

## RELATO DE CASO

## Reirradiação em paciente com cancro da mama tratada por linfoma de Hodgkin

*Reirradiation in a patient with breast carcinoma after Hodgkin's lymphoma*

André Filipe Pinheiro Figueiredo<sup>1</sup>, Diogo de Carvalho Miranda e Silva Delgado<sup>2</sup>, Vera Margarida de Azevedo Andrade Arnaut Mendonça<sup>3</sup>, Marília Maria Liberato Jorge Lemos<sup>4</sup>

Figueiredo AFP, Delgado DDCMS, Mendonça VMAAA, Jorge MML. Reirradiação em paciente com cancro da mama tratada por linfoma de Hodgkin / Reirradiation in a patient with breast carcinoma after Hodgkin's lymphoma. Rev Med (São Paulo). 2021 mar.-abr.;100(2):178-83.

**RESUMO:** A sobrevida longa das pacientes com linfoma de Hodgkin submetidas a quimiorradioterapia numa idade precoce tem evidenciado os efeitos tardios deste tratamento. O desenvolvimento de cancro da mama radio-induzido é um dos riscos descritos, ocorrendo quase exclusivamente após um intervalo de 10 anos do tratamento. A idade ao diagnóstico entre os 10-16 anos, a radioterapia de campo amplo e um aumento da dose prescrita são os fatores de risco estabelecidos. A cirurgia conservadora da mama com radioterapia adjuvante é exequível, mas, dada a irradiação prévia, devem ser equacionadas estratégias de redução de dose nos órgãos de risco. Apresenta-se o caso de cancro da mama secundário numa paciente submetida em jovem a quimiorradioterapia, com técnica de irradiação em manto, por linfoma de Hodgkin supradiaphragmático. Após discussão multidisciplinar e dada a vontade da paciente em preservar a mama, foi tratada com cirurgia conservadora e radioterapia adjuvante.

**Palavras-chave:** Tumores radio-induzidos; Cancro da mama; Linfoma de Hodgkin.

**ABSTRACT:** The long-term survival of the Hodgkin's lymphoma patients treated at an early age with chemoradiotherapy is raising awareness for the late effects of this treatment. Radio-induced breast cancer is one of the described risks and occurs almost exclusively after a period of 10 years. Well-established risk factors include the diagnosis in the 10-16 age group, the use of extended-field radiation therapy and an increase in radiation dose. Conservative breast surgery with adjuvant radiotherapy is feasible, but dose-reduction techniques to organs at risk should be considered, given the previous irradiation. We report a clinical case of a secondary breast cancer in a patient who underwent chemoradiotherapy, with mantle field radiation therapy, for supradiaphragmatic Hodgkin's lymphoma at youth. After multidisciplinary discussion and given the patient's willingness to preserve the breast, she was treated with conservative breast surgery and adjuvant radiotherapy.

**Keywords:** Radiation-induced malignancies; Breast cancer; Hodgkin's lymphoma.

1. Serviço de Radioterapia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4683-058X>. E-mail: [andrepinheirofigueiredo@gmail.com](mailto:andrepinheirofigueiredo@gmail.com).

2. Serviço de Radioterapia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7204-0157> E-mail: [diogo.delgado@gmail.com](mailto:diogo.delgado@gmail.com).

3. Serviço de Radioterapia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE. E-mail: [vera.arnaut@chln.min-saude.pt](mailto:vera.arnaut@chln.min-saude.pt).

4. Serviço de Radioterapia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE. E-mail: [marilia.jorge@chln.min-saude.pt](mailto:marilia.jorge@chln.min-saude.pt).

**Endereço para correspondência:** André Filipe Pinheiro Figueiredo. Serviço de Radioterapia, Hospital de Santa Maria. Av. Prof. Egas Moniz MB, 1649-028 Lisboa, Portugal. E-mail: [andrepinheirofigueiredo@gmail.com](mailto:andrepinheirofigueiredo@gmail.com).

## INTRODUÇÃO

A radioterapia está presente em 40% de todas as estratégias terapêuticas curativas em oncologia<sup>1</sup>. No tratamento do linfoma de Hodgkin, em associação com a quimioterapia, conduz a uma sobrevivência global e relativa aos 5 anos de 89,6% e 94,3%, respetivamente<sup>2</sup>. Dada a maior incidência do linfoma de Hodgkin na faixa etária dos 20-40 anos, os efeitos tardios do tratamento suscitam especial preocupação<sup>3,4</sup>. Quando em localização supradiaphragmática, o campo de irradiação inclui órgãos de risco como o coração, esófago, pulmões e tireoide e, em particular no caso de pacientes do sexo feminino, as glândulas mamárias. Os riscos incluem doença cardiovascular, endocrinopatias e o desenvolvimento de tumores secundários<sup>5</sup>. O cancro da mama nas pacientes tratadas em jovem ( $\leq 30$  anos) é o que assume maior dimensão<sup>4</sup>, com um risco de morte por esta patologia duas vezes superior às pacientes com cancro da mama espontâneo<sup>5</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 47 anos, sexo feminino, com antecedentes de linfoma de Hodgkin esclero-nodular, estágio IIA, diagnosticado em adenopatia cervical esquerda aos 19 anos. Foi tratada com quimioterapia (4 ciclos de regime ABVD) seguida de radioterapia com técnica de manto, que incluiu a irradiação das áreas ganglionares cervicais, axilares e mediastínicas (com consequente irradiação com dose não quantificada nas glândulas

mamárias bilateralmente), em unidade de telecobalto-terapia, com a dose total de tratamento no ponto A de 35,6 Gy - [Gray: unidade de medida do Sistema Internacional de Unidades da quantidade de energia ionizante absorvida por unidade de massa] (em fracionamento de 2,5 Gy prescritos à pele por sessão).

A paciente tinha hábitos tabágicos desde os 19 anos quantificados em 21 UMA. Tinha antecedentes de 3 gravidezes (a primeira aos 29 anos) e encontrava-se em fase pré-menopausa. Fez uso de anticontraçtivos orais durante 14 anos, tendo posteriormente colocado um dispositivo intrauterino de cobre. Não tinha antecedentes familiares oncológicos, nomeadamente de cancro da mama.

Foi submetida, de forma irregular, a mamografias de rotina. Em dezembro de 2014, evidenciou-se uma lesão nos quadrantes superiores da mama esquerda. A paciente tinha queixas de sensação de “picadas” nesta mama, ocasionais. No exame físico, palpava-se uma área de “empastamento”, clinicamente suspeita de malignidade, no quadrante supero-externo. No exame axilar, palpavam-se linfonodos suspeitos de comprometimento secundário na axila homolateral. À mamografia observou-se uma área densa com aspeto espiculado no quadrante supero-externo da mama esquerda (BI-RADS V). Ao exame ecográfico, observou-se uma lesão sólida com bordos irregulares com maior diâmetro longitudinal de 18 mm (BI-RADS V) (Figura 1). Esta lesão foi submetida a biópsia por agulha grossa (*core biopsy*) guiada por ecografia. Em avaliação por ressonância magnética (RNM), a lesão media aproximadamente 20x11 mm, distando da pele 0,5 cm, do mamilo 7 cm e da parede torácica 7 cm (Figura 2). A nível axilar visualizaram-se três adenopatias, de dimensões variáveis entre os 17 e 20 mm. Foi feita a colocação de clip intra-tumoral.

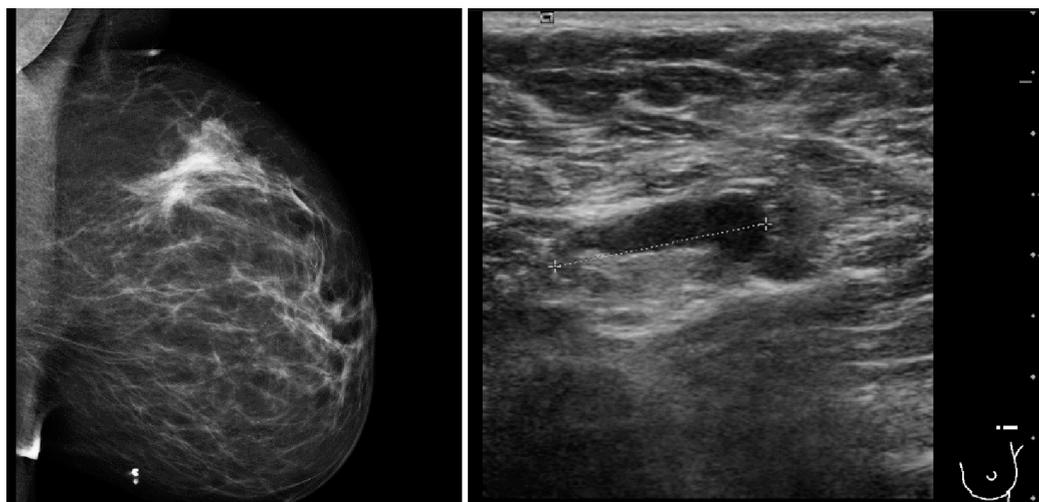
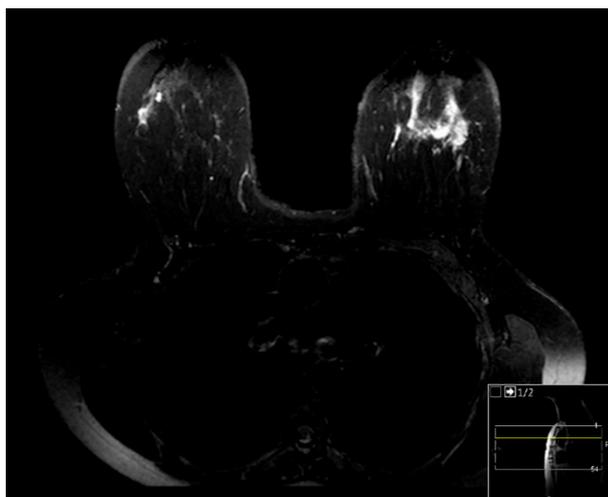


Figura 1: Estudo com mamografia (à esquerda) e ecografia mamária (à direita) ao diagnóstico

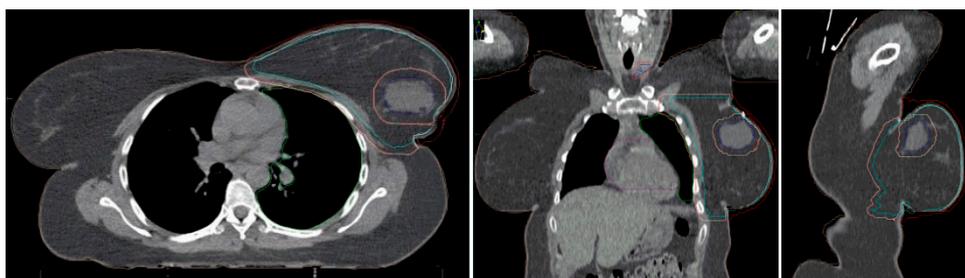


**Figura 2:** Estudo com RM mamária ao diagnóstico, com a técnica de supressão da gordura SPAIR

A biópsia revelou um carcinoma invasivo NST (*of no special type*) de grau 2 de malignidade histológica em cerca de 80% da amostra, com receptores de estrogênio com marcação de intensidade moderada em 80% das células tumorais e de progesterona com marcação de intensidade forte em 90%, *status* HER2 negativo (1+) por imunohistoquímica, com um índice proliferativo (Ki-67) de 85% e expressão de p53 negativa, classificando-se como um perfil molecular luminal B. A citologia aspirativa de uma das adenopatias revelou a presença de metástase compatível com carcinoma da mama.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax e a ecografia abdominal não revelaram sinais suspeitos de secundarização.

O estágio clínico foi definido como IIB (cT1c cN1 cM0).



**Figura 3:** Delimitação dos volumes alvo e órgãos de risco, com visualização em cortes axial, coronal e sagital (da esquerda para a direita, respetivamente)

A paciente apresentou radiodermite grau 2 no sulco inframamário, região axilar e supraclavicular, resolvida com anti-inflamatórios não esteroides orais e aplicação de penso Mepilex® Lite.

Cumpriu hormonoterapia com tamoxifeno durante dois anos, seguido de letrozole, após a menopausa, que mantém desde então com boa tolerância.

Um ano e seis meses após o término da radioterapia, a paciente complicou com trombose venosa profunda do membro superior esquerdo. Iniciou anticoagulação com

A discussão da terapêutica ocorreu em reunião multidisciplinar e teve em consideração a vontade da paciente em preservar a mama. Para além disso, considerou-se que mesmo após mastectomia provavelmente a paciente beneficiava de radioterapia (em particular sobre as áreas ganglionares axilares, tendo em conta a presença de metástases ganglionares) pelo que esta cirurgia não eliminava a reirradiação posterior. Realçou-se também que a reconstrução mamária após mastectomia numa paciente previamente irradiada é particularmente preocupante, com elevadas taxas de complicações pós-operatórias. A paciente também não apresentava qualquer sinal de toxicidade cutânea da irradiação prévia o que apoiava uma estratégia conservadora. A paciente foi alertada para os riscos e benefícios da reirradiação, incluindo a possível má cosmética resultante, e em conjunto decidiu-se por uma estratégia conservadora.

Iniciou-se quimioterapia neoadjuvante com 4 ciclos *dose dense* de doxorrubicina e ciclofosfamida (esquema AC) seguido de 12 ciclos de paclitaxel, com boa tolerância global. Após seis semanas, foi submetida a tumorectomia da mama esquerda com esvaziamento axilar homolateral. O estudo anatomo-patológico da peça operatória revelou um carcinoma invasivo residual com 9 mm de maior diâmetro, com margem mais próxima de 1 mm (superior e posterior). Dos 12 gânglios linfáticos removidos, 1 apresentava micrometástase. O estadiamento patológico foi ypT1bN1mi.

Após oito semanas, iniciou radioterapia externa conformacional 3D sobre a mama esquerda e áreas ganglionares de risco com a dose de 50 Gy, seguida de *boost* de dose no leito tumoral, completando a dose prescrita de 66 Gy, em fracionamento de 2 Gy por sessão (Figura 3).

heparina de baixo peso molecular (HBPM), com melhoria clínica.

À data da última consulta de seguimento, dois anos e seis meses após a radioterapia, a paciente apresentava-se assintomática e na avaliação por RNM não apresentava imagens suspeitas. Ao exame físico observou-se uma área de telangiectasias e a presença de edema e fibrose da mama esquerda. Mantinha edema do membro superior homolateral, mas com mobilidade articular mantida (Figura 4).



**Figura 4:** Registos fotográficos da paciente em seguimento, observando-se edema e fibrose da mama esquerda e membro superior homolateral (à esquerda) e região axilar esquerda com telangiectasias (à direita)

## DISCUSSÃO

A atualização do *Late Effects Study Group* no linfoma de Hodgkin evidenciou que o aumento do risco relativo de cancro da mama, nas pacientes que em jovens ( $\leq 30$  anos) foram submetidas a radioterapia, ocorre após 10 anos, com um tempo mediano de 18,1 anos. A idade ao diagnóstico é um dos principais fatores de risco, particularmente o intervalo entre os 10-16 anos, dada a maior radiosensibilidade das células da glândula mamária na época da puberdade<sup>4</sup>.

O papel da quimioterapia na carcinogênese destes tumores é controverso. Se, por um lado, o risco de tumores secundários também aumenta nas pacientes submetidas a quimioterapia isolada<sup>6</sup>, nos estudos de quimiorradioterapia versus radioterapia isolada, a terapêutica combinada parece conferir uma diminuição deste risco<sup>7</sup>. A explicação deve-se à indução de uma menopausa prematura pelo uso de agentes alquilantes que reduz o risco de desenvolvimento de tumores hormono-dependentes<sup>8</sup>.

Em 2016, Conway et al.<sup>9</sup> demonstraram que a dimensão do campo de irradiação é um fator de risco significativo. Neste estudo, a técnica de irradiação em manto aumentou o risco de cancro da mama secundário em 2.9 ( $p=0.004$ ) e 3.3 ( $p=0.01$ ) relativamente às pacientes submetidas apenas a quimioterapia e a um campo menor de irradiação, respetivamente<sup>9</sup>.

No passado, como é exemplo o caso apresentado, as pacientes eram submetidas a radioterapia com técnica de manto clássico, que inclui áreas ganglionares cervicais, axilares e mediastínicas. Tornou-se posteriormente padrão um campo de irradiação menor que incluía apenas as áreas ganglionares com doença documentada - radioterapia de campo envolvido. Na última década, com o recurso à tomografia por emissão de positrões por tomografia computadorizada (PET-TC), iniciou-se a irradiação restrita aos gânglios linfáticos envolvidos. A fusão das imagens de PET-TC com a TC de planeamento de radioterapia está no entanto comprometida, uma vez que são obtidas habitualmente com posicionamentos diferentes. Tem ganho assim popularidade uma adaptação desta técnica, que inclui o local dos gânglios inicialmente envolvidos, mas não toda a região ganglionar - radioterapia de local envolvido<sup>10</sup>.

A unidade de telecobalto-terapia em que a nossa

paciente foi submetida ao tratamento está atualmente ultrapassada e o uso da radioterapia conformacional 3D com um acelerador linear é o padrão<sup>10</sup>. Nieder et al.<sup>11</sup> publicaram uma comparação de estudos dosimétricos entre a técnica com dois campos opostos antero-posterior e pósterio-anterior, com quatro campos com conformacional 3D e com sete campos com intensidade modulada. A cobertura do volume alvo foi semelhante entre as diferentes técnicas, mas o uso da intensidade modulada permitiu uma poupança maior do coração e uma diminuição das doses altas no parênquima mamário e pulmões. Por um lado, esta poupança pode contribuir para a diminuição da toxicidade cardiovascular tardia, no entanto é mais discutível o benefício no parênquima mamário e pulmões, sujeitos a um maior volume de doses baixas de radiação, provavelmente carcinogêneas. A idade, a presença de comorbilidades cardíacas, o uso de quimioterapia cardiotoxicidade, a anatomia individual da paciente e a história familiar oncológica, devem assim ser fatores a considerar na decisão da técnica de radioterapia mais adequada<sup>11</sup>.

Krul et al.<sup>12</sup> descreveram um aumento linear do risco com o aumento da dose com um *odds ratio* ajustado de 6,1% por Gray. No caso descrito, a dose total recebida  $> 30$  Gy foi provavelmente um fator de maior risco.

Alm El-Din et al.<sup>13</sup> evidenciaram a maior ocorrência de tumores bilaterais, no entanto de iguais características patológicas relativamente aos tumores espontâneos. Pelo contrário, Horst et al.<sup>14</sup> concluíram que estes cancros da mama secundários são habitualmente mais agressivos, frequentemente triplos-negativos (recetores de estrogénio, progesterona e *status* HER2 negativos).

A carcinogênese da radiação na indução de tumores secundários relaciona-se com o dano provocado no DNA e provavelmente com defeitos na reparação do DNA presentes em polimorfismos genéticos de alguns pacientes. Por exemplo, Best et al.<sup>15</sup> identificaram duas variantes no cromossoma 6q21 que induzem uma menor expressão de PRDM1 que regula negativamente genes proliferativos como o MYC. A presença deste polimorfismo implicou um aumento do risco de tumores secundários em crianças submetidas a radiação, mas não em adultos, o que apoia a hipótese de suscetibilidades genéticas que são particularmente relevantes em idades mais jovens<sup>15</sup>. Pelo contrário, mutações nos genes supressores tumorais

TP53, BRCA1 e BRCA2 não são particularmente mais frequentes nos sobreviventes de linfoma de Hodgkin com tumores secundários<sup>16</sup>.

O seguimento no caso apresentado não esteve de acordo com as recomendações atuais. Todas as pacientes com  $\leq 40$  anos na altura da irradiação torácica e/ou axilar, devem cumprir, com início 8 a 10 anos após o tratamento ou aos 40 anos (o que ocorrer primeiro), mamografias anuais. As pacientes com  $\leq 30$  anos devem cumprir RNM mamária anual<sup>3,10</sup>. O uso das duas técnicas imagiológicas melhora a sensibilidade no diagnóstico de menos de 70% se isoladamente, para 95 % em conjunto<sup>17</sup>.

Foi descrito por Watson et al.<sup>18</sup> que a tolerância da quimioterapia no tratamento do cancro da mama das pacientes já submetidas a quimiorradioterapia por linfoma de Hodgkin parece ser semelhante às pacientes sem tratamentos oncológicos prévios, pelo que o protocolo de quimioterapia proposto poderá ser o convencional. No caso apresentado, a paciente apresentou boa tolerância à quimioterapia.

Tendo em consideração a irradiação prévia da região torácica e axilar, nestas pacientes opta-se frequentemente pela mastectomia radical de forma a evitar a reirradiação da mesma região. No entanto, mesmo após mastectomia radical a paciente pode beneficiar de radioterapia adjuvante sobre a parede torácica e áreas ganglionares para aumento de controlo loco-regional da doença. Para além disso, nas pacientes que pretendem reconstrução mamária, esta poderá ser particularmente problemática tendo em conta a taxa de complicações pós-operatórias descritas em até 69% destas pacientes<sup>19</sup>.

Haberer et al.<sup>20</sup> analisaram um grupo significativo de casos tratados com cirurgia conservadora e concluíram que esta estratégia é possível, sem diminuição do controlo da doença, e deve ser equacionada nas pacientes que desejem conservar a mama, como é exemplo a nossa paciente. Os autores recomendaram no entanto estratégias

de poupança dos órgãos de risco, destacando o recurso a um posicionamento não convencional, em decúbito lateral ou ventral, técnicas de inspiração forçada ou à sincronização da respiração com a irradiação (radioterapia 4D). Existem também resultados promissores com o uso de radioterapia parcial da mama com técnica intraoperatória em mulheres já submetidas previamente a radioterapia<sup>21-22</sup>. Contudo, a viabilidade dos posicionamentos e técnicas especiais acima descritos têm de ser avaliados caso a caso, uma vez que podem existir limitações anatómicas ou de *compliance* da paciente.

Wolden et al.<sup>23</sup> num estudo de 71 sobreviventes de linfoma de Hodgkin tratadas por cancro da mama secundário, maioritariamente com mastectomia, reportou um prognóstico semelhante à população em geral, com taxas de sobrevivência aos 10 anos de 88% para o estágio I. Neste estudo, apenas dois pacientes foram tratadas com uma estratégia conservadora, uma das quais desenvolveu necrose dos tecidos moles na mama, resultante da reirradiação.

## CONCLUSÕES

A quimiorradioterapia é o tratamento padrão dos pacientes com linfoma de Hodgkin localizado, com benefício na sobrevivência global. Dada a maior prevalência desta patologia numa idade jovem, os efeitos tardios deste tratamento merecem especial preocupação, com vigilância individualizada. Realça-se o desenvolvimento de tumores radio-induzidos, em que o cancro da mama secundário assume maior dimensão. A idade ao diagnóstico, o campo de irradiação e a dose prescrita são fatores de risco estabelecidos. A cirurgia conservadora com consequente radioterapia adjuvante é exequível, sem comprometer o controlo local, no entanto a decisão deve ser sempre individualizada e alterações no posicionamento e uso de novas técnicas devem ser equacionadas.

**Agradecimentos:** um agradecimento à Dra. Maria Filomena de Pina, diretora do Serviço de Radioterapia do CHULN, pela disponibilidade e apoio que garante para produção científica.

**Participação dos Autores:** *André Figueiredo:* pesquisa bibliográfica, escrita do caso clínico, discussão e conclusões; *Diogo Delgado:* pesquisa bibliográfica e escrita da introdução; *Vera Mendonça:* colaboração na análise crítica do caso clínico para a discussão; *Marília Jorge:* colaboração na análise crítica do caso clínico para a discussão

## REFERÊNCIAS

1. Radiotherapy: developing a world class service for England. Report to Ministers from National Radiotherapy Advisory Group; 2007.
2. Olszewski AJ, Shrestha R, Castillo JJ. Treatment selection and outcomes in early-stage classical Hodgkin lymphoma: analysis of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):625-33. doi: 10.1200/JCO.2014.58.7543.
3. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):19-29.. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080>.
4. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(23):4386-94. doi: 10.1200/JCO.2003.11.059.
5. Ng AK. Current Survivorship Recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Blood.* 2014;124(23):3373-9. doi: 10.1182/blood-2014-05-579193.

6. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4096-104. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8268.
7. Franklin J, Pluetschow A, Paus M, Specht L, Anselmo A-P, Aviles A, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol.* 2006;17(12):1749-60. doi: 10.1093/annonc/mdl302.
8. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, Janus CPM, Krol ADG, van der Maazen RWM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med.* 2015;373(26):2499-511. doi: 10.1056/NEJMoal505949.
9. Conway JL, Connors JM, Tyldesley S, Savage KJ, Campbell BA, Zheng YY, et al. Secondary breast cancer risk by radiation volume in women with Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;97(1):35-41. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.004.
10. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Hodgkin lymphoma, Version 3.2018 - April 16, 2018 [cited 2018 Sept 15]. Available form: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf).
11. Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molls M, et al. Comparison of three different mediastinal radiotherapy techniques in female patients: impact on heart sparing and dose to the breasts. *Radiother Oncol.* 2007;82(3):301-7. doi: 10.1016/j.radonc.2006.10.015.
12. Krul IM, van Winden AWJO, Aleman BMP, Janus CPM, van Eggermond AM, De Bruin ML, et al. Breast cancer risk after radiation therapy for Hodgkin lymphoma: influence of gonadal hormone exposure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(4):843-53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.016.
13. AlmEl-Din MA, Hughes KS, Raad RA, Goldberg SI, Aisenberg AC, Niemierko A, et al. Clinical outcome of breast cancer occurring after treatment for Hodgkin's lymphoma: case-control analysis. *Radiat Oncol.* 2009;4(1):19. doi: 10.1186/1748-717X-4-19.
14. Horst KC, Hancock SL, Ognibene G, Chen C, Advani RH, Rosenberg SA, et al. Histologic subtypes of breast cancer following radiotherapy for Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2014;25(4):848-51. doi: 10.1093/annonc/mdu017.
15. Best T, Li D, Skol AD, Kirchhoff T, Jackson SA, Yasui Y, et al. Variants at 6q21 implicate PRDM1 in the etiology of therapy-induced second malignancies after Hodgkins lymphoma. *Nature Med.* 2011;17(8):941-3. doi: 10.1038/nm.2407.
16. Nichols KE, Heath JA, Friedman D, Biegel JA, Ganguly A, Mauch P, Diller L. TP53, BRCA1, and BRCA2 tumor suppressor genes are not commonly mutated in survivors of Hodgkin's disease with second primary neoplasms. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4505-9. doi: 10.1200/JCO.2003.12.042.
17. Ng AK, Garber JE, Diller LR, Birdwell RL, Feng Y, Neuberg DS, et al. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(18):2282-8. doi: 10.1200/JCO.2012.46.5732.
18. Watson P, Peterson B, Lee C, Baxstrom K, Turcotte L, Vogel R, et al. A pilot study evaluating chemotherapy tolerability for breast cancer patients who have received prior treatment and chest radiation for Hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res Commun.* 2018;15:1-6. doi: 10.1016/j.ctarc.2018.02.001.
19. Wong RK, Morrison SD, Momeni A, Nykiel M, Lee GK. Outcomes of breast reconstruction in breast cancer patients with a history of mantle radiation for Hodgkin lymphoma. *Ann Plastic Surg.* 2014;72. doi: 10.1097/SAP.0000000000000167
20. Haberer S, Belin L, Le Scodan R, Kirova YM, Savignoni A, Stevens D, et al. Locoregional treatment for breast carcinoma after Hodgkin's lymphoma: the breast conservation option. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2). doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.013.
21. Intra M, Mattar D, Sangalli C, Rotmensz N, Viale G, Galimberti, V, et al. Local therapy for breast cancer in malignant lymphoma survivors. *Breast.* 2011;20(3):99-103. doi: 10.1016/S0960-9776(11)70304-6.
22. Blandino G, Guenzi M, Belgioia L, Bonzano E, Configliacco E, Tornari E, et al. Adjuvant intraoperative radiotherapy for selected breast cancers in previously irradiated women: evidence for excellent feasibility and favourable outcomes. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2017;22(4):277-83. doi: 10.1016/j.rpor.2017.02.009.
23. Wolden SL, Hancock SL, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS and Hoppe RT. Management of breast cancer after Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2000;18(4):765. doi: 10.1200/JCO.2000.18.4.765.

Recebido: 27.08.2019

Aceito: 08.02.2021