

# Enfermedad de Hodgkin y cáncer de mama bilateral

José Antonio González Ferreira<sup>a</sup>, Ricardo Sánchez-Escribano<sup>b</sup>, María del Mar Gordón Santiago<sup>b</sup>, Luis Errazquin Sáenz de Tejada<sup>a</sup> y Antonio Duque Amusco<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> Servicio de Oncología Radioterápica. <sup>b</sup> Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Hodgkin's disease and bilateral breast cancer

**A woman diagnosed at the age of 15 of a Hodgkin's disease, mixed cellularity, received thoracic radiotherapy. At the age of 17 was treated again with radiotherapy because of recurrence. At 30 years old, she was treated of a second recurrence with chemotherapy and radiotherapy. After seven years of complete remission, she was diagnosed a breast carcinoma, and a year later it was detected a second contralateral carcinoma, treated both of them with radical surgery and hormonotherapy. The possibility of developing long-term radiation-induced mammary neoplasms in young women previously irradiated for a Hodgkin's disease is discussed.**

*Key words:* Hodgkin's disease, breast cancer, second tumours, radiotherapy.

*Rev Oncología* 2001; 3: 48-49.

La enfermedad de Hodgkin (EH) es una de las neoplasias que presenta mejor respuesta a los tratamientos oncológicos y prolongadas supervivencias a largo plazo, permitiendo la aparición de efectos secundarios tardíos, como segundos tumores<sup>1</sup>. El desarrollo de cáncer de mama en mujeres que recibieron radioterapia (RT) a temprana edad (menos de 20-25 años) para tratar la EH ha sido ampliamente documentado en las últimas décadas. Presentamos un caso de cáncer de mama bilateral en una mujer irradiada por padecer una EH, a la vez que revisamos la literatura.

## CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 15 años, diagnosticada en 1970 de EH tipo celularidad mixta, estadio clínico IA

Correspondencia: Dr. J. A. González Ferreira.  
Servicio de Oncología Radioterápica.  
Hospital Universitario Virgen Macarena.  
Avda. Doctor Fedriani, 3.  
41071 Sevilla  
Correo electrónico: jagferreira@supercable.es  
errazqui@cica.es

Recibido el 25-5-2000.  
Aceptado para su publicación el 26-9-2000.

(supraclavicular izquierda), tratada mediante RT exclusiva sobre el campo afectado (30 Gy, 1,8 Gy/día).

A los 17 años presentó recidiva supraclavicular y axilar derechas, tratada de nuevo con RT exclusiva sobre regiones afectadas y mediastino (Mantle modificado) con el mismo esquema terapéutico anterior.

Con 25 años de edad se sospecha nueva recidiva en las localizaciones previas y se practica biopsia axilar derecha y laparotomía exploradora con esplenectomía, según técnica de Kaplan, con resultado negativo en ambos casos, continuándose con las revisiones periódicas. Con 30 años de edad se diagnostica una segunda recidiva, ahora en regiones supraclavicular y axilar izquierdas, iniciándose poliquimioterapia tipo ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina), consiguiéndose una remisión completa tras 6 ciclos. A continuación, se procede a RT de consolidación sobre región supradiafragmática (Mantle), 30 Gy, 1,8 Gy/día, teniendo en cuenta el tratamiento anteriormente realizado.

Tras 7 años en remisión completa, ya con 37 años de edad, es diagnosticada de un carcinoma ductal infiltrante en la intersección de cuadrantes superiores de la mama derecha, estadio II, recibiendo tratamiento quirúrgico (mastectomía radical modificada tipo Madden) y hormonal (tamoxifeno).

Un año después se diagnosticó un carcinoma ductal contralateral, periareolar, de estadio II, tratado mediante cirugía exclusiva (misma técnica quirúrgica).

A partir de enero de 1995 la enfermedad mamaria se reactiva de manera progresiva, primero mediante elevación del marcador Ca 15.3, sin otros signos de enfermedad activa, y posteriormente con la aparición consecutiva de metástasis cutáneas en pared torácica, metástasis óseas, desarrollo de ictiosis paraneoplásica y, finalmente, derrame pleural maligno, linfangitis carcinomatosa y metástasis cerebrales que condujeron al fallecimiento de la paciente en octubre de 1999.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La relación entre las radiaciones ionizantes y el cáncer de mama está bien documentada, tanto experimental (activación oncogénica de genes normales) como epidemiológicamente (incremento de su incidencia en pacien-

tes expuestas a irradiación por bombas atómicas, exposición ocupacional, irradiación diagnóstica repetida, irradiación terapéutica en enfermedades benignas)<sup>2,3</sup>.

Varios factores parecen influir en el aumento del riesgo relativo (RR) de padecer cáncer de mama en pacientes irradiadas por EH:

1. Tipos de tratamientos oncológicos: RT a dosis plenas (> 40 Gy) y campos extensos (irradiación nodal total o subtotal), guardando importancia la técnica utilizada (mayor RR en tratamientos previos a 1974 por descompensación de dosis a favor del campo anterior)<sup>2,4</sup>. La QT sola no parece aumentar el RR de tumores mamarios<sup>5</sup>.

2. Características personales: sexo femenino (influencia estrogénica), edad entre los 10 y los 20 años (más dudoso entre 20 y 30 años) y predisposición genética (mutaciones en los genes BRCA1, BRCA2, p53 y el gen de la ataxia-telangiectasia)<sup>2,5</sup>.

3. Esplenectomía previa, atribuyéndose a trastornos inmunológicos inciertos derivados de la misma<sup>2,6,7</sup>.

Son necesarios seguimientos superiores a los 10 años para llegar a observar un aumento estadísticamente significativo en el RR de padecer cáncer de mama en estas mujeres (tabla 1), aumentando progresivamente con la edad y siendo el riesgo acumulado estimado a los 40 años del 35%<sup>2,4,8-10</sup>.

El cáncer de mama radioinducido no parece presentar diferencias clínico-patológicas con la enfermedad primaria, siendo en general de tipo ductal, localizado en cuadrantes superoexternos (80%), unilaterales y de curso evolutivo similar a los espontáneos<sup>2,4</sup>.

El tumor mamario derecho del caso presentado parece cumplir los criterios reflejados en la literatura para ser considerado como secundario al tratamiento: irradiación a temprana edad, dosis superiores a 40 Gy sobre región axilar-mamaria derecha, esplenectomía,

período de latencia largo y diagnóstico a los 37 años. La génesis de la neoplasia contralateral resulta más incierta.

Existe un riesgo elevado de desarrollo de cáncer de mama a largo plazo entre las pacientes irradiadas por EH, más acentuado cuanto más joven es la mujer en el momento del diagnóstico y tratamiento, siendo el intervalo de edad de 12 a 16 años el de mayor riesgo.

Esta circunstancia debe ser tenida en cuenta a la hora de plantearnos la estrategia terapéutica a seguir, habiéndose propuesto distintas medidas para minimizar dicho riesgo<sup>2-5</sup>: seguimiento estrecho de las pacientes, siguiendo revisiones más precoces y frecuentes (mamografía anual a partir de los 8 ó 10 años de recibir la radioterapia, con independencia de la edad); tratamientos combinados radioquimioterápicos que permitan reducir las dosis totales a 20-25 Gy, irradiando sólo áreas afectadas (teniendo que probarse en el futuro que no afectan a la curabilidad de la enfermedad); mejoras en las protecciones del tejido mamario dentro del volumen de tratamiento; quimioprolifaxis con tamoxifeno y retinoides y supresión del hábito tabáquico.

*Palabras clave:* enfermedad de Hodgkin, cáncer de mama, segundos tumores, radioterapia.

## Bibliografía

1. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, et al. Risk of second cancer after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 76-81.
2. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 745-751.
3. Goss PE, Sierra S. Current perspectives on radiation-induced breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 338-347.
4. Tinger A, Wasserman TH, Klein EE, et al. The incidence of breast cancer following mantle field radiation therapy as a function of dose and technique. *J Rad Oncol Biol Phys* 1997; 37: 865-870.
5. De Vita Jr, VT. Late sequelae of treatment of Hodgkin's disease. *Curr Op Oncol* 1997; 9: 428-431.
6. Henry-Amar M. Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's disease. *Ann Oncol*, 1992; 3 (Supl 4): 117-128.
7. Chung TC, Bogart JA, James FA et al. Increased risk of breast cancer in splenectomized patients undergoing radiation therapy for Hodgkin's disease. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997; 37: 405-409.
8. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, et al. Second malignancies after treatment for laparotomy staged IA-IIIB Hodgkin's disease: long-term analysis of risk factors and outcome. *Blood* 1996; 87: 5.625-5.632.
9. Sankila R, Garwicz S, Olsen JH, et al. Risk of subsequent malignant neoplasms among 1641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based cohort study in the five nordic countries. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1.442-1.446.
10. Salloum E, Doria R, Schubert W, et al. Second solid tumors in patients with Hodgkin's disease cured after radiation or chemotherapy plus adjuvant low-dose radiation. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2.435-2.443.

TABLA 1. Riesgo relativo de presentar cáncer de mama e incidencia actuarial en 5 recientes estudios con pacientes tratados por enfermedad de Hodgkin

Estudio	N.º pacientes	N.º segundos tumores	N.º Ca. mama	Seguimiento (años)	RR <sup>1</sup>	RA <sup>2</sup>
Bathia* <sup>2</sup>	1.380	88	17	11,4	7,5	—
Tinger <sup>4</sup>	157	32	11	16,5	7,5	—
Mauch <sup>8</sup>	794	70	13	11	6,5	13
Sankila <sup>9</sup>	1.641	62	16	10,4	4,6	17
Salloum** <sup>10</sup>	313	35	2	13,1	—	—

<sup>1</sup> Riesgo relativo: casos observados/casos esperados; <sup>2</sup> riesgo absoluto: casos observados-casos esperados/personas-año de seguimiento × 10.000; \* trabajo realizado con población tratada en edad pediátrica; \*\* estudio cuyo objetivo se centra en señalar las ventajas de la radioterapia a dosis bajas en la prevención de neoplasias secundarias; incluye muy pocas mujeres en edades de riesgo para cáncer de mama. Estudios con seguimientos inferiores a 10 años no demuestran diferencias significativas respecto