



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“DETERMINACIÓN DEL EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA EN LA
CONDICIÓN CLÍNICA Y SALUD REPRODUCTIVA DE LOS
PACIENTES SOBREVIVIENTES A LINFOMA DE HODGKIN
TRATADOS CON MOPP o ABVD”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GENÉTICA MÉDICA**

LUISA FERNANDA MARISCAL MENDIZÁBAL

**TUTOR DE TESIS:
M. en C. Bertha Molina Álvarez**

**CO-TUTOR DE TESIS:
Dra. Victoria Del Castillo Ruiz**



CIUDAD DE MÉXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



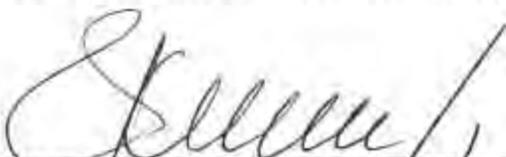
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“DETERMINACIÓN DEL EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA EN LA
CONDICIÓN CLÍNICA Y SALUD REPRODUCTIVA DE LOS
PACIENTES SOBREVIVIENTES A LINFOMA DE HODGKIN
TRATADOS CON MOPP o ABVD”**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE GENÉTICA MÉDICA
CO-TUTOR DE TESIS**



**M. EN C. BERTHA MOLINA ÁLVAREZ
TUTOR DE TESIS**

*A **Juan Pa:** por tu compañía, tu fuerza, tu ejemplo y tu amor. Somos el mejor equipo. Soy muy afortunada de tenerte, me haces muy feliz.*

*A **mi mamá:** Porque no hay mejor ejemplo de lucha, de entrega y de amor que tú.*

*A **mi familia:** Mami, Abuelita, Roberto. Son mi pirámide, la parte medular de mi vida. Por ustedes soy quien soy. Gracias por su tolerancia, ejemplo y cariño, por creer en mí, porque juntos somos más fuertes. Los amo.*

*A **mis compañeros:** Sinhué, David, Lore, Den, Alan, Rey y Chio. Son el mejor equipo que pude haber tenido, los admiro siempre y los quiero, son increíbles.*

*A **Lore:** por ser la mejor compañera, cómplice y amiga, por estar ahí siempre y compartir estos años juntas, eres una persona increíble, gracias.*

*A **mi tutora, Bertha Molina:** por todo tu apoyo y paciencia, por compartirnos tu pasión y gusto por la enseñanza, por ser un gran ejemplo siempre.*

*A **la Dra. Victoria del Castillo:** por ser el mejor ejemplo de dedicación y entrega, por todas sus enseñanzas.*

*A **la Dra. Lieberman:** por ser una gran maestra, colega y amiga, por sus consejos y enseñanzas y por todo lo que compartimos durante la residencia.*

***Al Departamento de Genética Humana del INP:** al área clínica, al Laboratorio de Citogenética, al Laboratorio de Biología Molecular, al Laboratorio de Genética y Cáncer; por ser los mejores maestros y mi familia durante 3 años.*

*A **los pacientes:** por sorprenderme día a día y enseñarme que nunca es demasiado y que siempre puede hacerse más.*

Este trabajo forma parte del proyecto “Búsqueda de daño cromosómico estructural en espermatozoides de pacientes con linfoma de Hodgkin que fueron tratados con MOPP y ABVD, por medio de FISH multicolor: ensayo AM8” y fue parcialmente financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Proyecto 162003 FOSISS/CONACYT.

RESUMEN.....	4
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 Generalidades.....	6
1.2 Clasificación.....	6
1.3 Cuadro Clínico.....	7
1.4 Diagnóstico Diferencial.....	8
1.5 Diagnóstico de LH	8
1.6 Estadificación.....	8
1.7 Tratamiento.....	9
1.7.1 MOPP.....	10
1.7.2 ABVD.....	11
1.7.3 Aplicación de terapia. (26,27).....	12
1.8 Complicaciones.....	13
1.8.1 Infertilidad masculina en sobrevivientes a cáncer	14
1.8.2 Criopreservación de semen	16
1.8.3 Tratamiento hormonal.....	17
1.9 Espermatobioscopía.....	17
1.9.1 Parámetros estudiados:.....	17
1.9.2 Análisis de la concentración	18
1.9.3 Análisis de movilidad y vitalidad.....	18
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
3. JUSTIFICACIÓN	19
4. OBJETIVOS	20
5. METODOLOGÍA.....	20
5.1 Tipo de estudio	20
5.2 Población de estudio	20
5.3 Evaluación de Estado Clínico.....	21
5.4 Evaluación del Estado Reproductivo.....	21
6. RESULTADOS.....	21
6.1 Estado Clínico	23
6.2 Estado Reproductivo	26
7. DISCUSIÓN	30
8. CONCLUSIONES.....	33
9. BIBLIOGRAFÍA	35
10. ANEXOS	41

RESUMEN

Introducción: El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna que afecta al sistema linfoide, presenta una incidencia con dos picos de aparición en una edad promedio de 15 y 45 años. En México, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) representa el tercer lugar dentro del grupo de neoplasia malignas. Actualmente más del 80% de los pacientes LH logran una remisión completa y la tasa de sobrevivida mayor a 5 años con el tratamiento adecuado, es incomparable con cualquier otra neoplasia. A pesar de esto, las comorbilidades secundarias al tratamiento y las segundas neoplasias como consecuencia del mismo, se describen en su mayoría 10 años posteriores a la remisión completa de la enfermedad. Esto probablemente se deba a que la quimioterapia incluye agentes alquilantes, aneuploidógenos, inhibidores de la replicación o radiomiméticos que provocan rupturas en el DNA y pueden producir translocaciones cromosómicas o mutaciones tanto en las células normales como en las neoplásicas. En el laboratorio de Citogenética del INP se tiene una base de datos de pacientes sobrevivientes a LH, perteneciente a un proyecto en el que se está determinando el daño cromosómico estructural en espermatozoides inducido por la quimioterapia y es sumamente importante conocer la condición clínica y reproductiva que tienen los pacientes, ya que la sobrevivida en este tipo de cáncer es mayor al 80% y es necesario correlacionar el daño genotóxico con el estado de salud de los pacientes.

Objetivo: Determinar el estado clínico y reproductivo a largo plazo, de pacientes sobrevivientes al LH que recibieron quimioterapia MOPP y/o ABVD.

Metodología: Se revisaron los expedientes clínicos de 38 pacientes con LH incluidos inicialmente en el proyecto INP003/2013, que estaban en seguimiento y vigilancia en el INCAN, y que además tenían la información necesaria para investigar el estado clínico y reproductivo a largo plazo.

Resultados: Aproximadamente el 90% de los pacientes tuvieron una remisión completa de la enfermedad y se encuentran en seguimiento clínico con un promedio de 14.9 años libres de enfermedad. Se encontraron dos de los pacientes con recidiva y el mismo número con segundas neoplasias primarias, de los cuales uno falleció y el resto se encuentra por el momento libre de enfermedad. Las comorbilidades que reportamos, son las mismas que se describen en la literatura, siendo las más frecuentes la fibrosis pulmonar y el hipotiroidismo secundario. En cuanto a la salud reproductiva, pudo evaluarse únicamente con el resultado de las espermatobioscopías, con las que se determinó que en su mayoría, las células germinales se encuentran en buen estado una vez concluido el tratamiento. Sin embargo aún no se ha evaluado el efecto clastogénico que pudieran presentar los espermatozoides de los pacientes sobrevivientes a LH No fue

posible conocer el estado de paternidad en los pacientes, ya que es un dato que no se interroga en el caso de los pacientes varones.

Conclusiones: El LH tiene un pronóstico muy favorable gracias al esquema terapéutico aceptado actualmente, logrando una remisión casi del 90% con una sobrevida mayor a 5 años muy buena, sin embargo, no podemos olvidarnos de los efectos secundarios al tratamiento que generan una importante morbi-mortalidad a largo plazo. Debido a la edad de presentación de la enfermedad, el seguimiento a largo plazo es indispensable, ya que los efectos secundarios al tratamiento se describen principalmente 10 años posteriores a la conclusión del tratamiento. Es indispensable sensibilizar a los médicos para realizar un adecuado interrogatorio sobre la salud reproductiva de los pacientes varones, en especial los que presenten un diagnóstico oncológico. Aún faltan estudios que permitan determinar el daño directo al DNA que se genera en las células germinales de los pacientes tratados con quimioterapéuticos, sin embargo, el número, volumen y estado morfológico de los espermatozoides es recuperable tiempo después de haber concluido el tratamiento. Fomentar la criopreservación de semen en los pacientes en etapa post-puberal previa al tratamiento, es mandatoria para asegurar su futuro reproductivo.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

El linfoma de Hodgkin (LH) fue descrito por primera vez en 1832 por Thomas Hodgkin en la Sociedad Médico-Quirúrgica de Londres, desde su descripción inicial, hasta su clasificación actual, sufrió varias modificaciones. Fue en 1996 donde se elaboró la actual clasificación conocida como REAL (Revised European American Lymphoma), modificada recientemente por la OMS, donde se incluyen criterios morfológicos e inmunohistoquímicos (OMS/REAL) (1,2).

El LH es una neoplasia maligna que afecta al sistema linfoide y representa aproximadamente del 30 al 40% de todos los linfomas malignos. A nivel mundial, cada año se diagnostican 68,000 pacientes con LH y 5,000 de ellos en América Latina. La incidencia estimada en E.U.A es de 9,190 casos nuevos y su mortalidad de 1,180 por año; a nivel pediátrico representa el 7% de todos los linfomas y el 1% de todas las neoplasias en adultos (3,4). En México, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), el LH ocupa el tercer lugar dentro del grupo de neoplasia malignas, antecedida por leucemias y tumores sólidos del sistema nervioso central (2,3).

La edad de presentación del LH tiene una incidencia bimodal, el primer pico se presenta entre los 15 y 30 años y el segundo en pacientes mayores de 55 años. Dentro de la población pediátrica, en México (INP), la media se encuentra alrededor de los 8 años de edad (4). Se desconoce la causa de la enfermedad, pero se ha sugerido un origen infeccioso viral en personas predispuestas por factores genéticos como la inmunidad natural y la desnutrición; también se ha relacionado con infecciones por virus como Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simple tipo 2 y retrovirus. El antecedente de mononucleosis infecciosa y altos títulos de Epstein-Barr aumentan tres veces el riesgo de presentar LH.

1.2 Clasificación

El LH es una neoplasia mononuclear caracterizada por presentar células B anormales denominadas células Reed-Sternberg (RS), son células grandes, binucleadas o multinucleadas con nucleólos eosinófilos separados por un espacio claro de membrana nuclear engrosada con citoplasma abundante; se distingue de otras neoplasias malignas por las características de la lesión tumoral, donde el principal componente celular son las células inflamatorias (linfocitos, histiocitos, eosinófilos y plasmáticas), mientras que las células neoplásicas (células de Hodgkin, de Reed-Sternberg y sus variantes) representan menos del 1-2%. Lo que podría sugerir que la reacción inmunológica específica es una

parte importante de la enfermedad, o, por otro lado, que, al tiempo del diagnóstico y estadio clínico, aún no sea tan fácil identificar un mayor porcentaje de células neoplásicas (2,3). También existen células mononucleares denominadas células de Hodgkin y variantes de éstas denominadas lacunares que son típicas de la enfermedad con esclerosis nodular.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica al LH en 2 principales grupos: linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico (NLPHL) y linfoma de Hodgkin clásico (CHL), el cual se divide en 4 subgrupos: esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria y predominio linfocitario. El CHL se presenta en el 95% de los casos, se caracteriza por la existencia de células Reed-Sternberg en un ambiente de células inflamatorias y el 40% de los casos presentan proteínas nucleares y de membrana del virus Epstein Barr. El NLPHL únicamente se manifiesta en el 5% y se compone de células de predominio linfocítico denominadas células en “roseta de maíz”; el inmunofenotipo es muy importante, expresan antígenos asociados a células B (CD20) y es negativo para CD30 y CD15 (2,4).

En cuanto a los diferentes subtipos, la esclerosis nodular (EN) afecta alrededor del 40% de los adultos jóvenes, 70% de los adolescentes y es el subtipo más común (5). En el tipo de celularidad mixta (CM), se presenta en el 20% de los niños menores de 10 años y 50% de los adolescentes, característicamente tienen células RS, un patrón difuso y de crecimiento vagamente nodular con fibrosis incipiente. La depleción linfocítica (DL) presenta destrucción de la arquitectura del nódulo linfático, por lo que debe realizarse una búsqueda exhaustiva de células RS para realizar el diagnóstico; es un subtipo raro en niños, comúnmente asociado a fibrosis difusa y necrosis. En cuanto al predominio linfocítico (PL), también es raro en niños, generalmente se asocia a pacientes con VIH, tiene apariencia nodular y expresión de CD15, CD30 (6,7).

1.3 Cuadro Clínico

La manifestación clínica más común es la inflamación de los ganglios linfáticos que frecuentemente aparece en el hueco supraclavicular izquierdo. Típicamente presentan adenopatías supraclaviculares, cervicales, axilares, en el 80% de los pacientes pediátricos, son de consistencia firme, pueden ser sensibles a la palpación y en ocasiones presentan un crecimiento abrupto; las adenopatías inguinales son poco frecuentes. El 60% de los casos, presenta algún grado de involucro mediastinal, que en ocasiones se manifiesta como tos crónica no productiva (8).

Los síntomas sistémicos, generalmente son inespecíficos y pueden incluir fatiga, anorexia y pérdida de peso. Los síntomas constitutivos tales como fiebre inexplicable mayor a 38°C,

pérdida de peso de >10% (seis meses previos al diagnóstico) y diaforesis nocturna, se correlacionan directamente con el pronóstico, permitiendo realizar un diagnóstico más oportuno. Los pacientes con EH avanzada, pueden cursar con hepatomegalia, en ocasiones acompañada de anemia hemolítica, trombocitopenia y/o neutropenia (9,10).

1.4 Diagnóstico Diferencial

Como se mencionó anteriormente, los datos clínicos son inespecíficos y se presentan en una amplia variedad de enfermedades, principalmente en las que afectan al sistema linfático. Para establecer con certeza el diagnóstico de LH, debe diferenciarse del linfoma no Hodgkin, de las adenopatías metastásicas presentes en otros tumores primarios (carcinoma nasofaríngeo, sarcoma de tejidos blandos), toxoplasmosis, infecciones por micobacterias atípicas, infección por virus Epstein Barr y del lupus eritematoso sistémico (11).

1.5 Diagnóstico de LH

Después de realizar una adecuada historia clínica y exploración física completa, se deben incluir estudios de laboratorio y gabinete, cuya meta será definir la extensión de la enfermedad y guiar la biopsia del tejido al/los sitios involucrados.

El diagnóstico se establece a través de la histopatología, usualmente de una biopsia excisional de un nódulo sospechoso, ya que las biopsias por aspiración no permiten la extracción de suficiente material para analizarse correctamente. Los aspirados de médula ósea se recomiendan para pacientes con enfermedades avanzadas (estadio III, IV), síntomas B y alteraciones en la biometría hemática; en cuanto a los nódulos pulmonares, pueden tomarse biopsias por técnicas endoscópicas o toracotomía (12).

1.6 Estadificación

Una vez establecido el diagnóstico, debe establecerse la estadificación de la enfermedad, para determinar un probable pronóstico y seleccionar el tratamiento más apropiado.

Los pacientes se estadifican de acuerdo al sistema de Ann Arbor, organizado en cuatro etapas basadas en la extensión de la enfermedad. Se asignan números y letras de acuerdo al número de nódulos linfáticos o regiones involucradas y presencia o ausencia de síntomas sistémicos (12,13).

- ✓ Estadio I → Involucro de una sola región-nódulo linfático o una sola estructura u órgano extralinfático.

- ✓ Estadio II → Involucro de dos o más ganglios regionales del mismo lado del diafragma o involucro de un órgano extralinfático y una o más regiones linfáticas del mismo lado del diafragma.
- ✓ Estadio III → Involucro de nódulos linfáticos o estructuras linfoides en ambos lados del diafragma.
 - III-1 → Con infiltración al bazo y nódulos portales.
 - III-2 → Con nódulos para aórticos, iliacos o mesentéricos afectados.
- ✓ Estadio IV → Nódulos en sitios extralinfáticos o tejidos asociados.
 - A → Ausencia de síntomas sistémicos
 - B → Presencia de síntomas sistémicos.

Para establecer un pronóstico, comúnmente se utilizan las clasificaciones propuestas por la Organización Europea para la Investigación y tratamiento del Cáncer (EORTC), o el Grupo Alemán de Estudio de la Enfermedad de Hodgkin (GHSg).

La EORTC define al grupo de pacientes con pronóstico favorable como aquellos menores de 50 años, sin adenopatías mediastinales grandes, con velocidad de sedimentación eritrocitaria (VCE) menor de 50mm/h o menor de 30mm/h en presencia de síntomas B y si la enfermedad está limitada a tres o menos regiones (13).

El GHSg define al grupo de pacientes con pronóstico favorable como aquellos sin extensión a más de dos regiones, extensión extranodal, masas mediastinales no mayores a un tercio del diámetro torácico, VCE menor a 50 mm/h o menor de 30 mm/h en presencia de síntomas B (14).

Si no se logra categorizar al paciente dentro de estos grupos, son considerados dentro del grupo de pobre pronóstico en etapa temprana. Los pacientes clasificados como pronóstico favorable reportan mejores respuestas a terapias menos intensivas que las requeridas por los pacientes con pobre pronóstico (13,14).

1.7 Tratamiento

El primer esquema en lograr altos porcentajes de remisión completa del LH fue el régimen MOPP (Mecloretamina, Vincristina, Procarbina y Prednisona), introducido por De Vita *et al* en la década de los años sesenta. Sin embargo, debido a los importantes efectos secundarios y a su gran toxicidad, fue sustituido por tratamiento ABVD (Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbacina), una combinación desarrollada por Bonadonna, el cual ha tenido una mejor respuesta, con mayor tasa de supervivencia y menor daño

secundario; este régimen resultó muy efectivo en los pacientes con recaída post-MOPP. Con el fin de aumentar la efectividad de las combinaciones MOPP y ABVD, posteriormente se desarrolló BEACOPP (Bleomicina, Etopósido, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbacin y Prednisona) que se describe también con buenos resultados (15,16,17).

Actualmente, el tratamiento para el LH es individualizado y se elige en función de los distintos factores de riesgo del paciente, pronóstico y extensión de la enfermedad. La eficiencia de la terapia combinada, que incluye quimioterapia limitada y dosis reducidas de radioterapia, ha sido demostrada en múltiples ensayos clínicos, donde se ha determinado que el valor aditivo de radiación y uso de una combinación de agentes quimioterapéuticos, presentan un mayor beneficio en los pacientes con LH. (18)

Utilizando la terapia combinada, se ha logrado disminuir el número de segundas neoplasias, ya que se limita la exposición acumulada a agentes alquilantes y se han sustituido algunos de estos por sustancias menos leucemogénicas (Ciclofosfamida o Mecloretamina) (19,20,21,22,23).

1.7.1 MOPP

El esquema MOPP fue muy utilizado antiguamente como un tratamiento eficaz en pacientes con LH que ya habían recibido radioterapia; se demostró que conducía a una remisión completa en el 54% de los pacientes y una supervivencia del 48% a la edad de 20 años. Sin embargo, a largo plazo, un tercio de los pacientes tratados con MOPP presentaban falla medular y neoplasias hematológicas secundarias que indicaron que esta quimioterapia era muy citotóxica (22,23). Este tratamiento incluye los siguientes fármacos:

- a) Mostaza Nitrogenada o Mecloretamina: es un agente alquilante que introduce grupos metilo o alquilo en la doble hélice del DNA, generando rupturas que eventualmente llevan a la célula cancerígena a apoptosis, provoca daño al DNA e inhiben la replicación; produce mutaciones en estadios post-meióticos como en las espermatídes o espermatoцитos. Como efectos adversos puede generar náusea, vómito, pérdida de pelo, mucositis, dermatosis pancitopenia e infertilidad (24).
- b) Oncovin o Sulfato de Vincristina: este fármaco es un alcaloide que actúa como inhibidor del huso mitótico al unirse a la tubulina, por lo que genera aneuploidias y afecta numerosas actividades celulares vitales como el mantenimiento del citoesqueleto. En las espermatogonias inhibe la incorporación de la timidina en el DNA, de la uridina en el RNA e impide la formación de fosfolípidos. Dentro de los

efectos secundarios, se encuentran, la pérdida parcial o total de pelo en el 20-70% de los pacientes y en menor frecuencia pancitopenia y constipación (22,23).

- c) Prednisona: glucocorticoesteroide que limita la función del sistema inmunológico, impidiendo así generar una respuesta inflamatoria exagerada, secundaria a la muerte celular inducida por el resto de los fármacos administrados en conjunto. Las manifestaciones secundarias que puede producir son insomnio, polifagia, irritabilidad, edema, debilidad muscular, hiperglucemia, náusea, cefalea, adelgazamiento óseo y cataratas (22,23).
- d) Procarbazina: es un agente alquilante que inhibe a la monoamina oxidasa , la síntesis de DNA, RNA y proteínas. Se ha demostrado que produce mutaciones en las células madre del linaje espermático en el ratón y mutaciones dominantes letales en espermátides y espermatocitos que provocan azoospermia temporal o definitiva (24,25).

1.7.2 ABVD

Desde 1970, el desarrollo del esquema ABVD (Adriamicina o Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina) ha sido un régimen efectivo, menos citotóxico, que no produce riesgo excesivo de segundas neoplasias o infertilidad, por lo que actualmente es el tratamiento de elección en pacientes con LH. La toxicidad atribuida a este esquema incluye cardiomiopatía y fibrosis pulmonar, atribuidas a doxorrubicina y bleomicina, respectivamente (25,26).

- a) Adriamicina (Doxorrubicina): pertenece al grupo de las antraciclinas, son antibióticos antitumorales que se comportan como agentes intercalantes que entorpecen la actividad de las topoisomerasas y de las enzimas nucleares que regulan la forma tridimensional del DNA e interfieren con la replicación, transcripción, reparación y recombinación. Este fármaco se utiliza como tratamiento en una gran cantidad de neoplasias, incluyendo la leucemia aguda, linfomas, sarcomas de partes blandas y hueso, tumor de Wilms, neuroblastoma y hepatoblastoma. Se ha reportado toxicidad cardíaca tanto aguda como crónica, caracterizada por arritmias y defectos de conducción. A nivel sistémico se ha descrito también mielosupresión, mucositis, náusea, vómito, diarrea y alopecia.
- b) Bleomicina: es un radiomimético que está formado por un complejo de glicopéptidos quelantes que se une a iones metálicos y se intercala entre las guaninas y citosinas del DNA, induciendo rupturas de hebra sencilla y doble en el DNA. Se utiliza para neoplasias como el LH, otros tipos de linfomas, cáncer

testicular y tumores de células germinales. El uso de la bleomicina a dosis menores de 450 U produce toxicidad pulmonar manifestada como tos seca persistente, disnea que puede progresar a taquipnea, hipoxia e incluso muerte en el 3-5% de los pacientes. La toxicidad dermatológica es común, generando hiperpigmentación, eritema, descamación, mucositis, esclerosis y alopecia.

- c) Vinblastina: es un fármaco alcaloide que actúa como inhibidor mitótico al unirse a la tubulina, generando disrupción del sistema microtubular que interfiere con numerosas actividades celulares vitales. Ampliamente utilizado en el tratamiento de linfomas, rhabdomyosarcoma, sarcomas, tumor de Wilms y neuroblastoma. Como tratamiento para LH, se utiliza en niños con enfermedad localizada y pronóstico favorable.
- d) Dacarbazina: es un profármaco que requiere de activación microsomal hepática, es inhibidor de la biosíntesis de purinas. Se reporta toxicidad gastrointestinal manifestada como náusea y vomito severo (24,25).

1.7.3 Aplicación de terapia. (26,27)

Los ciclos, dosis y radioterapia dependen de las características individuales de los pacientes, determinadas por la estadificación realizada al diagnóstico.

- a) Pronóstico favorable (Estadio I, II)
 - ✓ ABVD 3-4 ciclos, seguidos de radioterapia a 30 Gy en los campos involucrados inicialmente.
 - ✓ ABVD 2 ciclos, seguidos de radioterapia a 20 Gy en los campos de involucro inicial. Asociado a menor toxicidad propuesto por GHSG.
 - ✓ ABVD 4 - 6 ciclos sin radioterapia.
- b) Pronóstico desfavorable en etapa temprana.
 - ✓ AVBD 4-6 ciclos mensuales seguidos de radioterapia que puede ser limitada a las regiones involucradas.
- c) Pronóstico desfavorable en etapa avanzada (Estadios III-IV)
 - ✓ Se han propuesto distintos regímenes en combinación con otros agentes antineoplásicos.

- ✓ BEACOPP (Bleomicina, Etopósido, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina y Prednisona). Relacionado con alta toxicidad, especialmente en pacientes geriátricos.
- ✓ Stanford V (Doxorubicina, Vinblastina, Mecloretamina, Vincristina, Bleomicina, Etopósido y Prednisona).

1.8 Complicaciones

La mayoría de los tratamientos antineoplásicos presentan efectos secundarios deletéreos en la salud de los pacientes. El manejo del LH ha sufrido cambios dramáticos desde 1960, inicialmente se utilizaba laparotomía y esplenectomía, radioterapia extensiva y varios regímenes de quimioterapia y combinaciones de éstos. Estas terapias incrementaban el riesgo de una gran gama de efectos secundarios a tratamiento, con un potencial impacto negativo en la calidad de vida y tiempo de supervivencia (27).

En lo que se refiere a salud reproductiva, la mayoría de los estudios están realizados en varones por la fácil accesibilidad a las células gaméticas, sin embargo, se han detectado alteraciones reproductivas también en pacientes femeninos (24,25,27,28).

Se sabe que los tratamientos antineoplásicos están formulados para atacar en general a las células que se encuentran en división celular continua, debido a su habilidad para alcanzar el núcleo y dañar al DNA directamente o alterar procesos tales como la replicación y reparación del DNA, la segregación cromosómica o la propia división celular. En células somáticas se ha demostrado que después de la exposición a radiación y a agentes quimioterapéuticos hay una inducción de mutaciones génicas y aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales como consecuencias adversas del tratamiento (15,29,30,31,32); además estos tratamientos se han relacionado con la aparición de segundas neoplasias: tumores sólidos, linfomas no Hodgkin (LNH) y leucemia no linfoblástica (LNL).

En los supervivientes de LH, se reportan complicaciones clínicas descritas principalmente secundarias al tratamiento, podemos separarlas en 3 principales grupos, las segundas neoplasias, las alteraciones pulmonares y las cardiovasculares, por otro lado, también se describe daño a nivel hepático, por ser la principal vía de metabolismo y eliminación de los fármacos utilizado (28,29). Sin embargo, existe poca información sobre lo que ocurre en el genoma de las células germinales en estos pacientes (18,32,33).

- 1) Segundas Neoplasias: se describen hasta en un 20%, la mayoría consideradas como efecto del tratamiento.

- ✓ Las neoplasias sólidas son las más frecuentes y se describen en un 59–80%.

En pacientes jóvenes se reporta un riesgo de recurrencia (RR), ya que el riesgo de base en ellos es menor, mientras que en los pacientes mayores, el RR es mayor, en particular para el carcinoma pulmonar. El riesgo está directamente relacionado con el tiempo de exposición tanto a QT como a RT. (34)

✓ Las neoplasias hematológicas, presentan un menor RR que se reporta principalmente para la leucemia mieloide aguda seguida de los síndromes mielodisplásicos, en particular durante la 1ª década de seguimiento. Se reporta que ABVD confiere un menor RR AML/SMD en comparación con MOPP (29,30).

- 1) Pulmonar: los reportes de toxicidad secundarios a bleomicina se describen en un 30% y estaban directamente relacionados con la edad y tratamiento con RT concomitante. Incluso se describe mortalidad secundaria en un 1.5-2%. (35,36)
- 2) Cardiovascular: los efectos a largo plazo reportados a este nivel son menos claros, pero se describen desde enfermedad arterial coronaria (CAD), disfunción ventricular izquierda (LVD), estenosis valvular, desórdenes pericárdicos y otras alteraciones vasculares como estenosis carotídea o subclavia. Los RR de CAD se describen en un 10-12% a los 15-25 años del haberse recibido el tratamiento y se modifican importantemente si existe alguna cardiopatía concomitante. El RR para las valvulopatías sintomáticas representa un 6% a los 20 años y la posibilidad de requerir tratamiento quirúrgico con reemplazo valvular se ve incrementado 8-9 veces más. (37)

1.8.1 Infertilidad masculina en sobrevivientes a cáncer

Gracias al importante avance que se ha logrado las últimas décadas en el tratamiento del LH, actualmente más del 80% de los pacientes logran una remisión completa y una tasa de supervivencia en el 94% a los cinco años (2,5), en comparación con la tasa de supervivencia del 84% en los años 70 (38,39). Esto implica que los sobrevivientes son una población en edad reproductiva expuesta a agentes que en estudios con animales e *in vitro* se han identificado como genotóxicos.

La pérdida de función testicular por la exposición a estos tratamientos representa citotoxicidad de células gonadales y esto es un fuerte indicador de daño genético, sin embargo, para demostrar genotoxicidad se requiere hacer el estudio directo del material genético de las células germinales, mediante técnicas para la detección de mutaciones en genes o loci específicos y para la búsqueda de alteraciones cromosómicas estructurales (40,41,42).

Los fármacos citotóxicos rara vez se administran por sí solos, la mayoría de las veces se

recibe terapia combinada, lo que genera un efecto aditivo en cuanto a la genotoxicidad, en especial las combinaciones de dacarbazina, vinblastina y vincristina, que individualmente son mínimamente genotóxicas, pero pueden contribuir a la azoospermia cuando se administran en conjunto (43,44).

En los varones se ha visto que: NOVP (Mitoxantrone, Vincristina, Vinblastina y Prednisona) y ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina), producen oligospermia y azoospermia, generalmente transitoria de 3 a 6 meses postratamiento (14,15).

En contraste, cuando los regímenes incluyen dosis elevadas de agentes alquilantes como MOPP (Mostaza nitrogenada, Vincristina, Procarbacin y Prednisona), existe esterilidad transitoria de larga duración, con oligospermia y azoospermia en aproximadamente el 70% de los pacientes y aún 30 meses después del tratamiento, cuando el número de ciclos de MOPP es de seis o más, la azoospermia es permanente en aproximadamente un 80% de los pacientes (16,17). En lo que se refiere a la genotoxicidad, la diferencia en la actividad genotóxica de los tratamientos se debe esencialmente a la acción de los agentes alquilantes que contienen, específicamente, se conoce que en ratones, la procarbacin afecta no solo las células germinales que se encuentran en diferenciación sino también a células madre germinales y esto puede generar daño genómico a largo plazo (45,46,47). Otro punto a considerar es que de existir mayor prevalencia de rupturas genómicas y segregaciones meióticas anormales, resultando en anomalías cromosómicas tanto numéricas como estructurales en los espermatozoides (48,49), existe la posibilidad de incrementar el riesgo de muerte fetal y anomalías congénitas en su progenie (50,51).

Hasta el momento, existe poca información acerca del efecto a largo plazo de estos fármacos y la frecuencia de aneuploidías en espermatozoides ha sido poco estudiada. En el INP, Sánchez y colaboradores (2006) realizaron un estudio en espermatozoides de pacientes sobrevivientes a LH y encontraron que la quimioterapia MOPP produce citotoxicidad que se expresa como disfunción gonadal y genotoxicidad que genera clones celulares anormales citogenéticamente (31). Por otra parte, se ha demostrado que la quimioterapia MOPP también produce daño cromosómico estructural en los linfocitos de pacientes sobrevivientes a LH, esto se observó en pacientes que tenían desde dos hasta 17 años post- tratamiento (33).

Se sabe que al menos el 51% de los hombres con cáncer quieren preservar su función reproductiva. Actualmente, el esquema quimioterapéutico de elección para el LH es la terapia con ABVD, ya que evita dosis altas de agentes alquilantes, lo que ha disminuido la prevalencia de segundos primarios, recaídas y ha mejorado el pronóstico reproductivo (52).

Sieniawski et al (2008), al estudiar un grupo de 202 pacientes con LH en pretratamiento y 112 pacientes post-tratamiento, encontraron que los pacientes antes de tratamiento tienen una calidad inadecuada de semen y después del tratamiento son azoospermicos. El tiempo de reinicio de la espermatogénesis, se correlaciona con el tiempo de tratamiento y niveles de FSH de cada paciente. El mayor índice de infertilidad se reportó en pacientes que recibieron 4 x COPP/ABVD (91%), 8 x BEACOPP (93%) y 8 x BEACOPP escalonado (87%). (31)

En cuanto a la reproducción en los pacientes con LH, Kiserud et al (2008) estudiaron 120 varones tratados con distintos quimioterapéuticos y/o radioterapia y encontraron que 85 (71%) lograron procrear un hijo biológico, el resto tuvieron de 1 a 5 hijos y en promedio 1.73 hijos. Sin embargo, de los 85 varones, 10 utilizaron semen criopreservado y 3 lograron la paternidad a través del semen de donador y 11 adoptaron. Aisner et al (2011) reportaron 51 pacientes tratados con quimioterapia alquilante y/o radioterapia, de los cuales 25 (49%) lograron una paternidad satisfactoria (53,54,55,56,57,58,59).

1.8.2 Criopreservación de semen

La criopreservación de semen en pacientes con LH, es la forma más fácil y segura de garantizar la fertilidad de un paciente, previo al tratamiento con quimio y radioterapia. A partir del advenimiento del ICSI (inyección intra citoplasmática de semen), incluso las muestras de varones con mala calidad espermática o poca cantidad, pueden ser utilizadas para lograr un embarazo. Sin embargo, aún siguen investigándose los casos de pacientes azoospermicos. Gracias a esta tecnología, se ha incrementado el número de pacientes que criopreservan semen antes del tratamiento. La principal limitación de esta metodología, es que es imposible e inaceptable la obtención de muestra de pacientes pediátricos o de pacientes de los que no puede obtenerse una muestra para congelar. El porcentaje de semen congelado utilizado representa un 5–10%. En los sobrevivientes de LH, se reporta un 27% de obtención de semen a 10 años de tratamiento. Los espermatozoides de pacientes con cáncer que aún no han sido tratado, pueden presentar una pobre calidad de la cromatina, así como daño al DNA, lo que se asocia con pobres resultado de fertilización, incluso con IVF- ICSI. Aun así, el promedio demostrado de embarazo y nacimiento post IVF-ICSI de esperma criopreservado es de 54% (33-73%) (59,60).

Existen otras alternativas de criopreservación, pero la mayoría de ellas aún están en fase de investigación. Entre ellas se encuentra la criopreservación de tejido testicular, ésta solo se ha logrado en casos de varones adultos, pero la utilización de células inmaduras de testículo sólo se ha logrado en modelos animales. Afortunadamente, si no se congeló esperma antes del tratamiento, puede utilizarse extracción de esperma directo del testículo (TESE), seguida de ICSI, como método opcional para lograr la paternidad en

pacientes azoospermicos posquimioterapia (61,62).

Hasta ahora, no se ha reportado un incremento en el rango de malos resultados o efectos adversos en los casos de embarazo con semen criopreservado, sin embargo, los datos reportados de seguimiento a largo plazo y series grandes de pacientes son escasos. A pesar de esto, se espera que la utilización de este método para preservar la fertilidad, logrará embarazos satisfactorios en más del 50% de las parejas (63).

1.8.3 Tratamiento hormonal

La supresión del eje hipotálamo hipófisis gónada a través de análogos de GnRH, antagonistas de GnRH, medroxiprogesterona, testosterona o la combinación de éstos, ha sido ampliamente investigada, sin embargo, únicamente 1 de 7 protocolos han demostrado resultados positivos utilizando supresión hormonal para prevenir la genotoxicidad en humanos, por lo tanto, la aplicación de este tratamiento de forma rutinaria, aún está en discusión (63).

1.9 Espermatobioscopía

La espermatobioscopía directa consiste en la toma de una muestra de semen, obtenida en el laboratorio por medio de masturbación. Un análisis seminal completo nos informa sobre las propiedades del semen en conjunto, tanto de la producción de espermatozoides como de la función de las glándulas sexuales accesorias.

Se recomienda realizar al menos 2 análisis seminales, con no menos de 15 días ni más de 90 días de separación entre ambos, además se recomienda también una abstinencia sexual de 3 a 5 días (no menor de 2 días ni mayor de 7). Si los resultados de estos 2 análisis seminales son diferentes, debe realizarse un tercer estudio antes de establecer alguna conclusión, ya que la producción espermática puede variar considerablemente, tanto en varones normales como en circunstancias anormales (Tabla 1). (28,64)

1.9.1 Parámetros estudiados: (64,65)

- a. Licuefacción: una muestra de semen debe estar licuada gracias a la fibrinolisis, sustancia liberada por la próstata a los 20 minutos de la eyaculación. Si no se produce a tiempo, puede indicar algún tipo de disfunción a nivel prostático.
- b. Viscosidad: Para examinar la viscosidad, se comprueba la formación de hilos en la muestra. Si la muestra es altamente viscosa, puede deberse a una disfunción prostática, eyaculación frecuente o al estado emocional del paciente.

- c. Volumen: El volumen normal de un eyaculado tras un periodo de 3 a 5 días de abstinencia es de 2-6 ml.
- d. Color: Blanco opalescente, ligeramente amarillento. Algunas alteraciones pueden deberse a contaminación con sangre, bilirrubina o ingesta de vitaminas; amarillento, por un alto contenido de leucocitos o medicamentos; o muy transparente, por una baja concentración de espermatozoides.
- e. pH: Varía entre 7.2 y 8.2. Debe medirse durante la primera hora de la eyaculación, ya que posteriormente se libera CO₂ que eleva el pH y modifica el valor real.
- f. Concentración de fructosa: El valor normal es de 13 mmol por muestra. La ausencia de fructosa en la muestra puede indicar una alteración en las vesículas seminales.
- g. Morfología: El espermatozoide debe tener la cabeza oval, sin defectos en el cuello, pieza media o cola.

1.9.2 Análisis de la concentración (64,65)

- 1. Normozoospermia: > 20 millones de espermatozoides/ml.
- 2. Oligozoospermia:
 - ✓ Leve: >10-20 millones de espermatozoides/ml.
 - ✓ Moderada: <10 millones y >2 millones de espermatozoides/ml.
 - ✓ Grave: 2 millón de espermatozoides/ml o menos.
 - ✓ Criptoospermia: < 1.000.000 espermatozoides/ml.
 - ✓ Azoospermia: no se observan espermatozoides.

1.9.3 Análisis de movilidad y vitalidad (64,65)

- ✓ Tipo A (+++) o rápidos progresivos: recorren más de 25 $\mu\text{m/s}$.
- ✓ Tipo B (++) o lentos progresivos: recorren entre 5 y 24 $\mu\text{m/s}$.
- ✓ Tipo C (+--) o no progresivos: recorren menos de 5 $\mu\text{m/s}$.
- ✓ Tipo D (0) o inmóviles.

Para considerar una muestra normal, la suma de A – B debe ser superior a 35%.

Tabla 1: Valores de referencia en espermotobioscopías de individuos sanos.

Tabla. Valores de referencia (1999) y los nuevos (2010) del límite de referencia inferior (LRI) en espermograma; entre paréntesis se muestra el intervalo de confianza del 95%

	1999, 4ª edición³	2010, 5ª edición⁴
	Valor de referencia	Límite inferior de referencia, LRL
Licuefacción	Total a los 60 min	Total a los 60 min
pH	7,2-7,8	≥7,2
volumen	2,0 mL	1,5 mL (1,4-1,7)
Concentración espermática	20 x 10 ⁶ /mL	15 x 10 ⁶ /mL (12-15)
Concentración total	40 x 10 ⁶	39 x 10 ⁶ (33-46)
Motilidad total (progresivos + no progresivos)	No detallada	40% (38-42)
Motilidad progresiva	50%	32% (31-34)
Viabilidad	75%	58% (55-63)
Formas normales	15%	4% (3-4)
Leucocitos	< 1 x 10 ⁶ /mL	< 1 x 10 ⁶ /mL
Mar test	< 50 % esp. unidos a partículas	< 50 % esp. unidos a partículas
"Immunobeads"	< 50 % esp. unidos a partículas	< 50 % esp. unidos a partículas

Tomada de Sarabia y Manuce, Rev. Med Chile 2011; 139: 548-549 (28).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La aplicación de la quimioterapia en los pacientes con LH ha sido muy exitosa, más del 80% son sobrevivientes al cáncer, sin embargo, se desconoce cuál es la condición de salud que tienen los pacientes a largo plazo. Si bien, la quimioterapia mata a las células tumorales, también puede afectar a los tejidos sanos del individuo, como por ejemplo a las células progenitoras de diferentes tipos, ya que incluye agentes que dañan al DNA, que son aneugénicos o clastogénicos. Esto a largo plazo podría tener consecuencias en la evolución clínica y estado reproductivo de los pacientes, ya que se han reportado efectos secundarios como la presencia de segundas neoplasias o alteraciones hormonales como el hipotiroidismo; por lo que es muy importante conocer la condición de salud que tienen los pacientes sobrevivientes al LH ya que la información obtenida en este tipo de estudios permitirá individualizar el manejo multidisciplinario del paciente, así como el asesoramiento genético.

3. JUSTIFICACIÓN

Debido a que el pico de presentación de la LH es poco antes de los 20 años, los sobrevivientes son una población en edad reproductiva que potencialmente podrían tener daño genotóxico a nivel gonadal, con riesgo de presentar en su descendencia abortos o productos con síndromes o malformaciones congénitas. Se sabe que las gónadas masculinas son sensibles tanto a radio como a quimioterapia. Es de fundamental importancia en la vida de los sobrevivientes de cáncer, un adecuado desarrollo sexual,

fertilidad y calidad de las células germinales. Esto es tema de constante preocupación para los pacientes, los médicos y los investigadores.

Basado en los antecedentes directos, es evidente la importancia de determinar el estado clínico y reproductivo a largo plazo, que pueda generarse por la terapia antineoplásica en los pacientes con enfermedad de Hodgkin. Cabe mencionar que los resultados que se obtengan de este estudio, pueden contribuir de manera directa en una selección más adecuada de los esquemas de tratamiento anti cáncer, así como para individualizar el manejo multidisciplinario del paciente. Por lo que en el presente proyecto se evaluará el estado clínico y reproductivo a largo plazo en pacientes sobrevivientes de LH que recibieron tratamiento con MOPP o ABVD solo o combinado.

4. OBJETIVOS

Objetivo general: Determinar el estado clínico y reproductivo a largo plazo, de pacientes sobrevivientes al LH que recibieron quimioterapia MOPP y/o ABVD.

Objetivos específicos:

1. Analizar la condición clínica a largo plazo, de pacientes sobrevivientes al LH y que recibieron quimioterapia MOPP y/o ABVD.
2. Analizar el estado reproductivo a largo plazo, de pacientes sobrevivientes al LH y que recibieron quimioterapia MOPP y/o ABVD.
3. Determinar si existe diferencia significativa en la condición clínica y reproductiva, dependiente del quimioterapéutico utilizado (MOPP y/o ABVD).

5. METODOLOGÍA

5.1 Tipo de estudio

Observacional, retrospectivo, transversal.

5.2 Población de estudio

Los pacientes que se incluyeron en este estudio fueron seleccionados a partir de la base de datos de los 188 pacientes con LH del proyecto INP003/2013 del Laboratorio de Citogenética, que recibieron esquemas de tratamiento ABVD y/o MOPP; los criterios de inclusión, exclusión, cuestionarios de tamizaje, datos de tratamientos y cartas de consentimiento informado que firmaron los pacientes se presentan en los anexos 2-6. Los pacientes de la base de datos provenían del Instituto Nacional de Pediatría (INP), Instituto Nacional de Cancerología (INCan) y del Hospital General de México (HGM), por lo que

para iniciar este estudio y obtener información sobre su estado actual, se investigó que pacientes continuaban activos en la consulta de su institución.

Del total de pacientes, sólo se encontraron 48 pacientes activos en el INCan. Del INP, ya no fue posible estudiar los expedientes porque los pacientes son atendidos hasta los 18 años y posteriormente tienen que acudir a otra institución para adultos. Adicionalmente, la mayoría de los pacientes ya no estaban en seguimiento y muchos expedientes ya no existían.

5.3 Evaluación de Estado Clínico

- i. Se realizó una hoja de captación de datos para analizar la evolución clínica y reproductiva (anexo 1) y se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que actualmente llevan seguimiento en el INCan. Se obtuvo información sobre la condición clínica actual, que incluía datos sobre recaídas, defunciones, segundas neoplasias, presencia de infecciones y comorbilidades.
- ii. Cuando fue posible contactar al paciente, se realizó un “interrogatorio directo” para obtener los datos especificados en el apartado del anexo 3.
- iii. No se pudo comparar estadísticamente el grupo de pacientes tratados con MOPP vs AVBD sólo o combinado, ya que la población de estudio fue muy pequeña.

5.4 Evaluación del Estado Reproductivo

- i. En los expedientes, se buscaron datos sobre la existencia de descendencia, abortos, hijos con malformaciones, alteraciones en la función testicular, análisis de semen (anexo 1).
- ii. En los casos en los que se contó con el paciente físicamente, se interrogaron datos especificados en el apartado “Interrogatorio directo” del anexo 1.
- iii. La única información que pudo recolectarse sobre el estado reproductivo, fueron los datos de cantidad y calidad del semen, recabados en el protocolo INP003/2013.
- iv. Se compararon los datos obtenidos en los pacientes tratados con MOPP y/o AVBD.

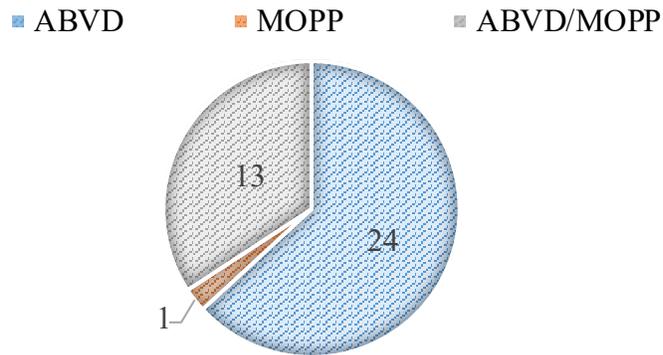
6. RESULTADOS

De la base de datos de los 188 pacientes con LH, sólo se pudieron analizar 38 pacientes que recibieron tratamiento con MOPP y/o AVBD; la mayoría de los pacientes no fueron localizados debido a que ya no tenían un expediente activo en la consulta de su institución o no tuvimos acceso a sus expedientes. Los expedientes analizados, pertenecen a los

pacientes del INCan. Del total de pacientes analizados, 25 (65.78%) recibieron únicamente un tipo de quimioterapia (QT), 24 (63.15%) tratados con ABVD y 1 (2.63%) con MOPP, los 13 restantes (34%), recibieron terapia combinada ABVD/MOPP (Gráfico 1). La mayoría de los pacientes recibieron 6 ciclos de QT, dos sólo 4 y uno 8 ciclos. En cuanto a la radioterapia (RT), 18 pacientes fueron irradiados con diferentes dosis: dos con 30 Gy, tres con 36 Gy, 10 con 40 Gy y en los tres pacientes restantes no se especificaron las dosis.

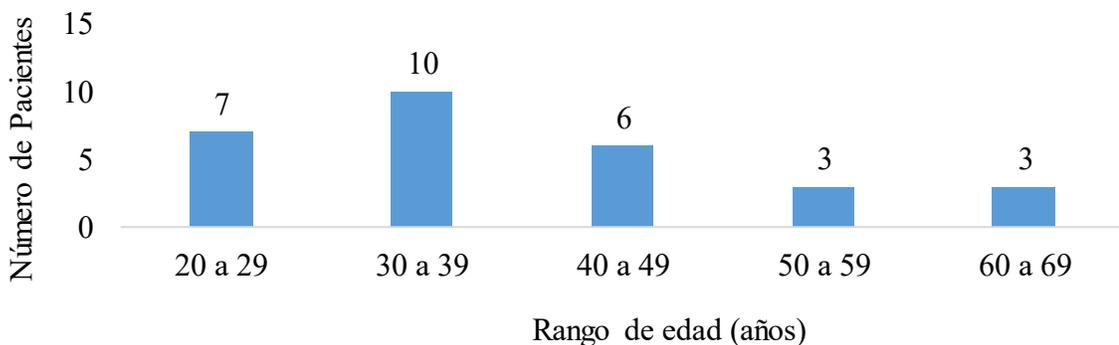
Lamentablemente, con este estudio se detectó que la mayoría de los expedientes clínicos están incompletos, en algunos faltan datos como el tiempo de remisión, la edad, estadio clínico, tipo histológico, condición reproductiva, edad de recaída, etc., por lo que no fue posible analizar todos los parámetros clínicos en nuestros pacientes.

Gráfico 1. Tipo de Quimioterapia

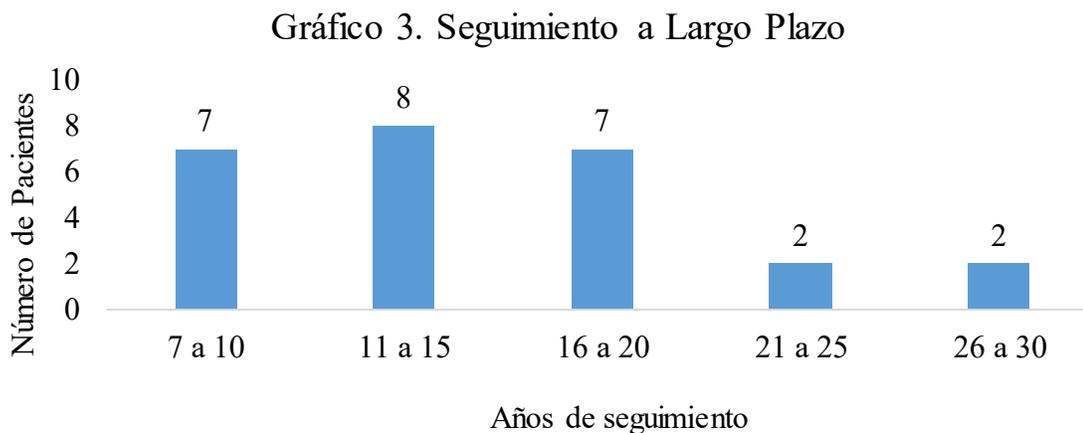


La edad de los pacientes al seguimiento fue variable, desde 23 a 64 años, con un promedio de 37.5 años y una mediana de 38 años; en el gráfico 2 se muestra la distribución de los pacientes en diferentes intervalos de edad, se puede observar que la mayoría de los pacientes tienen entre 20 y 49 años de edad (23/29).

Gráfico 2. Edad al Seguimiento



En cuanto al tiempo de seguimiento después de la remisión, también se encontró una gran variabilidad, los pacientes tenían un tiempo libre de enfermedad de 7 a 27 años, con un promedio de 14.9 y una mediana de 13.7 años (Gráfico 3); en el resto de los pacientes, no se reportaba la edad o el tiempo de seguimiento libre de enfermedad.

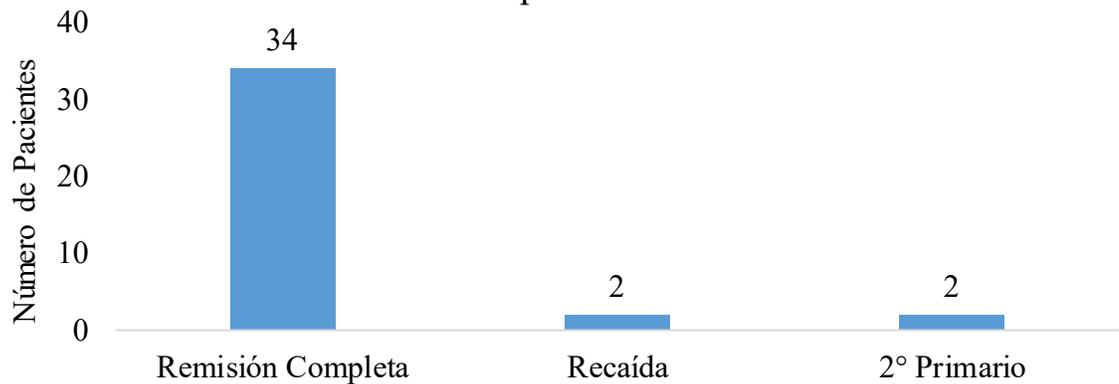


6.1 Estado Clínico

En cuanto a la respuesta que tuvieron los pacientes al tratamiento, 34 (89.47%) lograron una remisión completa y se encuentran en seguimiento, mientras que de los cuatro restantes, dos (5.26%) presentaron recaída y dos (5.26%) desarrollaron segundas neoplasias primarias (Gráfico 4).

En relación a los pacientes que presentaron recaída, el paciente ABVD-62 tuvo un diagnóstico de LH Subtipo CM EC IIIB, fue tratado inicialmente con ABVD + radioterapia a dosis de 30 Gy, ocho años post remisión del linfoma primario, presentó recaída y fue tratado con ciclos extras de quimioterapia de rescate de segunda línea (no especificados), abandonó el tratamiento al 2º ciclo y, aproximadamente 1.5 años después, en el 2015 recuperó seguimiento, se agregaron 5 ciclos de QT de rescate de tercera línea (no especificados) y actualmente se encuentra en seguimiento, libre de enfermedad. Del segundo paciente, no se describe tipo histológico ni estadio clínico, inicialmente fue tratado también con ABVD, pero tampoco se especifica tiempo ni el tratamiento agregado.

Gráfico 4. Respuesta a Tratamiento



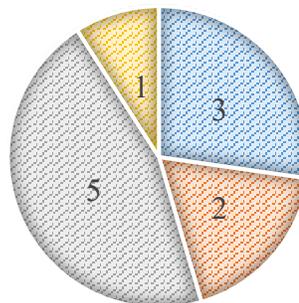
Respecto a los 2 pacientes que desarrollaron segundas neoplasias primarias, el paciente MOPP-93, con diagnóstico inicial de LH CM EC IVB, fue tratado con terapia combinada y RT supradiaphragmática de 40 Gy. Veinte años post remisión de LH, presentó un linfoma difuso de células gigantes en estómago, actualmente se encuentra en seguimiento libre de enfermedad. El paciente ABVD-126, con diagnóstico de LH EIIB, falleció 5 años después de la remisión del LH tras presentar una trombosis de la vena yugular interna izquierda, posterior al tratamiento con 4 ciclos de quimioterapia adicional con CHOP por la existencia de un tumor neuroectodérmico primitivo de pulmón (PNET), con metástasis a hígado y huesos. Ambos pacientes tuvieron como esquema quimioterapéutico ABVD, pero el paciente MOPP-93 con linfoma de células gigantes en la segunda neoplasia, recibió también tratamiento con MOPP.

Once pacientes presentaron algunas de las comorbilidades descritas como consecuencia del tratamiento del LH. En el gráfico 5 se puede observar que 3/18 (16.66%) pacientes que recibieron RT presentaron fibrosis pulmonar secundaria, 2/38 (5.26%) hepatopatía y 5/38 (13.15%) hipotiroidismo por bocio secundario a QT. Por último, un paciente (2.63%) presentó dermatosis secundaria, caracterizada por una reacción polimórfica lumínica, así como un trastorno depresivo adaptativo y el paciente ABVD-164 (2.63%), presentó dolor testicular crónico posterior a la radiación.

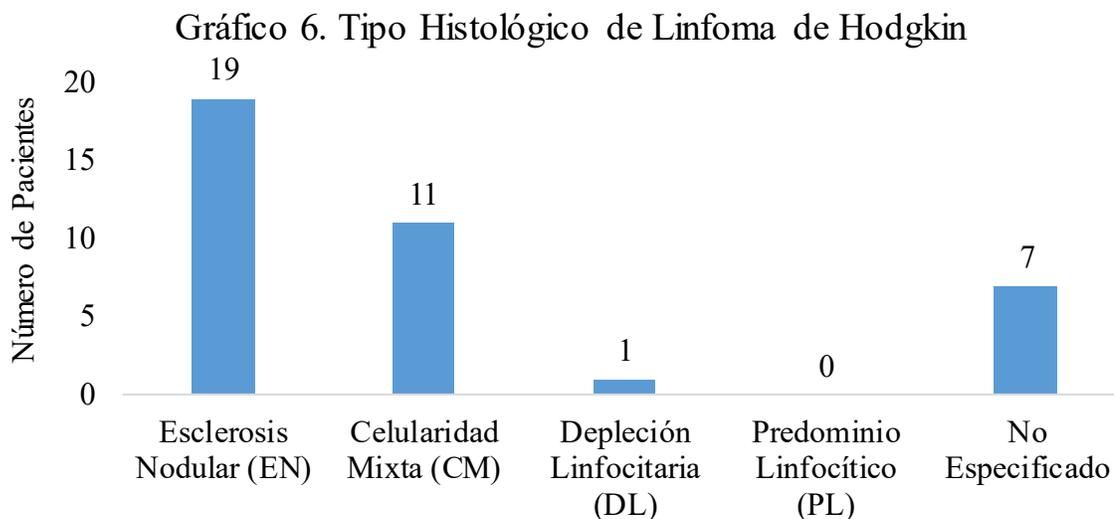
Otras comorbilidades independientes del tratamiento fueron de tipo infeccioso, el paciente ABVD-135 presentó VIH positivo 6 años post remisión y el ABVD-148 cursó con salmonelosis 25 años posterior a tratamiento. El paciente MOPP-31 (2.63%), presentó valvulopatía cardiaca, sin embargo, en el expediente clínico no se describe el tipo, la edad de inicio o el manejo que requirió para la misma. En cuanto a las enfermedades crónico degenerativas agregadas, un paciente presenta diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el paciente ABVD-160 desarrolló síndrome metabólico, el MOPP-70 hipertensión arterial sistémica (HAS) y el paciente ABVD-50 presentó tanto DM2 como HAS, todos actualmente controlados y con adecuado seguimiento, aunque desconocemos otros datos importantes para estos padecimientos como somatometrías y antecedentes heredofamiliares (Tabla 2).

Gráfico 5. Comorbilidades secundarias al tratamiento

■ Fibrosis Pulmonar ■ Hepatopatía ■ Hipotiroidismo ■ Dermatitis



Respecto a la clasificación histopatológica del LH, representada en el gráfico 6, el subtipo clínico Esclerosis Nodular (EN) fue el más común y se presentó en 19/38 (50%) pacientes, seguido en frecuencia de Celularidad Mixta (CM) 11/38 (28.94%) y 1/38 (2,68%) con Depleción Linfocitaria (DL). Para el subtipo Predominio Linfocítico (PL) no se encontró ningún caso y en el resto de los pacientes (7/38, 18.42%), no se especificaba ningún subtipo. En cuanto al estadio clínico, encontramos 6 pacientes IA, 3 pacientes IIA, 2 pacientes IIB, 3 pacientes IIIA, 7 pacientes IIB y 3 pacientes IVB (Tabla 3). Para el resto de los pacientes, no se encontró registro del estadio clínico que presentaban.



6.2 Estado Reproductivo

De manera sorprendente, en los expedientes de los pacientes no existen datos sobre su estado reproductivo, si tuvieron o no descendencia ni datos de espermatobioscopías actuales. Sin embargo, se encontraron algunos resultados de las espermatobioscopías que se realizaron en la fase inicial del protocolo INP003/2013. Del total de la muestra analizada, se pudo obtener información sobre las espermatobioscopías de 26/38 pacientes, 8 fueron tratados con MOPP y/o ABVD y 18 con ABVD únicamente (Gráfico 7). Para los casos de MOPP, únicamente se obtuvo muestra de semen posterior a la QT, de las muestras obtenidas, 2/8 (25%) presentaron azoospermia, 1/8 (12.5%) oligozoospermia leve y los cinco pacientes restantes no presentaron alteraciones. Los pacientes azoospermicos, tenían diagnóstico de LH tipo histológico EN, con estadios clínicos IIIB y IA respectivamente, mientras que para el paciente con oligozoospermia, el estadio clínico fue IIA y el tipo histológico EN. Para el grupo tratado con ABVD, 1/18 (5.5%) presentó azoospermia y 5/18 (27.7%) presentaron oligozoospermia, de estos, 2/5 (40%) presentaron oligozoospermia leve, 1/5 (20%) moderada y 2/5 (40%) criptozoospermia. (Tabla 3)

Gráfico 7. Espermatobioscopias

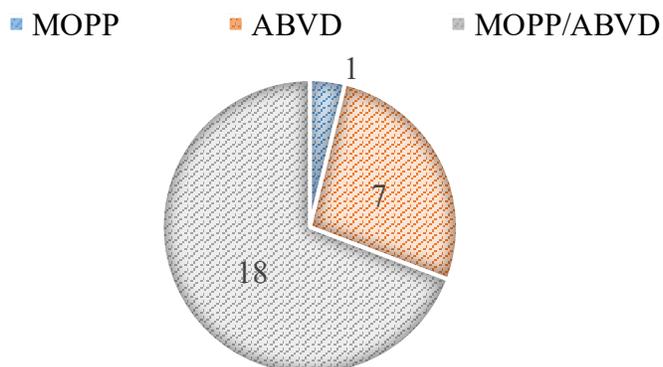


Tabla 2. Comorbilidades reportadas en los pacientes estudiados.1

Identificador	Respuesta completa	Crónico-degenerativas	Infecciosas	Hipotiroidismo secundario	2ª Neoplasia	Recidiva	Fibrosis pulmonar	Hepatopatía secundaria	Dolor testicular crónico	Varicocele	Dermatopatía
ABVD-50	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ABVD-51	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ABVD-53	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1
ABVD-54	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2
ABVD-56	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ABVD-62	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2
ABVD-90	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ABVD-42	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ABVD-101	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ABVD-120	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ABVD-113	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ABVD-126	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2
ABVD-135	1	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2
ABVD-148	1	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2
ABVD-155	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ABVD-160	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ABVD-164	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2
MOPP-25	1	2	2	1	2	2	2	1	2	2	2
MOPP-106	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2
MOPP-105	1	2	2	1	2	2	2	1	2	2	2
MOPP-93	1	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2
MOPP-70	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
MOPP-63	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2
MOPP-31	1	2	2	1	2	2	2	2	2	1	2
MOPP-30	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
MOPP-29	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2

1= SÍ 2= NO

De los pacientes tratados con ABVD, en la fase inicial del protocolo INP003/2013 se intentó obtener muestras de los pacientes en cuatro diferentes momentos, pre QT, durante QT, post QT y vigilancia (>1 año post QT), sin embargo, no fue posible en todos los pacientes. Obtuvieron un total de 24 muestras, de estas, 3 fueron pre QT, únicamente una de ellas (ABVD135-I) presentaba oligozoospermia leve y pertenecía a un paciente con EH EN ECIIA. Durante el tratamiento, se obtuvieron 7 muestras, en este grupo se encontró el mayor número de pacientes afectados, 2 con azoospermia (ABVD51-II y ABVD135-II), 2 con criptoospermia (ABVD86-II y ABVD115-II), 2 con oligozoospermia moderada (ABVD50-II y ABVD113-II) y un paciente con un conteo espermático normal a pesar del tratamiento (ABVD62-II). Las muestras evaluadas post QT fueron 3, todas con conteo espermático normal. El mayor número de muestras se obtuvo de los pacientes en vigilancia 11/24, únicamente un paciente (ABVD-88) presentó oligozoospermia leve y la muestra fue tomada 11 años después del tratamiento; su diagnóstico inicial fue EH CM ECIIIB y la edad del paciente al momento de la muestra fue de 56 años, dato que podría explicar el resultado.

Solamente el paciente ABVD-51 pudo estudiarse en 3 diferentes tiempos (pre, durante y post QT). La densidad espermática antes del tratamiento fue normal (113×10^6), durante el tratamiento disminuyó hasta llegar a la azoospermia y 1 año 3 meses posterior al tratamiento, se recuperó por completo logrando una densidad de 284×10^6 . El diagnóstico inicial de este paciente era EH CM ECIIA, logró una remisión completa de la neoplasia y se encuentra en seguimiento libre de enfermedad 12 años posteriores al tratamiento.

Todos los pacientes del grupo ABVD recibieron el tratamiento en etapa post-puberal, mientras que los del grupo MOPP se trataron antes de la pubertad (4, 6 y 8 años) y uno de ellos (4 años) presentó oligozoospermia moderada.

Tabla 3. Características de los pacientes analizados.

PACIENTE	HD Estadio Tipo Celular	Pre o Post Pubertad	Inicio QT	Edad muestra	Después de QT	Tratamiento	Volumen	Densidad X 10 ⁶
MOPP								
MOPP7	EIIIBX-EN	Postpuberal	34	42	8a11m	MOPP	2.4	Az
MOPP/ABVD								
MOPP31	EIIA-EN	Prepuberal	4	22	17a5m	MOPP/ABVD	2.1	6.55
MOPP63	EIA-EN	Postpuberal	43	54	9a6m	MOPP/ABVD	2	Az
MOPP85	EIIIBX-EN*	Postpuberal	25	33	8a11m	MOPP/ABVD	1.2	117
MOPP85-2a		Postpuberal					1.6	66
MOPP93	EIVB-CM	Postpuberal	38	50	12a11m	MOPP/ABVD	1.1	148.5
MOPP105	EIA-CM	Prepuberal	8	29	21a	MOPP/ABVD	2.8	105
MOPP106	EIA-CM	Prepuberal	6	24	17a	MOPP/ABVD	0.5	139.5
MOPP25	EIV-?	NO DATO	NO DATO	24	NO DATO	Sin Tx		
PRE QT								
ABVD51-I	EIIA-CM	Postpuberal	20	20	PreTx	ABVD	2	113
ABVD131-I	EIIBX-CM	Postpuberal	34	34	PreTx	ABVD	3.4	23.8
ABVD135-I	EIIA-EN	Postpuberal	20	20	PreTx	ABVD	1.1	16.9
DUARTE QT								
ABVD50-II	EIIB-DL	Postpuberal	36	36	Durante	ABVD	3.1	7.8
ABVD51-II	EIIA-CM	Postpuberal	20	20	Durante	ABVD	1.2	Az
ABVD62-II	EIIIB-CM	Postpuberal	27	27	Durante	ABVD	0.5	60
ABVD86-II	EIVB-EN	Postpuberal	19	19	Durante	ABVD	2.5	0.7
ABVD113-II	EIVB-EN	Postpuberal	19	19	Durante	ABVD	1.2	5
ABVD115-II	EIIIA-EN	Postpuberal	18	18	Durante	ABVD	1	0.29
ABVD135-II	EIIA-EN	Postpuberal	20	20	Durante	ABVD	1.1	Az
POST QT								
ABVD50-III	EIIBX-DL	Postpuberal	35	38	2a6m	ABVD	1.8	284
ABVD51-III	EIIA-CM	Postpuberal	20	23	1a3m	ABVD	3.5	178.5
ABVD62-III	EIIB-CM	Postpuberal	27	29	1a4m	ABVD	1.1	179
VIGILANCIAS								
ABVD42	EIVB-CM	Postpuberal	26	27	3m	ABVD	1.3	47.3
ABVD56	EIIA-EN	Postpuberal	30	33	NO DATO	ABVD	3.8	26.2
ABVD67	EIIB-EN	Postpuberal	18	30	11a6m	ABVD	3.8	123.25
ABVD77	EIIIB-EN	Postpuberal	31	40	8a8m	ABVD	1.5	25
ABVD88	EIIIB-CM	Postpuberal	45	56	11a4m	ABVD	2	18.5
ABVD90	EIB-CM	Postpuberal	36	37	1a6m	ABVD	1.2	250.5
ABVD91	EIIIA-EN	Postpuberal	30	37	7a5m	ABVD	1.8	
ABVD101	EIIIB-EN	Postpuberal	19	33	13a10m	ABVD	0.2	82.2
ABVD126	EIIB-?	Postpuberal	20	27	7a1m	ABVD	1.2	35.5
ABVD138	EIICM	Postpuberal	29	35	6a	ABVD	1.5	135.25
ABVD142	EIIIA-EN	Postpuberal	30	39	9a	ABVD	4.4	70.37

EN= esclerosis nodular, CM= celularidad mixta, PL= predominio linfocitario, DL= depleción linfocitaria.

7. DISCUSIÓN

En este trabajo se analizó el estado clínico y reproductivo de 38 pacientes sobrevivientes a LH que tenían 7-27 años de haber recibido la QT, mediante la revisión exhaustiva de los expedientes clínicos en una población del INCan que actualmente se encuentra en vigilancia.

A pesar de que nuestra muestra fue pequeña, tal como se describe en la literatura, casi el 90% de los pacientes respondieron adecuadamente al tratamiento y lograron una remisión completa de la enfermedad (2,5). Incluso los pacientes que no lograron una remisión completa inicial, actualmente se encuentran ya en seguimiento sin datos sugestivos de actividad tumoral. Todos los pacientes incluidos en el análisis, se encuentran en seguimiento a largo plazo, criterio definido como mayor de 5 años post tratamiento, siendo el de menor tiempo libre de enfermedad, de 7.5 años posterior a la remisión completa. De igual forma, de acuerdo con lo previamente descrito (6,7), el principal tipo histológico encontrado fue la esclerosis nodular con un 50% (40% en jóvenes y hasta 70% en adolescentes), seguido de la celularidad mixta con casi un 30% (20% en niños y 50% de adolescentes), para ambos tipos celulares, se refiere un buen pronóstico. En cuanto a la depleción linfocitaria encontramos únicamente un caso y ninguno para el grupo de predominio linfocítico. Estos subtipos histológicos son poco frecuentes en niños y generalmente se asocian los primeros a fibrosis difusa y los segundos a pacientes con VIH (6,7). Dentro de nuestra población, el paciente ABVD-135, tuvo diagnóstico de infección por VIH 6 años posteriores al tratamiento, sin embargo, de este paciente no se describe tipo histológico ni estadio clínico.

Las segundas neoplasias primarias, se describen en alrededor de un 20% de los pacientes con LH tratados con QT y RT (2,5,6), principalmente las neoplasias sólidas en un 60-80%, seguidas en frecuencia de las hematológicas; en nuestro estudio, encontramos un porcentaje de presentación significativamente menor, sólo el 5.2% presentaron una segunda neoplasia, un tumor sólido y una neoplasia hematológica, dato que tal vez podría explicarse por el tamaño de la población estudiada y la falta de datos registrados de algunos pacientes. Estos hallazgos sugieren que las células somáticas también están afectadas a nivel genómico por los agentes quimioterapéuticos, ya que una de las causas de la generación del cáncer son las mutaciones o rearrreglos génicos/cromosómicos que alteración el control del ciclo celular y dan lugar al desarrollo de neoplasias.

De igual forma, el porcentaje de comorbilidades reportadas en la literatura como secundarias al tratamiento de base, es dependiente del tipo de complicación, en general, se reportan con principal frecuencia las alteraciones pulmonares en un 30% (29, 62,63); en nuestra población de estudio, encontramos un menor porcentaje, el 20% de los

pacientes (3) presentaron fibrosis pulmonar y todos recibieron 40 Gy de radioterapia con distribución en manto. El hipotiroidismo por bocio secundario se presentó en el 13%, los pacientes recibieron esquema de QT combinada y 40 Gy de RT supra diafragmática, dos pacientes tenían subtipo histológico CM, dos con EN y en el caso restante, no se describe subtipo histológico. La hepatopatía secundaria se evidenció en el 11% (2), un paciente tuvo un diagnóstico de base de LH CM EC IA y fue tratado con terapia combinada y RT supra diafragmática a 40 Gy y adicionalmente presentó hipotiroidismo secundario; otro paciente, con diagnóstico de LH EN EC IIIB, recibió esquema de QT ABVD y no recibió RT. El paciente que presentó dermatopatía secundaria, con diagnóstico de base de LH CM EC IIIB, reportó reacción polimórfica lumínica secundaria a QT. Por último, en la literatura se reporta un 10-15% de cardiopatías secundarias y 6% de valvulopatías, en este trabajo se detectó la presencia de valvulopatía sólo en un paciente (1.63%); este porcentaje es significativamente menor al reportado en la literatura, sin embargo, esto puede deberse al que el tamaño de nuestra muestra es pequeño y a la falta de datos clínicos en el expediente (29, 62,63).

Fue imposible comparar los pacientes tratados con MOPP contra los de ABVD y/o terapia combinada, ya que la muestra es pequeña y únicamente se encontraron datos de un paciente tratado exclusivamente con MOPP, mientras que el grupo de pacientes tratados con ABVD y combinada se componía de 24 y 13 pacientes respectivamente; sin embargo, podemos decir que ambos grupos presentaron un caso de segunda neoplasia y uno de recaída.

Como se describe en la literatura, el tratamiento con MOPP genera una mayor toxicidad tanto en células germinales como en células somáticas (16,17, 32, 33, 36), en este trabajo encontramos una respuesta similar en el semen, el grupo de pacientes tratados con MOPP presentó mayor afección espermática que el grupo de ABVD. De manera muy interesante, observamos que el efecto citotóxico de la QT en los espermatozoides es transitorio, ya que durante la aplicación del tratamiento hay una disminución altamente significativa de la cantidad de células, pero años después existe una recuperación total del número normal de células gaméticas que dan lugar a que las espermatobioscopias sean normales. En un estudio realizado por Frias *et al* (2003) en espermatozoides de pacientes con LH tratados con NOVP, encontraron una elevada frecuencia de hiperhaploidías para los cromosomas X,Y, 18 y 21, y de espermatozoides diploides durante el tratamiento, sin embargo estos incrementos fueron transitorios y 100 días después disminuyeron a niveles normales (34). Estos hallazgos son muy importante, sin embargo, aunque haya buena producción espermática, se desconoce si las células que se están reproduciendo presentan daño genético estructural o mutaciones que a futuro afecten la reproducción o

bien que den lugar a abortos, por lo que es necesario estudiar a nivel genómico los espermatozoides de los pacientes que han recibido terapia anti-cáncer.

Es de llamar la atención, que la salud reproductiva de los pacientes no pudo ser analizada adecuadamente, ya que en los expedientes clínicos de los varones, a diferencia de los pacientes femeninos, no se interrogan antecedentes de descendencia y mucho menos si se requirió algún tipo de método para lograr un embarazo, de igual modo, no se realizan de forma rutinaria espermatobioscopías de control y posteriores al tratamiento como parte de su seguimiento oncológico. Por este motivo, en la mayoría de los pacientes, solo se pudo evaluar el estado reproductivo a partir de los datos consignados en las espermatobioscopías de la fase inicial de este protocolo (INP003/2013), aunque ya tenían más de un año libres de tratamiento. Afortunadamente, en algunos pacientes encontramos que se les había realizado más de una espermatobioscopía después del tratamiento MOPP, por lo que fue posible analizar los cambios que tuvieron en la producción espermática durante el periodo de vigilancia (>1 año posterior al tratamiento) y fue evidente que tienen una adecuada recuperación; incluso, en algunos pacientes tratados con ABVD sola o combinada, se les hicieron espermatobioscopías en diferentes tiempos (pre, durante y después de la QT). Sería adecuado que a todos los pacientes se les hiciera un seguimiento anual para monitorear su estado de salud reproductiva.

A pesar de que el tamaño de muestra fue pequeño y muy distinto entre los 2 grupos, en porcentaje ($42.8\% = 3/7$ vs $25\% = 6/24$), el grupo tratado con MOPP, tuvo un mayor efecto sobre las células germinales de los pacientes y aunque este no es un dato duro para hablar sobre fertilidad, podría repercutir directamente en su futuro reproductivo; este hallazgo indica que el régimen MOPP es más citotóxico que el de ABVD. Por otro lado, de los pacientes tratados en etapa pre puberal, el único que tuvo repercusión a nivel espermático, fue el paciente tratado a los 4 años de vida, lo que podría sugerir que mientras más temprano sea el inicio del tratamiento, mayor será la consecuencia a nivel gonadal.

Vale la pena mencionar que los pacientes, casi en su totalidad, lograron una remisión completa de la enfermedad y que la afección a nivel de células germinales fue un porcentaje pequeño, con una recuperación total posterior a tiempo después a la suspensión del tratamiento, lo que sugiere que el daño no es a nivel gonadal, si no directamente sobre las células germinales. Estos datos son alentadores, tomando en cuenta como parámetro únicamente la morfología y conteo espermático, gracias a las técnicas de reproducción asistida que existe en la actualidad, a excepción de los pacientes con azoospermia y criptospermia, el resto de los pacientes podría tener un buen futuro reproductivo. Sin embargo, no podemos inferir que esto sea totalmente benéfico para los

pacientes, debido a que el que la densidad y morfología espermáticas se encuentren en buen estado, no descarta que pudiera existir daño genético en estas células, puesto que ha sido descrito en varios trabajos (25,26,27,28), que el tratamiento con quimioterapéuticos tiene un claro efecto clastogénico.

8. CONCLUSIONES

En esta pequeña muestra se encontró un porcentaje de remisión, el tipo histológico del LH, así como las comorbilidades secundarias al tratamiento en una frecuencia similar a la reportada en la literatura.

A pesar de que el pronóstico para los pacientes con LH es muy favorable y que en nuestro grupo de estudio casi el 90% presentó una remisión completa, no podemos dejar de lado las comorbilidades secundarias a los tratamientos actualmente utilizados (en particular la fibrosis pulmonar y el hipotiroidismo secundario) lo que hace indispensable que como parte del seguimiento de los pacientes con este diagnóstico, se busquen intencionadamente estas complicaciones y no esperar hasta que se presenten manifestaciones sugestivas de las mismas.

Los tratamientos antineoplásicos MOPP y ABVD afectan de manera muy importante la proliferación celular de las células gaméticas masculinas, sin embargo, a largo plazo, existe una adecuada recuperación de la cantidad de espermatozoides. Es conveniente preservar el semen antes de iniciar la QT porque aunque se restituye la proliferación celular, se desconoce si existe daño genómico inducido que pueda generar abortos o malformaciones congénitas en la descendencia.

Es indispensable sensibilizar al cuerpo médico sobre la importancia de realizar siempre un adecuado interrogatorio en pacientes varones a cerca de su vida y salud reproductiva, en particular si el diagnóstico del paciente es oncológico. Fomentar la criopreservación de semen previa al tratamiento debe ser mandatoria para asegurar una mejor salud reproductiva, ya que la edad de presentación de estas neoplasias es principalmente en gente joven, que en su mayoría, esperan un futuro reproductivo a mediano plazo.

Hacen falta más estudios genéticos en humanos, que permitan identificar el posible daño estructural o mutacional tanto en las células gaméticas como somáticas de los pacientes sobrevivientes al cáncer, que proporcionen con certeza cual es el pronóstico real de los pacientes, ya que está bien establecido que las terapias tienen consecuencias adversas ya que incluyen agentes aneuploidógenos, clastogénicos e inhibidores de la replicación.

El protocolo INP003/2013 aún continúa con el análisis genético de las células germinales de los pacientes incluidos inicialmente, para determinar el daño generado por el tratamiento.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo P, Principle and practice of pediatric oncology, Lippincott Williams and Wilkins. 2011; 638-659.
2. Jemal A, Siegel R, Ward e, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics.CA Cancer J Clin. 2009; 59(4):225.
3. Siddiqui T, Thomas S, Chen R. Role of brentuximab vedotin in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Pharmgenomics Pers Med.* 2014; 7:79-85.
4. Rivera R. Factores pronósticos de las neoplasias malignas en pediatría, en: *Oncología Pediátrica. Conceptos básicos y clínicos*, Rivera Luna Ed. Intersistemas SA de CV México, 2002; Cap.16.
5. Chatenoud L., Bertuccio P., Bosetti C, et al. Hodgkin's lymphoma mortality in the Americas, 1997-2008: Achievements and persistent inadequacies. *Int. J. Cancer:* 2013; 133:687-695
6. Bazzeh F., Rihani R., Howard S. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the surveillance, epidemiology and End results program, 1988-2005: An anaysis of 21 734 cases. *Leuk Lymphoma* 2010; 51:2198.
7. Slack GW, Ferry JA, Hasserjian RP. Lymphocyte depleted Hodgkin lymphoma: an evaluation with immunophenotyping and genetic analysis. *Leuk Lymphoma* 2009; 50:937.
8. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al. Randomized comparison of low-dose involved-fiel radiotherapy and no radioheraphy for children with Hodgkin`s disease who achive a complete responce to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:3765.
9. Aktinson M, McElwain TJ, Peckham MJ,Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in Hodking's disease. reversal with chemotherapy. *Cancer* 1976; 38:1729.
10. Kebudi R, Ayan I, Erseven G, et al. Hypertrophic osteoarthropathy and intrathoracic Hodgkin disease of childhood. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:578.
11. Sill RH. The spleen and lymph nodes. In: *Oski's Pediatrics. Principles and Practice* 4th ed, McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2006; p.1717.
12. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31:1860.

13. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7:1630.
14. Carter MC, Thompson EL, Simone JV, The survivors of childhood solid tumors. *Pediatr Clin North Am*, 1991;28:505-526.
15. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
16. Meistrich M, Wilson G, Mathur K, Fuller LM, et al, Rapid recovery of spermatogenesis after mitoxantrone, vincristine, vinblastine and prednisone chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 1997; 15:3488-3495.
17. Corrales G, Somoza R, et al, Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, esquema MOPP/ABV, *Rev Oncol*, 2002;4(7):378-84.
18. Van den Belt-Dusebout AW, Aleman BM, Besseling G, et al. Roles of radiation dose and chemotherapy in the etiology of stomach cancer as a second malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:1420.
19. Martínez-Ávalos A, Enfermedad de Hodgkin. En: *Diagnostico del niño con cáncer*. Cap. 15. Rivera-Luna Editor. Mosby/Doyma libros, Madrid, 1994; p.143-150.
20. Loro L, Kujjo, Eun A. Chang, Ricardo J. G. Pereira, Shilpa Dhar, Brenda Marrero-Rosado, Satyaki Sengupta, Hongbing Wang, Jose B. Cibelli, and Gloria I. Perez, Chemotherapy-Induced Late Transgenerational Effects in Mice, *PLoS One*. 2011;6(3).
21. Frias V S, Consecuencias Genéticas del Tratamiento Antineoplásico en Células Germinales de Pacientes Con Cáncer. En: *Factores pronósticos de las neoplasias malignas en pediatría.. En: Oncología Pediátrica. Conceptos Básicos y Clínicos*. Capítulo 15. Rivera-Luna Ed. Intersistemas S.A. de C.V. México, 2002; p. 279-302.
22. Stephen M. Ansell, Hodgkin lymphoma: MOPP chemotherapy to PD-1 blockade and beyond, *Am Jour of Hematol*, 2016;Vol. 91, No. 1.
23. Gözdaşoğlu S, et al: Secondary Neoplasms in Children with Lymphoma, *Turk J Hematol* 2016; 33:66-70.
24. Witt KL and Bishop JB. Mutagenicity of anticancer drugs in mammalian germ cells. *Mutat Res* 1996; 355:209-234.
25. Balis MF et al. (1993) General principles of chemotherapy en: Pizzo PA y Poplack DG (eds). *Principles and practice of pediatric oncology*. Segunda edición. JB Lippincott, Philadelphia. Pp 197-245.

26. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al. ABVD in the treatment of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1992; 19:38.
27. P. H. Wiernik et al. Advanced Hodgkin lymphoma therapy, *Leukemia & Lymphoma*, October 2009; 50(10): 1632–1641.
28. Santoro A, Viviani S, Villarreal CJ, et al. Salvage chemotherapy in Hodgkin's disease irradiation failures: superiority of doxorubicin-containing regimens over MOPP. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:343.
29. Sarabia L y Manuce MJ. Nuevos valores para el espermiograma OMS 2010, *Rev. Med Chile* 2011; 139: 548-549.
30. Haines G, Hendry J, Daniel C, et al. Increased levels of comet-detected spermatozoa DNA damage following in vivo isotopic or X irradiation of spermatogonia. *Mutat Res* 2001; 98(7):3952-7.
31. Rousseaux S, Sele B, Cozzi J, et al. Immediate rearrangements of human sperm chromosomes following in vivo irradiation. *Hum Reprod* 1993; 8(6): 903-7.
32. Brusamolino E, Lazzarino M, Orlandi E, et al. Early-stage Hodgkin's disease: long-term results with radiotherapy alone or combined radiotherapy and chemotherapy. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 2:101.
33. S. E. Richardson and C. McNamara, Review Article The Management of Classical Hodgkin's Lymphoma: Past, Present, and Future, *Adv in Hematol*, 2011; doi:10.1155/2011/258797.
34. Tempes H, Ko E, Robaire B., Sperm aneuploidy frecuencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum Rep* 2008; 23:251-258.
35. Salas C, Niembro A, Lozano V, Gallardo E, Molina B, Sánchez S, Ramos S, Carnevale A, Pérez-Vera P, Rivera Luna R, Frias S. Persistent genomic instability in peripheral blood lymphocytes from Hodgkin lymphoma survivors. *Environ Mol Mutagen*. 2012 May;53(4):271-80.
36. Sánchez S. 2006. Detección de aneuploidías en espermatozoides de pacientes con enfermedad de Hodgkin tratados con quimioterapia. Tesis de Maestría en Ciencias Biológicas, UNAM.
37. Valagussa P, Santoro A, Fossati-Bellani F, et al. Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4:830.
38. Kaldor JM, Day NE, Bell J, et al. Lung cancer following Hodgkin's disease: a case-control study. *Int J Cancer* 1992; 52:677.

39. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Allerton R, et al. Lung cancer after Hodgkin's disease: a nested case-control study of the relation to treatment. *J Clin Oncol* 2001; 19:1610.
40. Sieniawski M, Reineke t, Josting A, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's Lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol* 2008; 19:1795-1801.
41. 38 Kenney L, Nicholson H, Brasseux C, et al. Birth defects in offspring of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. A Childrens Cancer Group/National Institutes of Health Report. *Cancer* 1996; 78:169-176.
42. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:182.
43. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LA, Melbert DL, O`Leary M, Smith FO, Reaman GH. *J Clin Oncol*, 2010; 28(15):265.
44. Frias S. Van Hummelen P, Meistrich M et al. NOVP chemotherapy for Hodgkin's disease transiently induces sperm aneuploidies associated with major clinical aneuploidy syndromes involving chromosomes X, Y, 18 y 21. *Cancer Res* 2003; 63:44-51.
45. Viviani S, Santoro A, Ragni G. et al. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J CanClin Oncol* 1985; 21:601-605.
46. Schrader M, Heicappel R, Muller M, Straub B, et al Impact of the chemotherapy on male fertility. *Onkologie* 2001; 24(4):326-30.
47. Naysmith T, Blake D, Harvey V, et al. Do men undergoing sterilizing cancer treatments have a fertile future? *Hum Reprod* 1998; 13(11):3250-5.
48. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Epidemiology, pathologic features and diagnosis of classical Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin*. 2014; 64(1):9.
49. Robbins W, Meistrich M, Moore D, et al. Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. *Nat Genet* 1997; 16(1):74.
50. Green D, Whitton JA, Stovall M. Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:716-721.
51. Meistrich M, Byrne J. Genetic disease in offspring of long term survivors of childhood and adolescent cancer treated with potentially mutagenic therapies. *Am J Hum Genet* 2002; 70:1069-1071.

52. K. Aisner P. Ginsberg, New Advances in Fertility Preservation for Pediatric Cancer Patients, *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23(1): 9–13.
53. Yavetz H, Sex chromosome aneuploidy in sperm cells obtained from Hodgkin's lymphoma patients before therapy. *Fertility and Sterility.* 2001; 75:828-829.
54. C. E. Kiserud, A. Fosså, T. Bjørro, H. Holte, M. Cvancarova and S. D. Fosså, Gonadal hormones after chemotherapy with or without radiotherapy in male lymphoma survivors, *Jour of Clin Oncol*, 2008, ASCO Annual Meeting Proceeding, Vol 26, No 15S, 2008;8594.
55. Thomas C, Cans Christine C, Pelletier R, et al. No long term increase in Sperm Aneuploidy Rates after anticancer therapy: Sperm Fluorescence In situ Hybridization Analysis in 26 Patients Treated for testicular Cancer or Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6535-6543.
56. MAE van der Kaaij et al, Fertility after chemotherapy for Hodgkin lymphoma, *Hematol Oncol* 2010; 28: 168–179.
57. Hibi H, Ohori T, Yamada Y, Honda N, Hashiba Y, Asada Y. Testicular sperm extraction and ICSI in patients with post- chemotherapy non-obstructive azoospermia. *Arch Androl* 2007; 53: 63–65.
58. Meacham RB. Testicular sperm retrieval in the management of chemotherapy induced azoospermia. *J Androl* 2003; 24: 807.
59. Magelssen H, Haugen TB, von D V, Melve KK, Sandstad B, Fossa SD. Twenty years' experience with semen cryopreservation in testicular cancer patients: who needs it? *Eur Urol* 2005; 48: 779–785.
60. Viviani S, Santoro A, Ragni G, et al. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21:601.
61. Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1990; 322:7.
62. Byrne J, Rasmussen S, Steinhorn S. Et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet* 1998; 62:45-52.
63. Blatt J. Pregnancy outcome in long term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33:29-33.
64. Björndahl et al. 'How to count sperm properly': checklist for acceptability of studies based on human semen analysis. *Human Reproduction*, 2016; Vol.31, No.2 p. 227 – 232.

65. Tal R, Botchan A, Hauser R. et al. Follow up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Human Reprod* 2000; 15(9): 1985-8.

10. ANEXOS

ANEXO 1. Cuestionario de evolución clínica y reproductiva.

“DETERMINACIÓN DEL EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA EN LA CONDICIÓN CLÍNICA Y SALUD REPRODUCTIVA DE LOS PACIENTES SOBREVIVIENTES A LINFOMA DE HODGKIN TRATADOS CON MOPP o ABVD”

Cuestionario

A. Datos obtenidos de expediente clínico

1. Edad al diagnóstico y al tratamiento
2. Edad actual
3. Tipo de quimioterapia
4. ¿Cuándo fue el último ciclo de QT y cuantos ciclos fueron en total?
5. ¿Ha presentado recaídas?
6. ¿Ha presentado segundas neoplasias?
7. ¿Tiene familiares directos con algún tipo de cáncer?, ¿Linfoma?
8. ¿Cada cuánto tiene seguimientos médicos?
9. ¿Número de estudios realizados a la fecha? (TAC, PET-CT, RX tórax)
10. ¿Últimos laboratorios? (BH)
11. ¿Se tiene muestra de semen actual?
12. ¿Estado clínico actual?
13. ¿Tiene descendencia?
14. ¿Ha tenido abortos?
15. ¿Ha tenido hijos con malformaciones?

B. Interrogatorio directo

16. ¿Cómo se siente?
17. ¿Tiene hijos?
 - a. ¿cuántos?
 - b. ¿abortos espontáneos, inseminación artificial, FIV?

ANEXO 2. Carta de consentimiento para participar en el estudio inicial y extensión a éste:



Instituto Nacional de Pediatría

**“Búsqueda de daño cromosómico estructural en espermatozoides de pacientes con linfoma de Hodgkin que fueron tratados con MOPP y ABVD, por medio de FISH multicolor: ensayo AM8”
Protocolo INP003/2013**

Usted, está invitado a participar en el estudio de búsqueda de daño cromosómico estructural en espermatozoides de pacientes con linfoma de Hodgkin que fueron tratados con MOPP y ABVD, por medio de FISH multicolor: ensayo AM8. Este estudio permitirá obtener conocimiento sobre los efectos que tiene la exposición a medicamentos para tratar el cáncer. Su aceptación se considera voluntaria y no modificará el tratamiento que el paciente recibe. Usted, puede desistir de participar o continuar en el estudio en el momento que lo desee y esto no afectará de ninguna manera su relación con el hospital o el grupo médico.

La decisión de participar implica que usted tenga un conocimiento completo de los riesgos y beneficios, los cuales se detallan en esta carta. Cualquier duda adicional puede ser aclarada por la M. en C. Bertha Molina, investigadora responsable del proyecto en el Laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional de Pediatría, Tel. 10840900 ext. 1436.

PROCEDIMIENTOS A REALIZARSE

Se solicitará muestra de semen, la cual la obtendrá el propio paciente.

EFFECTOS INDESEABLES Y RIESGOS

La muestra se utilizara exclusivamente para propósitos de investigación; la muestra de semen no será usada para fertilizar ningún óvulo humano.

BENEFICIOS PARA LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

La identificación de alteraciones en los espermatozoides tanto en lo referente a procesos celulares como a daño en el material hereditario, contribuirán al conocimiento sobre las consecuencias adversas que pudiera tener el tratamiento anticáncer en pacientes con Enfermedad de Hodgkin.

OTRAS CONSIDERACIONES

Este estudio no representará ningún costo adicional para el paciente o su familia y todos los expedientes y resultados serán mantenidos con carácter estrictamente confidencial.

Acepto participar en el estudio y recibo copia de este documento.

Nombre

Firma

Nombre y firma de Testigo

Firma de Testigo

Fecha, nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

_____ -

ANEXO 3. Cuestionario de Tamizaje inicial

Fecha

Nombre del Paciente

1. Edad _____
día/mes/año

2. Ha tenido Fiebre de más de 38°C en los últimos 6 meses?

Si _____ No _____

3. Que enfermedades ha tenido en los últimos 3 meses _____

4. Tiene vasectomía? Si _____ No _____

5. Ha padecido o se le ha practicado:

a) Testículos no descendidos? Si _____ No _____

b) Varicocele (venas varicosas en escroto)? Si _____ No _____

c) Otra enfermedad urinaria o genital? Si _____ No _____

Especifique _____

d) Alguna enfermedad endócrina u hormonal? Si _____ No _____

Especifique _____

e) Cáncer Si _____ No _____

Especifique:

Tipo _____

Quimioterapia _____

Radioterapia _____

6. Se ha tomado radiografías, o practicado algún examen que involucre radiación en los 3 últimos meses? Si _____ No _____

7. Se ha practicado un examen de semen antes? Si _____ No _____

Especifique la razón _____

8. Tiene algún problema de fertilidad? Si _____ No _____
Si es afirmativo, especifique _____

9. Se le ha hecho una transfusión sanguínea en los últimos 3 meses?
Si _____ No _____
Especifique la razón _____

DE ACUERDO AL CUESTIONARIO DE TAMIZAJE:

Pregunta

1. Menor de 18 años, no se incluye
2. Si es positiva, esperar tres meses para tomar muestras
3. Si ha tenido enfermedades virales y/o de transmisión sexual en los últimos tres meses, esperar para tomar muestras. En caso de SIDA, se excluye
4. Afirmativo, se excluye
5. Afirmativo, se excluye. (excepción de los pacientes con EH, pero un EH con cáncer secundario se excluye también)
6. Afirmativo, esperar para tomar muestras
7. 8. Si se sospecha alguna enfermedad de origen cromosómico, se excluye
9. Afirmativo, esperar para tomar muestras.

ANEXO 4. Cuestionario principal

Por favor contesta las siguientes preguntas.

1. Fecha _____
2. Fecha de nacimiento _____
3. Peso del paciente _____, _____ kgs.
4. Talla del paciente _____, _____ mts.
5. Edo. Civil

- soltero
- casado
- unión libre
- separado
- divorciado
- viudo

6. Has estado en contacto con algún agente químico o radioactivo en los últimos 3 meses.

- no
- si

Con cuáles agentes has tenido contacto _____

7. Fumas regularmente?

- no
- si

8. Anota el número promedio de cigarrros por día, fumados durante los últimos 5 años;

9. Tomas bebidas alcohólicas regularmente

- no
- si

Qué cantidad promedio por semana en los últimos 5 años _____

1 vaso de vino = 110 ml.

1 vaso de cerveza = 330 ml.

1 vaso de licor = 35 ml.

10, Tomas Drogas regularmente?

- no
- si

Qué tipo de drogas y con qué frecuencia
11. Tomas bebidas que contienen cafeína

- no
- si

12. Aparte de enfermedad de Hodgkin ¿qué enfermedades has padecido?

	No	Si	
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Transtornos de la tiroides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hepatitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Convulsiones/epilepsia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Has tomado algún medicamento durante los tres últimos meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Menciona que medicamentos días	Porqué	razón lo tomaste	Cuántos
1. _____	_____	_____	
2. _____	_____	_____	
3. _____	_____	_____	
4. _____	_____	_____	

13. ¿En los últimos tres meses se te ha practicado algún examen radiológico?

- no
- si

¿Qué tipo de examen? _____

14. ¿Algún familiar tuyo (o de tus padres) nació con algún defecto, o enfermedad hereditaria?

- no
- si

¿Cuál (anótalo)?

15. Has presentado alguna (s) de las siguientes enfermedades?

Testículos sin descender al nacimiento.

Varicocele.

si no

Fimosis.

si no

Infección de vías urinarias.

si no

Enfermedades de transmisión sexual.

si no

si no

si no

Paperas.

si no

Quando presentaste papera ¿presentaste inflamación dolorosa de los testículos.

si no

si no

Secreción anormal por el pene?.

si no

Sensación de ardor al orinar?

Dolor severo o hinchazón de los testículos que requirió tratamiento médico?

16. Has tratado por más de 12 meses de concebir un hijo.

No

si, en los últimos 12 meses.

si, antes de los últimos 12 meses.

Quando? 19____.

17. Durante los últimos tres meses, cuántas veces en promedio has eyaculado?

_____ veces por mes.

18. Anota la cantidad promedio de bebidas con cafeína que has consumido por semana en los últimos 5 años _____ 1 taza de café = 6 oz.

19. Has presentado fiebre de 38°C o mayor durante los últimos 3 meses

- no
- si

Hace cuánto tiempo presentaste fiebre _____ días

20. Durante los últimos tres meses cuántas horas a la semana en promedio utilizaste moto o bicicleta _____ horas/semana.

21. Durante los últimos tres meses cuántas horas al día en promedio manejaste un vehículo de motor _____ horas/día.

22. Qué tipo de ropa interior utilizaste en los últimos 3 meses:

- boxer.
- Pants
- Ninguna
- Otra (especificar).

23. Durante los últimos 3 meses has usado sauna o baños de tina

- no
- si

Cuántas veces al mes? _____ veces al mes.

Cuánto has durado en promedio _____ minutos.

ANEXO 5. Para ser llenado por el médico.

Favor de llenar los siguientes datos de acuerdo al expediente del paciente.

Institución:

Expediente #:

Fecha de Nacimiento:

Edad al Diagnóstico:

Enfermedad de Hodgkin estadio:

Tipo Celular:

Fecha de Inicio de Quimioterapia:

Tipo de Quimioterapia (incluir los ciclos y las dosis aplicadas de cada mezcla):

(De ser necesario incluir hojas extra o fotocopia del expediente)

Fecha de Inicio de Radioterapia:

Dosis Aplicada y Zona de Aplicación:

Fecha de término de quimioterapia:

Observaciones:

Médico Tratante (Nombre y Firma):

ANEXO 6. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión

Pacientes con LH que recibieron tratamiento con MOPP, ABVD o combinado:

1. De 18 años o mayores.
2. Que aceptaron participar voluntariamente y firmaron carta de consentimiento informado (Anexo 2).
3. Se incluyeron pacientes que fueron diagnosticados con LH de acuerdo con los criterios médicos y de laboratorio pertinentes.
4. Se incluyeron todos los pacientes con LH que tenían al menos cinco años de haber recibido el tratamiento MOPP y/o ABVD.
5. De los que se pudo obtener la información adecuada de los cuestionarios de tamizaje y general. (Anexo 3)

Criterios de Exclusión

1. Pacientes que recibieron otro tipo de tratamiento antineoplásico.
2. Pacientes que perdieron el seguimiento clínico.
3. Pacientes de los que no se obtenga la información necesaria.