura 6. Registro de la aparición de complicaciones según el sexo. (N=70)



Entre los que sufrieron complicaciones 40 (75,5%) presentaba alguna comorbilidad al momento del diagnóstico: 13 tenían algún factor de riesgo cardiovascular (HTA, hipercolesterolemia o DM), 19 eran fumadores, 3 tenían historia oncológica previa y 5 poseían otras comorbilidades. Solo 13 casos (24,5%) de los que desarrollaron complicaciones estaban libres de comorbilidades al momento del diagnóstico, lo que significa que de los individuos con comorbilidades el 83,3% (N=40) tuvo complicaciones, y este porcentaje baja a 59,1% (N=13) en los pacientes libres de comorbilidades. El p valor del test fue 0,028 (<0,05) indicando que las diferencias son estadísticamente significativas. Es decir, el hecho de presentar comorbilidades en el momento del diagnóstico aumenta la probabilidad de desarrollar complicaciones.

Figura 7. Registro de aparición de complicaciones según la presencia o no de comorbilidades. (N=70)



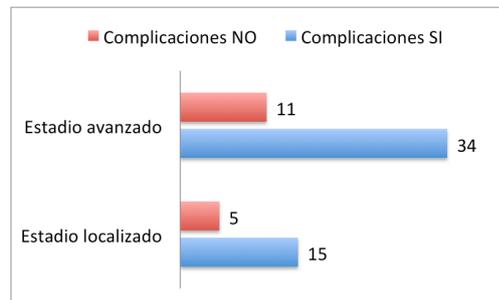
En cuanto al subtipo histológico, 43 habían sido diagnosticados de LH clásico, 8 de LHPLN y 4 no fueron tipificables. Dentro de los clasificados como LH clásico un 74,1% (N=43) desarrolló complicaciones, mientras que de los clasificados como LHPLN un 75% (N=8). El p valor del test fue 0,735 ($>0,05$) indicando que no hay diferencias estadísticamente significativas.

Figura 8. Registro de la aparición de complicaciones según el subtipo histológico. (N=66). Se pierden 4 casos por desconocer el subtipo histológico.



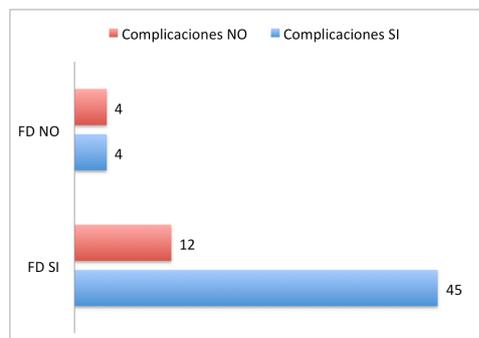
En el momento del diagnóstico 34 casos tenían una enfermedad avanzada (estadios II-B, III, IV) mientras que 15 tenían una enfermedad localizada (estadios I, II-A) y en 4 casos no se pudo evaluar el estadio de la enfermedad. El 75% de los pacientes con enfermedad localizada desarrolló complicaciones y el 75,6% de los pacientes con enfermedad avanzada, por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p=1$).

Figura 9. Registro de la aparición de complicaciones según el estadio de la enfermedad. (N=65). Se distingue entre enfermedad localizada o avanzada, perdiendo 5 casos por desconocer el estadio.



De los pacientes con complicaciones 45 tenían algún factor desfavorable (FD) y solo 4 no. En 5 casos se desconoce la presencia o no de factores desfavorables. De los pacientes con FD un 78,9%(N=45) desarrolló complicaciones mientras que de los que no tenían FD solo un 50% (N=4). No obstante, el p valor del test fue 0,094 (>0,05) indicando que no hay diferencias estadísticamente significativas.

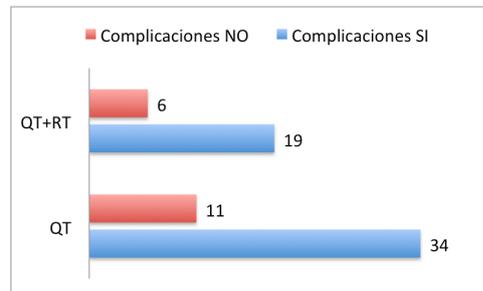
Figura 10. Registro de la aparición de complicaciones según la presencia o no de factores desfavorables. (N=65). 5 casos son perdidos por desconocer la presencia o no de factores desfavorables.



34 casos (64,2%) de los que sufrieron complicaciones habían recibido solo QT, mientras que 19 (35,8%) habían recibido QT seguido de RT. De los pacientes que solo recibieron QT un 75,6% desarrolló alguna complicación, mientras que de los pacientes que recibieron QT seguida de RT un 76% desarrolló alguna complicación, no hallándose diferencias significativas (p=0,96). Tampoco se encontró diferencia

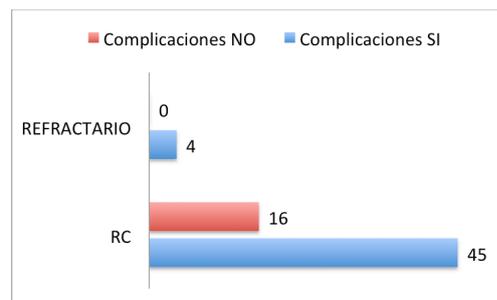
significativa según el esquema quimioterápico empleado (el 91,4% de los casos recibieron ABVD).

Figura 11. Registro de la aparición de complicaciones según el tratamiento recibido. (N=70)



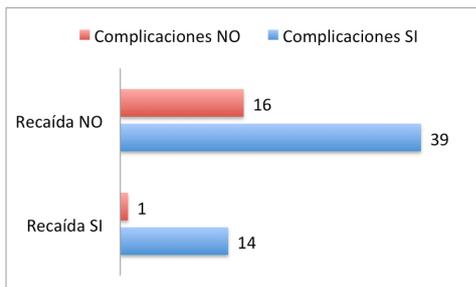
A pesar de las complicaciones, 45 pacientes obtuvieron una RC al tratamiento de primera línea, mientras que 4 fueron refractarios y 4 fallecieron durante el tratamiento. De los que obtuvieron RC un 73,8% (N=45) sufrió complicaciones y de los refractarios el 100% (N=4), pero no hubo significación estadística ($p=0,821$).

Figura 12. Registro de la aparición de complicaciones según la respuesta al tratamiento (N=65). Se pierden 5 casos por fallecer durante el tratamiento.



14 pacientes en los que aparecieron complicaciones habían sufrido una recaída y 39 no. De los que recayeron un 93,3% (N=14) sufrió alguna complicación, mientras que de los que no recayeron un 70,9% (N=39), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,09$).

Figura 13. Registro de la aparición de complicaciones según si han sufrido recaídas o no. (N=70)

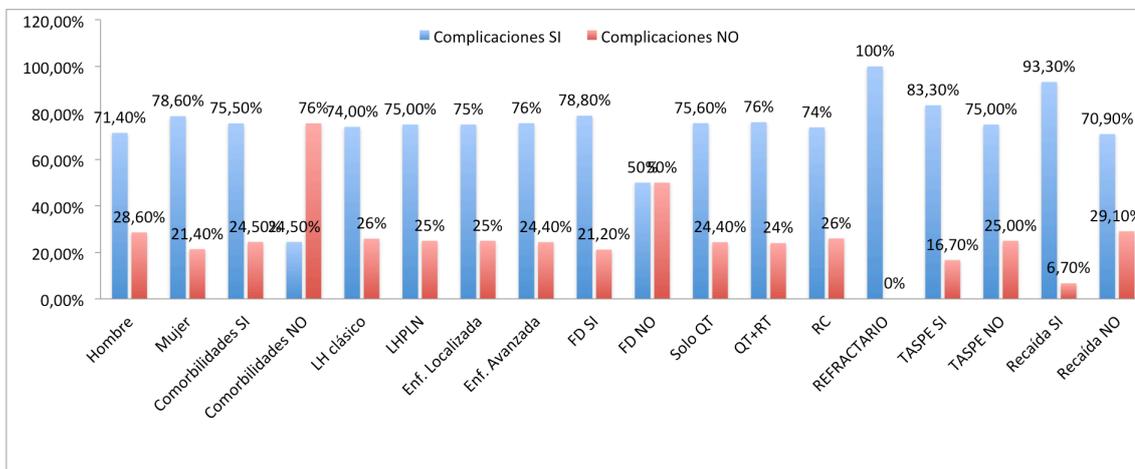


De nuestra muestra a solo 6 pacientes se les realizó un TASPE, de los cuales 5 (83,3%) desarrollaron alguna complicación. Entre los pacientes sin TASPE un 75% desarrollaron complicaciones, no hallándose diferencias significativas (p=1).

Figura 14. Registro de la aparición de complicaciones según si han recibido TASPE. (N=70)

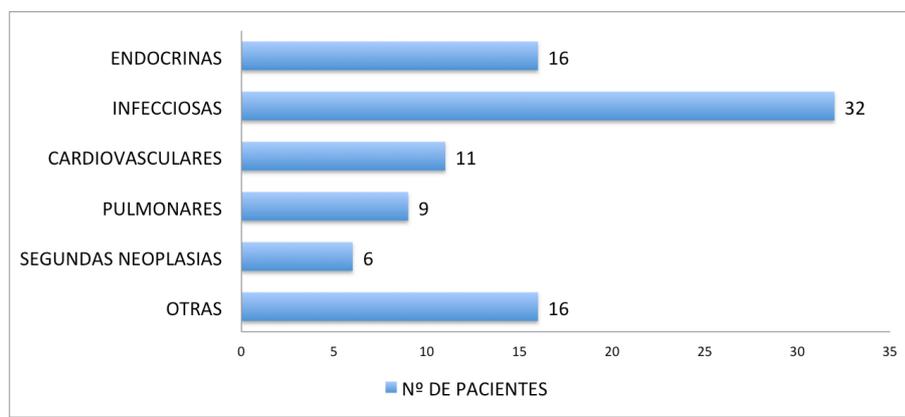


Figura 15. Registro de la aparición o no de complicaciones según el sexo, comorbilidades, subtipo histológico, estadio, pronostico, tratamiento recibido, respuesta al tratamiento y presencia de recaída expresado en porcentajes. Se registra el porcentaje de pacientes que desarrolla complicaciones en cada variable analizada.



Entre los pacientes que desarrollaron complicaciones, las más frecuentes fueron las infecciosas (como puede observarse en la **figura 16.**), desarrolladas por 32 (45,7%). 16 (22,9%) desarrollaron complicaciones endocrinas, 11 (17,7%) complicaciones cardiovasculares, 9 (12,9%) complicaciones pulmonares, 6 (8,6%) segundas neoplasias y 16 (22,9%) otras complicaciones. Como puede observarse varios pacientes desarrollaron más de un tipo de complicación.

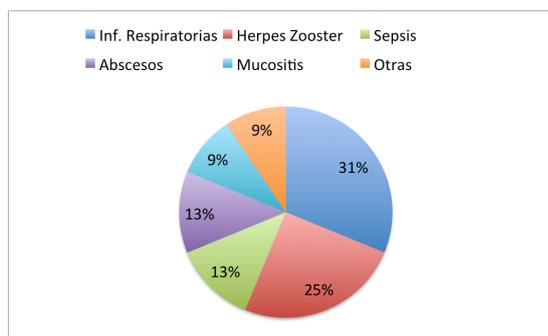
Figura 16. Registro de los diferentes tipos de complicaciones.



4.4.1. Complicaciones infecciosas

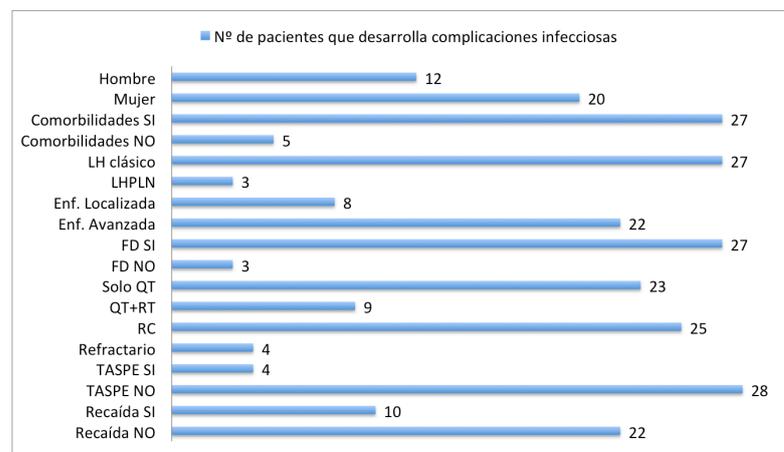
Las complicaciones infecciosas fueron las más frecuentes, apareciendo en 32 pacientes (45,7%). En 10 casos (14,4%) fueron infecciones respiratorias, 8 (11,4%) Herpes Zoster, 4 (5,7%) sepsis, 4 (5,7%) abscesos odontogénicos, 3 (4,3%) mucositis candidiasica y por último 3 (4,3%) sufrieron otras complicaciones infecciosas del aparato urogenital (ITU, herpes genital, vulvovaginitis y pielonefritis).

Figura 17. Distribución de los pacientes con complicaciones infecciosas en función de la complicación concreta. (N=32)



Entre los pacientes con complicaciones infecciosas la media de edad fue 54,2 años, siendo de 41.45 años entre los que no las sufrieron. El resto de factores analizados pueden observarse en la **Figura 18**.

Figura 18. Distribución de los pacientes que desarrollan complicaciones infecciosas en función del sexo, presencia o no de comorbilidades, subtipo histológico, estadio, pronóstico, tratamiento recibido, respuesta al tratamiento y recaídas. (N=32). Se distribuyen los pacientes con complicaciones infecciosas según las variables mencionadas, teniendo en cuenta que en 2 casos se desconoce el subtipo histológico, el estadio de la enfermedad y la presencia o no de FD.

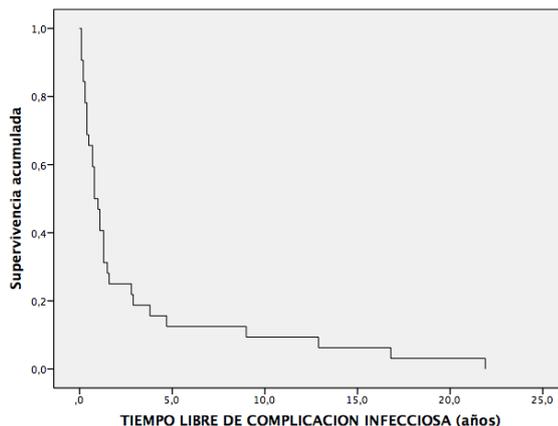


De los factores analizados se encontró que la edad y la presencia de comorbilidades influían significativamente en la aparición de complicaciones infecciosas. La media de edad de pacientes que desarrollaron infecciones fue 54,2 años, siendo de 41.45 años entre los que no las sufrieron ($p=0,004$): a mayor edad, mayor riesgo de infecciones. Por otro lado, de los pacientes que presentaban comorbilidades en el momento del diagnóstico un 56,3% ($N=27$) desarrolló infecciones, disminuyendo a un 22,7% ($N=5$) en los que no presentaban comorbilidades ($p=0,009$): el hecho de presentar comorbilidades en el momento del diagnóstico aumenta el riesgo de padecer complicaciones infecciosas. La comorbilidad que más presentaban los pacientes que desarrollaron infecciones era el tabaquismo.

El tiempo libre de aparición de complicaciones infecciosas, definido como el tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico del LH (en la mayoría de los casos coincidente con el inicio del tratamiento de primera línea) hasta la fecha de la

aparición de la complicación infecciosa, se calculó con la curva de supervivencia de Kaplan-Meier. La media (DE) del tiempo libre de complicaciones infecciosas fue de 2,86 años (0,9) y la mediana (IC 95%) es de 0,83 años (0,37-1,28).

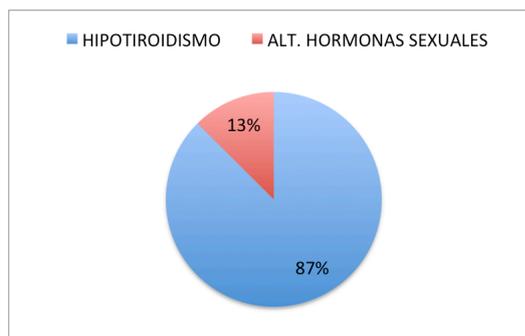
Figura 19. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo libre de complicaciones infecciosas (N=32).



4.4.2. Complicaciones endocrinas

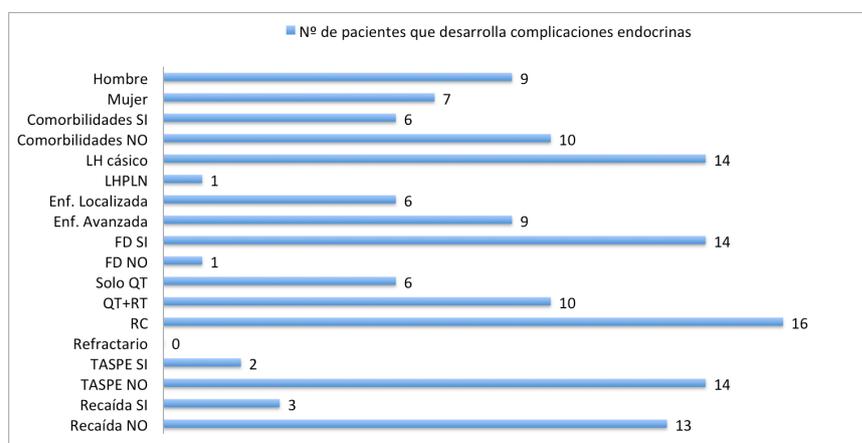
De los 70 pacientes, 16 (22,9%) desarrollaron complicaciones endocrinas. Dentro de estos, 14 (20%) desarrollaron hipotiroidismo, mientras que los otros 2 restantes (2,9%) sufrieron alteraciones de las hormonas sexuales (hipogonadismo y alteraciones menstruales).

Figura 20. Distribución de los pacientes con complicaciones endocrinas en función de la complicación concreta. (N=16)



La edad media entre los 16 casos que sufrieron complicaciones endocrinas fue 43,69 años, inferior a la de los pacientes que no las tuvieron (48,4 años). El resto de variables analizadas se representan en la **Figura 21**.

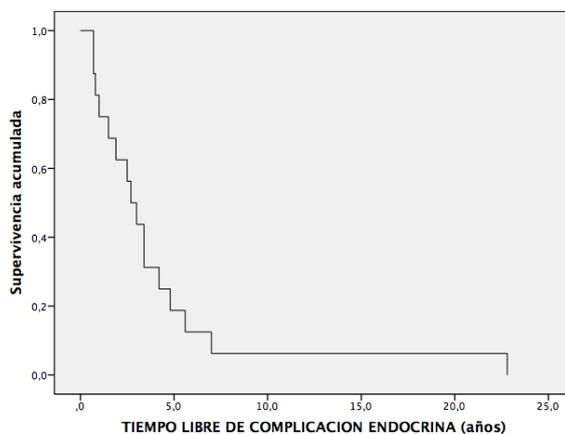
Figura 21. Distribución de los pacientes que desarrollan complicaciones endocrinas en función del sexo, presencia o no de comorbilidades, subtipo histológico, estadio, pronóstico, tratamiento recibido, respuesta al tratamiento y recaídas. (N=16). Se distribuyen los pacientes con complicaciones endocrinas según las variables mencionadas, teniendo en cuenta que en uno de los casos se desconoce el subtipo histológico, estadio de la enfermedad y la presencia o no de FD.



De los factores analizados, se constató que el haber recibido radioterapia influía significativamente en la aparición de complicaciones endocrinas. Entre los individuos tratados con radioterapia un 40% (N=10) desarrolló complicaciones endocrinas, siendo de un 13,3% (N=6) para los no tratados con radioterapia ($p=0,011$): el empleo de la radioterapia aumenta la probabilidad de desarrollar complicaciones endocrinas, principalmente hipotiroidismo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el resto de factores analizados.

El tiempo libre de aparición de complicaciones endocrinas, definido como el tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico del LH (en la mayoría de los casos coincidente con el inicio del tratamiento de primera línea) hasta la fecha de la aparición de la complicación endocrina, se calculó con el estadístico de Kaplan-Meier. La media (DE) del tiempo libre de complicaciones endocrinas fue de 4,13 años (1,33) y la mediana (IC 95%) de 2,67 años (1,69-3,64).

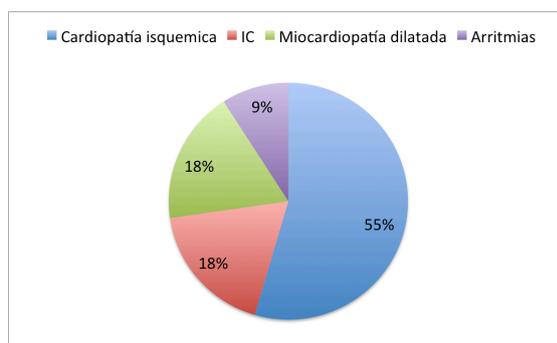
Figura 22. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo libre de complicaciones endocrinas (N=16).



4.4.3. Complicaciones cardiovasculares

Un 17,7% (11 casos) de los pacientes de la muestra presentó complicaciones cardiovasculares. 6 (8,6%) sufrieron cardiopatía isquémica (donde se incluye IAM, angina de pecho y ACV). Se registraron 2 casos (2,9%) de insuficiencia cardiaca (IC), 2 (2,9%) de miocardiopatía dilatada y 1 (1,4%) de arritmias.

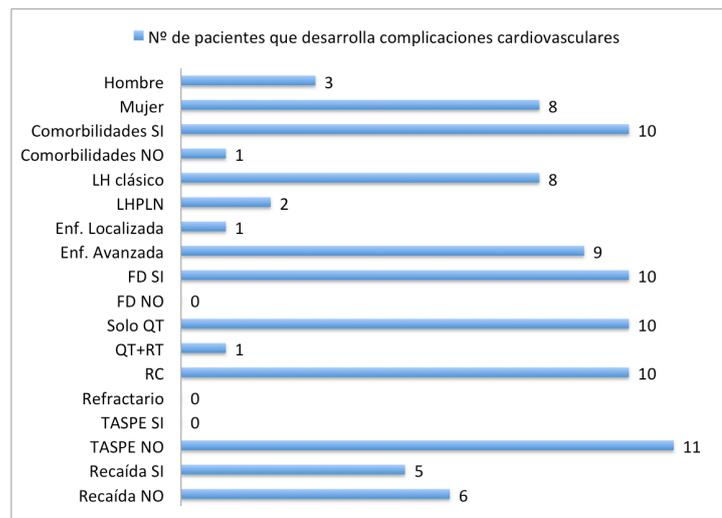
Figura 23. Distribución de los pacientes con complicaciones cardiovasculares en función de la complicación concreta. (N=11)



La edad media de los 11 pacientes que presentaron complicaciones cardiovasculares fue 61,35 años, siendo de 44,73 años entre los pacientes sin complicaciones de esta

naturaleza. Se analizó si otros factores influían en la aparición de complicaciones cardiovasculares (representados en la **Figura 24.**)

Figura 24. Distribución de los pacientes que desarrollan complicaciones cardiovasculares en función del sexo, presencia o no de comorbilidades, subtipo histológico, estadio, pronóstico, tratamiento recibido, respuesta al tratamiento y recaídas. (N=11). En 1 caso se desconoce el subtipo histológico, estadio de la enfermedad y la presencia o no de FD.

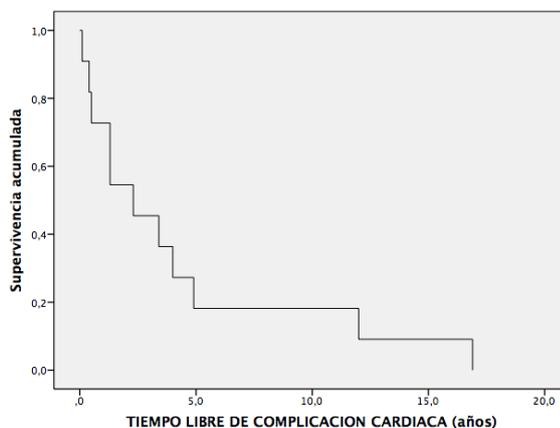


De los factores analizados se encontró que la edad y el hecho de haber sufrido una recaída influían significativamente en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. La media de edad fue 61,35 años, mientras que la media de edad para los pacientes sin complicaciones cardiovasculares fue 44,73 años ($p = 0,006$): a mayor edad, mayor probabilidad de desarrollar complicaciones cardiovasculares. En cuanto a las recaídas, entre los individuos que han recaído un 33,3% ($N=5$) tuvieron complicaciones cardiovasculares, y ese porcentaje baja a 10,9% ($N=6$) para los que no tuvieron recaídas ($p= 0,049$), es decir, el hecho de haber recaído aumenta la probabilidad de desarrollar complicaciones cardiovasculares.

El tiempo libre de aparición de complicaciones cardiovasculares, definido como el tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico del LH (en la mayoría de los casos coincidente con el inicio del tratamiento de primera línea hasta la fecha de la aparición de la complicación cardiovascular) se calculó con la curva de Kaplan-

Meier. La media (DE) del tiempo libre de complicaciones cardiovasculares fue de 4,28 años (1,62) y la mediana (IC 95%) de 2,25 años (0-4,59).

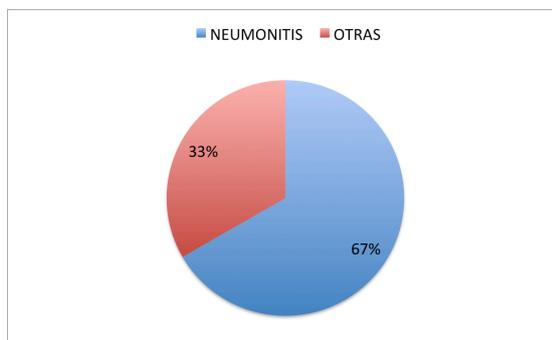
Figura 25. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo libre de complicaciones cardiovasculares (N=11).



4.4.4. Complicaciones pulmonares

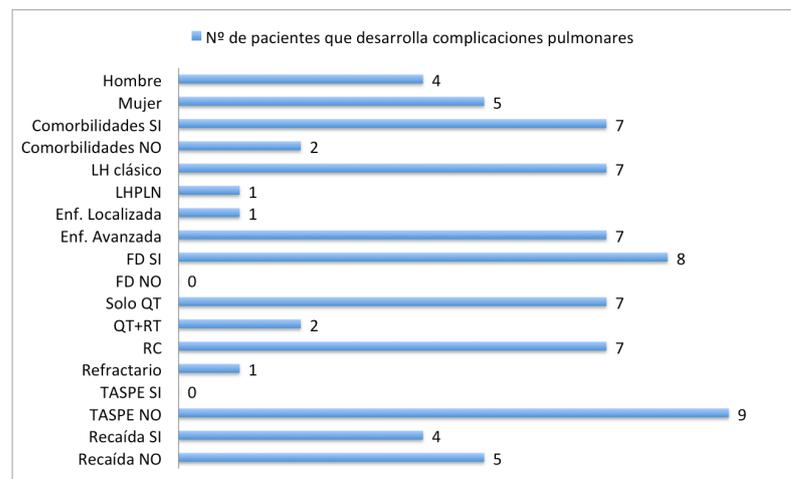
Los pacientes que presentaron complicaciones pulmonares fueron 9 (12,9%). La más frecuente fue la neumonitis que se presentó en 6 casos (8,6%). Los otros 3 (4,3%) correspondieron a disnea, SDRA o TEP.

Figura 26. Distribución de los pacientes con complicaciones pulmonares en función de la complicación concreta. (N=9)



La edad media de los 9 pacientes que desarrollaron complicaciones pulmonares fue 49,7 años, siendo de 46,98 años en el grupo que no presentó este tipo de complicaciones. El resto de factores analizados pueden verse en la **Figura 27**.

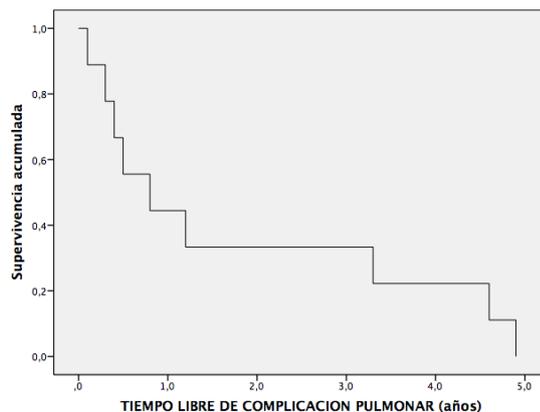
Figura 27. Distribución de los pacientes que desarrollan complicaciones pulmonares en función del sexo, presencia o no de comorbilidades, subtipo histológico, estadio, pronóstico, tratamiento recibido, respuesta al tratamiento y recaídas. (N=9). Se distribuyen los pacientes con complicaciones pulmonares según las variables mencionadas, teniendo en cuenta que en 1 caso se desconoce el estadio de la enfermedad y la presencia o no de FD.



De los factores analizados no se encontró significación estadística para ninguno de ellos.

El tiempo libre de aparición de complicaciones pulmonares, definido como el tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico del LH (en la mayoría de los casos coincidente con el inicio del tratamiento de primera línea) hasta la fecha de la aparición de la complicación pulmonar se calculó con el estadístico de Kaplan-Meier. La media (DE) del tiempo libre de complicaciones pulmonares fue de 1,79 años (0,64) y la mediana (IC 95%) de 0,83 años (0-1,79).

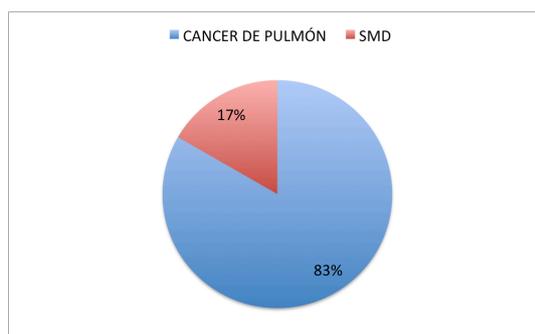
Figura 28. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo libre de complicaciones pulmonares (N=9).



4.4.5. Segundas neoplasias

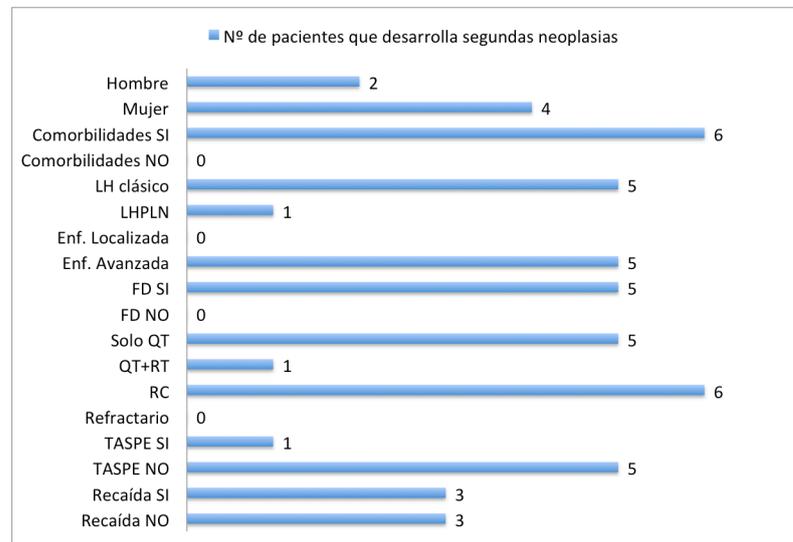
Se registraron 6 casos (8,6%) de segundas neoplasias en pacientes tratados de LH. 5 (7,1%) fueron carcinomas pulmonares y 1 (1,4%) fue un síndrome mielodisplásico (SMD).

Figura 29. Distribución de los pacientes con segundas neoplasias en función de la neoplasia concreta. (N=6)



La edad media de los 6 pacientes que desarrollaron segundas neoplasias fue de 59,7 mientras que la de los pacientes que no las desarrollaron fue de 46,18. Se analizó la influencia de las diferentes variables que pueden apreciarse en la **Figura 30**.

Figura 30. Distribución de los pacientes que desarrollan segundas neoplasias en función del sexo, presencia o no de comorbilidades, subtipo histológico, estadio, pronóstico, tratamiento recibido, respuesta al tratamiento y recaídas. (N=6). Se distribuyen los pacientes con segundas neoplasias según las variables mencionadas, teniendo en cuenta que en 1 caso se desconoce el estadio de la enfermedad y la presencia o no de FD.

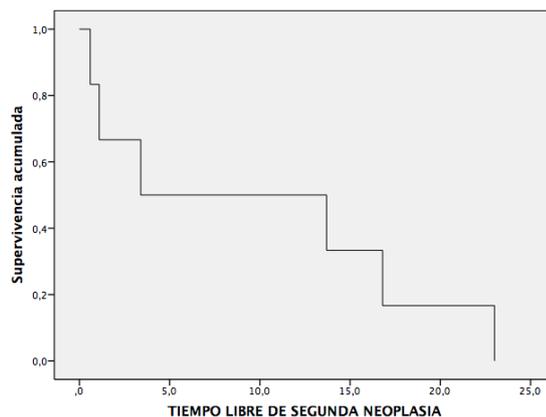


De los factores analizados se encontró significación estadística para la edad al diagnóstico y para el tipo de quimioterapia. La edad media al diagnóstico de los pacientes que desarrollaron segundas neoplasias fue 59,7 años, mientras que la edad media de los pacientes que no desarrollaron segundas neoplasias fue 46,18. El p valor del test fue 0,005 ($<0,05$), indicando que la edad influye significativamente en el desarrollo de segundas neoplasias: los pacientes más mayores tienen mayor probabilidad de desarrollar segundas neoplasias. El esquema quimioterápico empleado también resultó influir significativamente en el desarrollo de segundas neoplasias. Entre los pacientes tratados con el esquema MOPP el 100% (N= 2) desarrolló tumores, y ese porcentaje baja a 6,34% (N=4) en los pacientes tratados con ABVD y a 0% (N=0) en los tratados con otros esquemas como PVAG o OEPA. El p valor del test fue 0,043 ($<0,05$) indicando que el esquema MOPP aumenta la probabilidad de desarrollar segundas neoplasias.

El tiempo libre de aparición de segundas neoplasias, definido como el tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico del LH (en la mayoría de los casos coincidente con el inicio del tratamiento de primera línea) hasta la fecha de la

aparición de la segunda neoplasia se calculó con es estadístico de Kaplan-Meier. La media (DE) del tiempo libre de segundas neoplasias fue de 9,7 años (3,83) y la mediana (IC 95%) de 3,41 años (0-18,5).

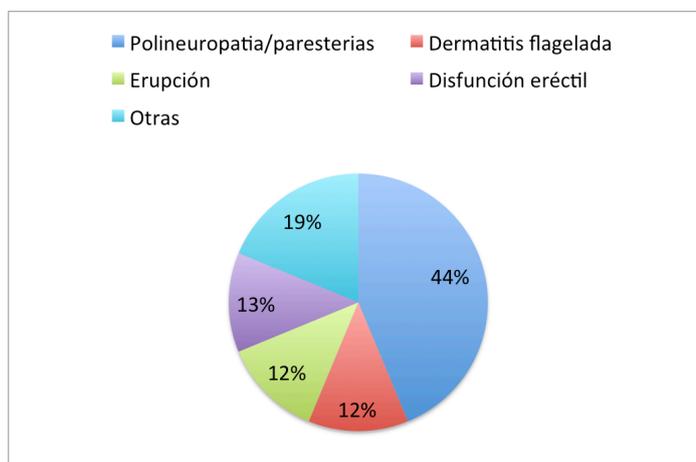
Figura 31. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo libre de segundas neoplasias (N=9).



4.3.6. Otras complicaciones

16 casos (22,9%) sufrieron algún otro tipo de complicación: 7 (10%) polineuropatía o parestesias, 2 (2,9%) dermatitis flagelada, 2 (2,9%) erupciones cutáneas no específicas y 2 (2,9%) disfunción eréctil. Los 3 casos restantes fueron hiposalia, deterioro neurológico y esofagitis.

Figura 32. Distribución de los pacientes con otras complicaciones en función de la complicación concreta. (N=16) Se incluyen los pacientes que han sufrido alguna complicación que no puede ser agrupada en ninguno de los tipos anteriores.



No se encontró significación estadística para demostrar que los factores analizados aumentasen el riesgo de ninguna de estas complicaciones. Se pudo observar que los pacientes que presentaron afectación nerviosa periférica (parestias / polineuropatía) comenzaron con la clínica durante el tratamiento, pero ésta se mantuvo incluso años después de haber finalizado el mismo. En un caso fue tan severa que obligó a suspender la vinblastina.

5. DISCUSIÓN:

Los resultados presentados informan que un 75,7% de los pacientes tratados de LH en el Hospital Universitario de Basurto han desarrollado complicaciones debidas al tratamiento. Según la bibliografía, el porcentaje de pacientes tratados de LH que desarrolla complicaciones es mayor que el obtenido en este estudio, en torno a un 93%¹. Esta diferencia puede deberse al tiempo de seguimiento, puesto que muchas de las complicaciones son tardías y aparecen años después de finalizar el tratamiento.

Los tipos de complicaciones descritas corresponden con los más frecuentes descritos en la bibliografía: infecciosas, endocrinas, cardiovasculares, pulmonares, y segundas neoplasias^{1,2,10,12}.

Entre los factores analizados se estableció significación estadística para el desarrollo de complicaciones para la presencia de comorbilidades y edad al diagnóstico, por lo que se puede decir que la probabilidad de presentar complicaciones se ve aumentada en pacientes que tenían alguna comorbilidad en el momento del diagnóstico y que a mayor edad mayor probabilidad de sufrir complicaciones. Según este estudio ni el sexo, ni el subtipo histológico, ni el estadio de la enfermedad, ni el tratamiento recibido, ni la respuesta al mismo, ni las recaídas influyen significativamente en la aparición de complicaciones. No obstante esto podría verse influenciado por el bajo número de pacientes incluidos en nuestro estudio (70 pacientes) y por realizar la comparación entre grupos muy heterogéneos, sobre todo en cuanto al tratamiento recibido, ya que se compararon 25 pacientes que recibieron RT frente a 45 que no

recibieron RT, 6 pacientes que fueron trasplantados frente a 64 que no lo fueron y 15 pacientes que sufrieron recaídas frente a 55 que no sufrieron recaídas. Por lo tanto es posible que aumentando el tamaño muestral y comparando grupos más homogéneos, la RT, el TASPE y las recaídas influyan y aumenten el riesgo del desarrollo de complicaciones, tal y como se describe en la bibliografía^{1,2,8}.

Las complicaciones infecciosas fueron las más frecuentes, desarrolladas casi por la mitad de los pacientes (45,7%). Dentro de estas las más frecuentes fueron las infecciones respiratorias y el herpes zoster. Según los diferentes estudios la radioterapia y la quimioterapia provocan una inmunosupresión que hace a estos pacientes ser más susceptibles de sufrir diferentes infecciones, siendo las más comunes y graves las provocadas por *Streptococcus pneumoniae* seguido de otras menos frecuentes como varicela-zoster, fúngicas, toxoplasmosis, listeriosis o pneumocistis^{1,10}. El *Streptococcus pneumoniae* fue el principal causante de los cuadros respiratorios registrados en los pacientes de este estudio (un 14,4% de los pacientes), mientras que también se registró herpes zoster en 11,4% de los casos e infecciones fúngicas como candidiasis en un 4,3%. De los factores analizados se encontró que la edad y la presencia de comorbilidades influían significativamente en la aparición de complicaciones infecciosas. La media de edad en pacientes que desarrollaron infecciones fue 54,2 años, mientras que la media de edad en los pacientes que no tuvieron complicaciones infecciosas fue 41,45 años. Por otro lado, de los pacientes que presentaban comorbilidades en el momento del diagnóstico un 56,3% (N=27) desarrollaron infecciones, disminuyendo a un 22,7% (N=5) en los que no presentaban comorbilidades. La comorbilidad que más presentaban los pacientes que desarrollaron infecciones era el tabaquismo. No se obtuvo significación estadística para el resto de factores analizados. No obstante, se vio que se registraron mayor número de infecciones en mujeres, en presencia de factores desfavorables y en estadios avanzados de la enfermedad. Según la bibliografía, el hecho de recibir RT además de QT, el hecho de sufrir recaídas o el hecho de realizarse un TASPE aumentan el riesgo de infecciones¹⁰, lo cual no pudo demostrarse en este estudio, posiblemente por presentar un número reducido de pacientes que hayan recibido RT, recaído o que hayan sido trasplantados. La mayoría de complicaciones infecciosas se registraron entre los primeros meses tras finalizar el tratamiento hasta los primeros 2

años de haber finalizado el tratamiento. La mediana de tiempo libre de complicación infecciosa fue 0,83 años con un intervalo de confianza al 95% de (0,37- 1,28). Sin embargo, el tiempo medio libre de complicaciones infecciosas fue de 2,86 años, lo que nos demuestra que varios pacientes sufrieron complicaciones infecciosas incluso pasados los dos años tras el tratamiento. Por esta razón las infecciones pueden formar parte tanto de las complicaciones precoces del tratamiento (<1 año) como de las complicaciones tardías (>1 año) tras el tratamiento. Según un estudio la inmunosupresión provocada por el tratamiento quimioterapico (seguido o no de RT) puede durar hasta 3 años¹⁰, lo cual explica por qué a partir de este tiempo las infecciones disminuyen.

Las complicaciones endocrinas fueron las segundas más frecuentes, presentándose en un 22,9% de los pacientes. El 20% de los pacientes de este estudio desarrolló hipotiroidismo, mientras que un 2,9% sufrió alteraciones de las hormonas sexuales (hipogonadismo y alteraciones menstruales).

Un estudio realizado en la Universidad de Stanford¹⁹ demostró que aproximadamente un 50% de los pacientes tratados de LH presentaba hipotiroidismo y que los factores que aumentan el riesgo son la dosis y el campo de RT, el tratamiento combinado de RT-QT, el género femenino y la edad avanzada. En este estudio se vio que el hecho de haber recibido radioterapia aumentaba la probabilidad de desarrollar complicaciones endocrinas, principalmente hipotiroidismo. Entre los individuos tratados con radioterapia un 40% (N=10) desarrolló complicaciones endocrinas, y este porcentaje baja a un 13,3% (N=6) para los no tratados con radioterapia (p = 0,011). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el género femenino y para la edad, así como para el resto de factores analizados. Históricamente, la aparición de hipotiroidismo se ha relacionado con la aplicación de RT^{1,2,3,8,19}, no obstante en este estudio se han registrado 6 casos de hipotiroidismo en pacientes que únicamente habían recibido tratamiento quimioterapico, lo que hace pensar si la quimioterapia por si sola puede afectar al tiroides sin necesidad de asociar radioterapia. La gonadotoxicidad es importante en tratamientos con esquemas quimioterápicos MOPP o BEACOPP. No obstante, con el esquema ABVD la afectación gonadal es poco probable y suele aparecer de manera transitoria^{8,20}. En este estudio el 91,4% de los pacientes recibieron ABVD, y solo en 2 casos (2,9%) se

registró gonadotoxicidad. Ambos casos fueron transitorios. El hipotiroidismo suele ser subclínico y aparecer en los primeros años tras el tratamiento^{1,19}. En este estudio la media de tiempo libre de complicación endocrina fue de 4,13 años, ligeramente superior a lo esperado teniendo en cuenta la bibliografía. Esto se debe a que la media se ve influenciada por valores extremos, como es el caso de un paciente que desarrolló hipotiroidismo 22 años después del tratamiento. Por ello se calculó la mediana la cual resultó de 2,67 con un IC95% (1,69-3,64).

Las complicaciones cardiovasculares se presentaron en un 17,7% de los pacientes (N=11) de nuestro estudio. Lo más frecuente fue la cardiopatía isquémica. Los factores que mostraron aumentar la probabilidad de complicaciones cardiovasculares de manera significativa fueron la edad y el hecho de haber sufrido una recaída de su LH. La media de edad en los pacientes con complicaciones cardiovasculares fue 61,35 años, mientras que la media de edad para los pacientes sin complicaciones cardiovasculares fue 44,73 años ($p=0,006$): a mayor edad aumenta la probabilidad de desarrollar complicaciones cardiovasculares. En cuanto a las recaídas, entre los individuos que han recaído un 33,3% (N=5) tuvieron complicaciones cardiovasculares, y ese porcentaje baja a 10,9% (N=6) para los que no tuvieron recaídas ($p=0,049$): haber recaído aumenta la probabilidad de desarrollar complicaciones cardiovasculares. El hecho de que las recaídas aumenten el riesgo de complicaciones cardiovasculares puede deberse a que los pacientes que han recaído tienen un tiempo de seguimiento mayor. Las complicaciones cardiovasculares pueden aparecer incluso más de 10 años después de haber finalizado el tratamiento, por ello hay más probabilidad de que encontremos más eventos cardiovasculares en pacientes con mayor tiempo de seguimiento. En este estudio la media del tiempo libre de complicaciones cardiovasculares fue de 4,28 años y la mediana (IC 95%) de 2,25 años (0-4,59). Están descritos otros factores que aumentan la probabilidad de complicaciones cardiovasculares como comorbilidades en el momento del diagnóstico (factores de riesgo cardiovascular o tabaco) o la RT^{1,10,17,18}. No obstante, no se pudo demostrar significación estadística en este estudio.

Las complicaciones pulmonares fueron desarrolladas por un 12,9% de los pacientes del estudio y la complicación más frecuente fue la neumonitis. Se ha descrito que la neumonitis se asocia al empleo de bleomicina^{8,21}. En nuestro estudio, pese a que no

se encontró que ninguno de los factores analizados aumentase de forma estadísticamente significativa la probabilidad de complicaciones pulmonares, se observó que el 100% de los pacientes (N=6) que desarrollaron neumonitis habían recibido el esquema quimioterápico ABVD. En 4 casos hubo que retirar la bleomicina y con ello mejoró la clínica respiratoria. Todo ello apoya la asociación entre la bleomicina y el desarrollo de neumonitis. La toxicidad pulmonar por este fármaco es una complicación precoz que se desarrolla durante el tratamiento y puede prolongarse incluso años después. En este estudio se observó como el 50% de los pacientes que desarrollaron complicaciones pulmonares las desarrollaron en los primeros 10 meses desde el diagnóstico.

Los pacientes tratados con RT y QT tienen mayor riesgo de segundas neoplasias solidas (cáncer de pulmón y mama) y hematológicas (LMA, SMD, LNH)^{1,2,13,14}. En este estudio de 70 pacientes un 8,6% (N=6) desarrolló segundas neoplasias, 5 casos cáncer de pulmón y un caso SMD. El mayor riesgo de tumores hematológicos es en los primeros 10 años mientras que el de tumores sólidos aumenta pasados los 10 años desde el tratamiento. En este estudio la media (DE) del tiempo libre de segundas neoplasias fue de 9,7 años (3,83) y la mediana (IC 95%) de 3,41 años (0-18,5). Se ha descrito que el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia depende de la RT, el tipo de QT, la edad del paciente, la historia de tabaquismo y la predisposición genética¹⁴. En este estudio se objetiva que el tipo de QT y la edad del paciente influyen significativamente en el desarrollo de segundas neoplasias. La edad media al diagnóstico de los pacientes que desarrollaron segundas neoplasias fue 59,7 mientras que la edad media de los pacientes que no desarrollaron segundas neoplasias fue 46,18 (p=0,005). El esquema quimioterápico empleado también resulto influir significativamente: entre los pacientes tratados con el esquema MOPP el 100% (N=2) desarrolló tumores, y ese porcentaje baja a 6,34% (N=4) en los pacientes tratados con ABVD y a 0% (N=0) en pacientes tratados con otros esquemas como PVAG o OEPA (p=0,043) indicando que las diferencias son estadísticamente significativas. Por otro lado, no se ha podido demostrar que la RT y el tabaquismo aumenten el riesgo de segundas neoplasias. Probablemente porque en número de segundas neoplasias observadas es muy pequeño (N=6) para obtener resultados significativos.

Se registraron otras complicaciones que no podían ser agrupadas en los tipos mencionados. Entre ellas parestesias o polineuropatía desarrolladas por el 10% de los pacientes del estudio, las cuales podrían deberse a la vinblastina, ya que su relación está descrita en la bibliografía^{8,10}.

Otro de los objetivos del estudio era valorar la respuesta al tratamiento. Se registró que el 87,1% (N=61) alcanzaron una respuesta completa con el tratamiento de primera línea y que en la última fecha de seguimiento el 75,7% (N=53) de los pacientes del estudio se encontraban en remisión de su LH. Estos datos demuestran que el tratamiento es muy eficaz y que en la actualidad el LH es una enfermedad altamente curable.

Por último también se quiso analizar la supervivencia de los pacientes tratados de LH y las causas de mortalidad. Se observó que el tiempo medio de supervivencia fue de 18,66 años y que la mediana fue de 23,25 años. Si excluimos a un paciente con un seguimiento de 23 años (muy superior al resto), el tiempo medio de supervivencia es de 15,91 años. La supervivencia global es muy superior a otros tumores, concordante con lo apreciado en otros estudios, que demuestran que la supervivencia a los 5 años del diagnóstico es mayor al 90% en estadios localizados y mayor al 80% en estadios avanzados¹.

En nuestra serie, un 18,6% de los pacientes (N=13) han fallecido. De esos 13, 5 (38,5%) lo hicieron por progresión del linfoma y 8 (61,5%) por complicaciones del tratamiento. Según la bibliografía la principal causa de muerte en pacientes diagnosticados y tratados de LH es la progresión del linfoma, seguido de las segundas neoplasias y las complicaciones cardiovasculares^{1,10,13}. Llama la atención que en este estudio las complicaciones del tratamiento recibido causan mayor número de muertes que la progresión del propio linfoma, siendo las complicaciones infecciosas las que más muertes causan (5 casos), seguidas de las cardiovasculares (2 casos) y 1 caso por segunda neoplasia (cáncer de pulmón).

6. CONCLUSIONES:

- El tratamiento del linfoma de Hodgkin es muy eficaz, consiguiendo altas tasas de supervivencia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes desarrollan complicaciones debidas al tratamiento. Algunas de ellas aparecen años después del tratamiento y por ello es importante un seguimiento a largo plazo de estos pacientes. También pueden provocar la muerte, suponiendo una causa de mortalidad mayor que la propia progresión del linfoma.
- La edad y la presencia de comorbilidades en el momento del diagnóstico aumentan la probabilidad de que los pacientes sufran algún tipo de complicación.
- Las complicaciones más frecuentes son las infecciosas. La mayoría aparecen en los primeros 2 años y el riesgo de padecerlas se ve aumentado por la presencia de comorbilidades en el momento del diagnóstico (principalmente tabaco) y la edad.
- La RT aumenta significativamente la probabilidad de desarrollar hipotiroidismo, pero también puede aparecer en pacientes que solo han recibido quimioterapia.
- Las complicaciones cardiovasculares suelen desarrollarse pasados varios años desde el tratamiento y son más frecuentes en pacientes de edad avanzada y/o que han sufrido recaídas.
- Los pacientes tratados con el esquema ABVD pueden desarrollar complicaciones pulmonares como neumonitis por bleomicina.
- Los pacientes tratados de LH pueden desarrollar segundas neoplasias. La probabilidad aumenta significativamente en los de edad avanzada y en los tratados con esquemas quimioterápicos más antiguos como MOPP. Actualmente, con el esquema estándar ABVD la probabilidad de sufrir segundas neoplasias es menor.

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Canales Albendea M, Provencio M. Linfoma de Hodgkin. 2nd ed. Madrid: Aula Médica; 2015.
2. Sans Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons J. Hematología clínica. 5th ed. Madrid [etc.]: Elsevier; 2006.
3. Domarus A, Farreras Valentí P, Rozman C, Agustí A, Cardellach López F. Medicina interna. 17th ed. Barcelona: Elsevier; 2012.
4. Swerdlow S, Campo E, Pileri S, Harris N, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* [Internet]. 2016 [cited 4 January 2018];127(20):2375-2390. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
5. Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *The Lancet* [Internet]. 2003 [cited 4 January 2018];361(9361):943-951. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12777-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12777-8)
6. Noordijk E, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol A, Kluin-Nelemans J et al. Combined-Modality Therapy for Clinical Stage I or II Hodgkin's Lymphoma: Long-Term Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2006 [cited 4 January 2018];24(19):3128-3135. Available from: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2005.05.2746>
7. Hutchings M, Barrington S. PET/CT for Therapy Response Assessment in Lymphoma. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2009 [cited 5 January 2018];50(Suppl_1):21S-30S. Available from: http://jnm.snmjournals.org/content/50/Suppl_1/21S.long
8. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, de Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* [Internet]. 1975 [cited 5 January 2018];36(1):252-259. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/54209>
9. Villasboas J, Ansell S. Recent advances in the management of Hodgkin lymphoma. *F1000Research* [Internet]. 2016 [cited 8 January 2018];5:768. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27158471>
10. Matasar M, Ford J, Riedel E, Salz T, Oeffinger K, Straus D. Late Morbidity and Mortality in Patients with Hodgkin's Lymphoma Treated During Adulthood. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2015 [cited 8 January 2018];107(4):djv018-djv018. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=late+morbidity+and+mortality+in+patients+with+hodgkin%60s+lymphoma+treated+during+adulthood>

11. Hess S, Jóhannsdóttir I, Hamre H, Kiserud C, Loge J, Fosså S. Adult survivors of childhood malignant lymphoma are not aware of their risk of late effects. *Acta Oncologica* [Internet]. 2011 [cited 8 January 2018];50(5):653-659. Available from : <https://doi.org/10.3109/0284186X.2010.550934>
12. Ng A, Mauch P. Late Effects of Hodgkin's Disease and Its Treatment. *The Cancer Journal* [Internet]. 2009 [cited 9 January 2018];15(2):164-168. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390314>
13. Provencio M, Millan I, Espana P, Sanchez A, Sanchez J, Cantos B et al. Analysis of Competing Risks of Causes of Death and their Variation Over Different Time Periods in Hodgkin's Disease. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2008 [cited 9 January 2018];14(16):5300-5305. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/14/16/5300.full-text.pdf>
14. O'Brien M, Donaldson S, Balise R, Whittemore A, Link M. Second Malignant Neoplasms in Survivors of Pediatric Hodgkin's Lymphoma Treated With Low-Dose Radiation and Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2010 [cited 9 January 2018];28(7):1232-1239. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872329/>
15. Delwail V, Jais J, Colonna P, Andrieu J. Fifteen-year secondary leukaemia risk observed in 761 patients with Hodgkin's disease prospectively treated by MOPP or ABVD chemotherapy plus high-dose irradiation. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2002 [cited 9 January 2018];118(1):189-194. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=FIFTEEN-YEAR+SECONDARY+LEUKAEMIA+RISK+OBSERVED+IN+761>
16. van Leeuwen F, Klokman W, Hagenbeek A, Noyon R, van den Belt-Dusebout A, van Kerkhoff E et al. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 1994 [cited 9 January 2018];12(2):312-325. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.2.312>
17. Ng A. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2011 [cited 8 January 2018];154(1):23-31. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08713.x>
18. Aleman B, van den Belt-Dusebout A, De Bruin M, van 't Veer M, Baaijens M, Boer J et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2007 [cited 10 January 2018];109(5):1878-1886. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/109/5/1878.long?sso-checked=true>

19. Hancock S, Cox R, McDougall I. Thyroid Diseases after Treatment of Hodgkin's Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1991 [cited 10 January 2018];325(9):599-605. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199108293250902>
20. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Annals of Oncology* [Internet]. 2008 [cited 10 January 2018];19(10):1795-1801. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article/19/10/1795/240675>
21. Martin W, Ristow K, Habermann T, Colgan J, Witzig T, Ansell S. Bleomycin Pulmonary Toxicity Has a Negative Impact on the Outcome of Patients With Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2005 [cited 10 January 2018];23(30):7614-7620. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.7243>