

IMPACTO DE LOS FACTORES PRONOSTICO EN LA SOBREVIDA DE
LOS PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN:ESTUDIO DE 327
CASOS EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

PSEUDONIMO: MACROFAGOS

NIVEL A

LIMA , JULIO DEL 2005

RESUMEN

No hay suficientes estudios en nuestro medio que evalúen la supervivencia y la influencia de diferentes factores pronósticos en la supervivencia de los pacientes con Linfoma No Hodgkin. Por este motivo se decidió realizar el presente estudio.

Se estudiaron 327 pacientes diagnosticados de Linfoma No Hodgkin en el servicio de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins entre el mes de Enero de 1997 y a Diciembre del 2000. Catorce (4.3%) pacientes no tuvieron datos del grado histológico por lo que finalmente se trabajó con 313 pacientes correspondiendo los linfomas de alto grado de malignidad a 255 (78%) pacientes y los linfomas de bajo grado constituyeron 58 (17.7%) pacientes. Nuestros criterios de inclusión fueron: ser adulto, haber iniciado la enfermedad más allá de los 18 años y tener el diagnóstico histopatológico de linfoma. Excluimos a los pacientes que tenían historia perdida y tratamiento iniciado en otra institución.

Encontramos que la mediana de edad para los linfomas de alto grado fue 65.79 años (percentil 25=54.97 y el percentil 75= 72.73), el rango de edad: 22-92 años. Cientocincuenta y seis (47.7%) fueron varones y 171 (52.3 %) fueron mujeres. El fenotipo B se encontró en 153 pacientes (73.9%) y el T se encontró en 54 pacientes(26%)

La supervivencia global para los linfomas de alto grado de malignidad fue de 31.5 meses. La supervivencia libre de eventos fue de 37.1.meses y la supervivencia libre de enfermedad fue de 36.2 meses. La tasa de respuesta completa fue de 60.4 %. La tasa de respuesta parcial fue de 12.6 % y la tasa de no respuesta fue de 27 %.

Considerando los Linfoma de Alto Grado, el Índice Pronóstico Internacional (IPI), las Categorías de Riesgo, el Estadio Clínico, el Zubrod, la presencia de sitios extraganglionares, la albúmina, la β_2 -microglobulina, el DHL, la Hemoglobina y el Fenotipo influyeron en la Supervivencia Global de la enfermedad. Para la Supervivencia Libre de Eventos y la Supervivencia Libre de Enfermedad influyeron el IPI, las Categorías de Riesgo, el Estadio clínico, el Sexo y la DHL. En cuanto a la tasa de respuesta al tratamiento, los factores que influyeron fueron: el IPI, la categoría de riesgo, el Zubrod, el Estadio Clínico y la Hemoglobina influyeron sobre la supervivencia libre de enfermedad.

El ajustar las categorías de riesgo pronóstico del IPI de 4 a 2 permitió mantener su poder predictivo del pronóstico en los pacientes con linfoma de alto grado de malignidad.

INTRODUCCION

Los síndromes linfoproliferativos son procesos neoplásicos que se originan en el tejido linfóide tanto central como periférico presentando diversas variedades morfológicas, inmunológicas, genéticas y clínicas, expresión de la variedad citológica y de la diversidad de la función inmune que corresponde a estas estructuras (1).

La actual clasificación de los síndromes linfoproliferativos corresponde a la de la Organización Mundial de la Salud WHO (2,3) que establece formas anatomoclínicas estudiadas mediante criterios morfológicos, inmunofenotípicos, genéticos y clínicos, estableciendo la célula de origen de cada uno de estos procesos.

Estos trastornos se encuentran en incremento en incidencia a nivel mundial que no sólo se atribuye a la epidemia del HIV sino también al aumento de prevalencia de linfomas en mayores de 65 años(1,2).

En la etiopatogenia de estos trastornos se incluyen como factores a productos químicos y físicos como es el caso de fenilhidantoína, herbicidas, ciertos solventes colorantes así como exposición previa a quimioterapia y radioterapia (1). Otro factor causal lo representan virus y bacterias; como el *Helicobacter pylori*, Epstein Barr virus, el retrovirus HTLV 1/2, el herpesvirus-8, el HIV que actuaría como agente permisivo y recientemente el virus simiano SV-40 (4,5,6,8,9).

La clasificación WHO establece los criterios para cada una de las formas anatomoclínicas y considera el grado para los Linfomas No Hodgkin (LNH). El grado es un concepto citológico e histopatológico relacionado con el tamaño nuclear, la densidad de la cromatina nuclear y la fracción de proliferación. Esta característica permite distinguir dos subtipos; en primer lugar los linfomas de bajo grado con un curso clínico indolente, frecuente infiltración de la médula ósea y la mayoría de los pacientes se presentan en estadios avanzados; y los LNH de Alto Grado que aparecen en estadios más localizados y tienen mejores posibilidades de curación.

La WHO agrupa los síndromes linfoproliferativos como LNH de células B, LNH de células T/NK y Linfoma de Hodgkin (2,3).

Los linfomas B representan el 85% de los casos de LNH y los linfomas T el 15% (1,2). La clasificación de la WHO distingue más de 30 entidades diferentes. En el Perú se han descrito los Linfomas T del adulto inducidos por el HTLV 1/2 y el Linfoma Nasal (8,9)..El 25% de los linfomas se presentan inicialmente como formas extraganglionares siendo la cuarta parte del área

gastrointestinal (1,); con un predominio de los linfomas intestinales sobre los gástricos, siendo esto reportado por un estudio nacional (10).

Muchos factores pronóstico se han establecido como la edad, Status performance, estadio de enfermedad, sitios extraganglionares, síntomas B (11,12) Marcadores biológicos séricos también pueden predecir el curso de la enfermedad como la albúmina ,la Beta2microglobulina (B2M), la Deshidrogenasa Láctica (DHL) (11) además de marcadores biológicos inmunológicos y genéticos (13).

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) es un score desarrollado por 16 instituciones procedentes de USA, Europa y Canada como un modelo de factor pronóstico para LNH de alto grado de malignidad que incluye cinco variables que incluyen la edad , status performance, sitios extraganglionares, DHL y estadio de la enfermedad (11,12). Estos cinco factores permiten establecer el riesgo en cuatro categorías .Este índice aparece como una guía muy útil par el tratamiento individualizado y permitiría identificar a un subgrupo de pacientes en quienes la terapia inicial intensificada podría estar garantizada.

El tratamiento del LNH se subdivide dependiendo el grado, así: para el alto grado de malignidad la primera línea standard resulta el esquema CHOP, regimen quimioterápico que involucra cuatro drogas(ciclofosfamida, doxorubicina , vincristina y dexametasona)(1) aunque recientes estudios plantean que la asociación del CHOP con el anticuerpo monoclonal AntiCD20 podría ser superior (14).

El presente trabajo de investigación pretende definir si existe asociación entre diferentes factores clínicos y laboratoriales al debut de la enfermedad con la respuesta a la primera línea de tratamiento y sobrevida para los LNH de Alto Grado de malignidad.

JUSTIFICACION

Teniendo en consideración que no existen estudios nacionales acerca de la influencia de factores clínicos y laboratoriales sobre la sobrevida y la respuesta a la primera línea de tratamiento en los LNH de Alto Grado de malignidad sumado a la importancia de identificar factores pronóstico que permitan la selección de pacientes de alto riesgo para acceder estrategias de alto costo para la institución como son la intensificación de dosis (transplante de médula ósea) y anticuerpos monoclonales (anti CD20); en un país con una amplia gama de subtipos de linfomas muchos de ellos inducidos por virus que empobrece el pronóstico; es que se pretende establecer dicha correlación y establecer un modelo predictivo que se ajuste a nuestra realidad.

OBJETIVOS

I. GENERALES:

Determinar la influencia de los factores pronóstico estudiados en la sobrevida de los pacientes con Linfoma No Hodgkin de nuestro hospital .

II. ESPECIFICOS:

- 1.-Determinar la tasa de sobrevida global para los linfomas de alto y los de bajo grado de malignidad.
- 2.-Determinar la tasa de sobrevida libre de eventos para los linfomas de alto grado de malignidad.
- 3.-Determinar la tasa de sobrevida libre de enfermedad para los linfomas de alto grado de malignidad.
- 4.-Determinar la tasa de respuesta completa al tratamiento de los linfomas de alto grado de malignidad.
- 5.-Determinar la tasa de respuesta parcial al tratamiento de los linfomas de alto grado de malignidad.
- 6.-Determinar la tasa de no respuesta de los linfomas de alto grado de malignidad.
- 7.-Determinar la asociación entre los factores pronósticos estudiados con la sobrevida global, la sobrevida libre de eventos, la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con linfoma de alto grado de malignidad .
- 8.-Evaluar la reducción de las categorías del Índice Pronóstico Internacional y su impacto en la sobrevida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe asociación entre los factores pronósticos estudiados con la sobrevida global, sobrevida libre de eventos y respuesta completa al tratamiento de los pacientes con Linfoma No Hodgkin?.

MATERIAL Y METODOS

AMBITO DE ESTUDIO

La presente investigación se realizó en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

Las historias clínicas seleccionadas correspondieron a pacientes portadores de del diagnóstico de Linfoma No Hodgkin a partir de 1997 hasta el año 2002.

TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo de investigación corresponde a un estudio analítico.

SUJETOS DE ESTUDIO

Se registraron 327 historias de pacientes con el diagnóstico de Linfoma No Hodgkin. Se encontró que 255 (78%) fueron LNH de alto grado de malignidad y 58(17.7%) fueron de bajo grado de malignidad. No fueron disponibles los datos de 14 pacientes (4.3%).

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

1.-Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años .
- Portador de diagnóstico histopatológico de Linfoma No Hodgkin

2.-Exclusión:

- Pacientes que procedan con un diagnóstico y tratamiento previo en otras instituciones.
- Historia clínica pérdida.

PROCEDIMIENTO

Se revisaron las historias clínicas de pacientes diagnosticados CON LINFOMA NO HODGKIN. Se procedió a registrar en una ficha los datos demográficos, datos clínicos, laboratoriales y terapéuticos de los pacientes ajustándose a la definición operacional de los factores pronósticos estudiados. Las definiciones operacionales de las variables estudiadas se muestran a continuación:

SOBREVIDA GLOBAL: Tiempo que transcurre entre la entrada al estudio o el diagnóstico hasta la muerte de cualquier causa.

SOBREVIDA LIBRE DE EVENTOS: Tiempo que transcurre desde la entrada al estudio hasta la falla del tratamiento: progresión o recaída; o muerte de cualquier causa.

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD: Tiempo que transcurre desde la primera evaluación que documenta la respuesta completa, usualmente dentro de dos meses después de completar la terapia hasta la fecha de la recaída de la enfermedad.

RESPUESTA COMPLETA: Toda la evidencia clínica y radiográfica de la enfermedad debe de haber desaparecido. Todos los síntomas relacionados a la enfermedad presentes antes de la terapia deben de estar ausentes y las anomalías bioquímicas atribuibles al LNH tales como: Lactato deshidrogenasa, B2 microglobulina deben de haberse normalizado. Los ganglios y masas nodales deben de haber regresionado a un tamaño normal \leq de 1.5 cm en su diámetro transversal máximo en los ganglios que tuvieron antes del tratamiento >1.5 cm. Para los que tuvieron pretratamiento entre 1.1 y 1.5 cm debían regresar a ≤ 1 cm.

RESPUESTA PARCIAL: Mayor o igual a una disminución del 50% en la suma de los productos de los diámetros de los ganglios más grandes. No incremento en tamaño de otros ganglios, hígado, o bazo. Regresión de los ganglios esplénicos y hepáticos en al menos el 50% de la suma del producto de los diámetros mayores de los ganglios esplénicos o hepáticos. No nuevos sitios de enfermedad.

NO RESPUESTA: no obtener respuesta completa o respuesta parcial.

EDAD: medida en años. Para el estudio la asociación con las sobrevidas se dividió en 2 grupos: mayores y menores de 60.

SEXO: Masculino o femenino

LUGAR DE NACIMIENTO: Se determinaron 4 zonas: norte, sur, centro y Lima –Callao.

LUGAR DE PROCEDENCIA: Residencia en un lugar los últimos 40 años. Se determinaron 4 zonas: norte, sur, centro y Lima- Callao.

GRADO HISTOLOGICO: grado de diferenciación del Linfoma

FENOTIPO: patrón inmunológico de la célula linfoide. Los subtipos son células B, células T. Además hubo un grupo con fenotipo no determinado.

TUMOR PRIMARIO: origen del tumor si fue ganglionar o extraganglionar.

ALBUMINA: Valor mayor de 4 medido en mg% se consideró normal .Se clasificó en normal y bajo

LACTATO DESHIDROGENASA: Valor normal <480mg . Se clasificó como valor alto y normal.

B2 MICROGLOBULINA: Valor normal < de 2.2 mg%. Se clasificó en alto y normal.

ESTADIO CLINICO DEL LINFOMA: según los 4 estadíos de Ann Arbor

INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL:constituido por 5 variables:

Edad(<60 y más de 60 años)

Estadio Ann Arbor(I-II y III-IV)

Número de sitios extraganglionares 0-1 vs. \geq a 2

LDH (normal y alto)

Estado general (Zubrod <2 y \geq 2)

Cada factor adverso tiene un puntaje de 1 .El puntaje oscila entre 0 a 5.

CATEGORIAS PRONOSTICAS SEGÚN IPI: en 4 categorías bajo riesgo(puntaje 0-1),riesgo intermedio/bajo (2) ,riesgo intermedio alto (3) ,riesgo alto (4-5)

ESCALA DE ZUBROD: para medir el estado general. Se dividen en 5 partes:

0: activo

1: lleva a cabo trabajo de naturaleza sedentaria

2: permanece en cama o sentado menos del 50% del tiempo de vigilia

3: permanece sentado o en cama más del 50% del tiempo de vigilia

4: postrado en cama el 100%

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva para determinar la sobrevida global de los linfomas de alto y bajo grado de malignidad. Se hizo lo propio para determinar la sobrevida libre de eventos y respuesta al tratamiento para linfoma de alto grado de malignidad.

El estudio de la asociación de los factores pronóstico con la sobrevida global, la sobrevida libre de eventos y la sobrevida libre de progresión , se realizó con el análisis de sobrevida de Kaplan y Meyer. El grado de asociación entre los factores pronóstico estudiados con la sobrevida global , sobrevida libre de eventos y la sobrevida libre de enfermedad fue estudiado con un análisis multivariable: la regresión de Cox. El análisis de sobrevida de Kaplan y Meier para los cuatro categorías de riesgo pronóstico según el IPI también fueron ajustados a solo dos categorías de riesgo: bajo e intermedio bajo y alto e intermedio alto.

RESULTADOS

I. Resultados Generales

Las características generales de los Linfomas estudiados se presentan de la Tablas N°1 a la Tabla N° 6. Las características demográficas de los pacientes se presentan en el Gráfico N° 1 y en las Tablas N° 7 y la Tabla N° 8.

TABLA N° 1: Tipos de Linfomas en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (1997-2000)

<i>Tipo de Linfoma</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje Valido</i>
Linfoma No Hodgkin	327	89.3 %	90.6 %
Enfermedad de Hodgkin	34	9.3 %	9.4 %
No definidos	5	1.4 %	
Total	366	100.0 %	100.0 %

TABLA N° 2: Grado Histológico de los Linfomas No Hodgkin en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (1997-2000)

<i>Grado de Linfoma</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje Valido</i>
Alto Grado	255	78.0 %	81.5 %
Bajo Grado	58	17.7 %	18.5 %
No definidos	14	4.3 %	
Total	327	100.0 %	100.0 %

TABLA N° 3: Fenotipo de los Linfomas No Hodgkin en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (1997-2000)

Grado de Linfoma	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
Estirpe B	193	59.0 %	74.2 %
Estirpe T	67	20.5 %	25.8 %
No definidos	67	20.5 %	
Total	327	100.0 %	100.0 %

TABLA N° 4: Fenotipo por Grado Histológico de los Linfomas No Hodgkin en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (1997-2000)

Fenotipo	Alto Grado		Bajo Grado		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Estirpe B	153	73.9 %	40	75.5 %	193	74.2 %
Estirpe T	54	27.1 %	13	24.5 %	67	25.8 %
Total	207	79.6 %	53	20.4 %	260	100.0 %

67 casos no fueron incluidos por no contar con Fenotipo
(Chi cuadrado: $p > 0.05$)

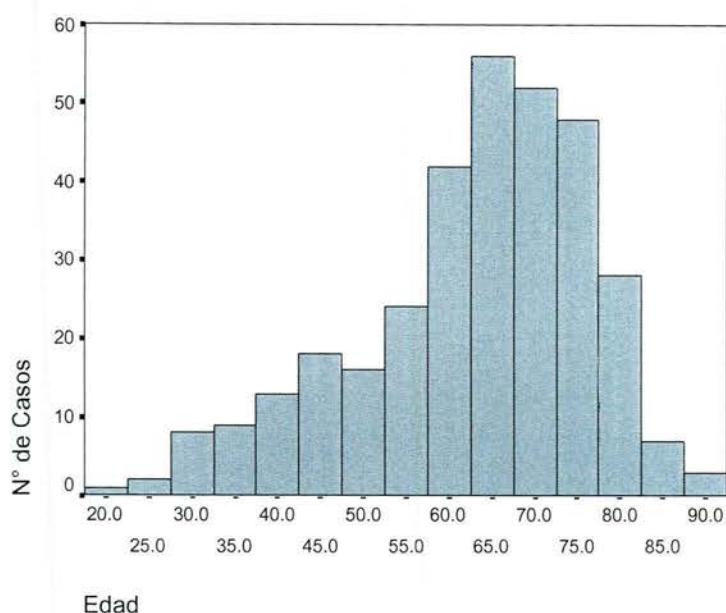
TABLA N° 5: Localización del Tumor Primario de los Linfomas No Hodgkin en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (1997-2000)

Tumor Primario	Frecuencia	Porcentaje
Nodal	160	48.9 %
Extranodal	167	51.1 %
Total	327	100.0 %

TABLA N° 6: Especificación de los Linfomas No Hodgkin Extranodales en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (1997-2000)

Tumor	Frecuencia	Porcentaje
Estómago	52	31.1 %
Intestino	24	14.4 %
Piel	21	12.6 %
Anillo de Waldeyer	11	6.6 %
Fosa Nasal	9	5.4 %
Médula Osea	8	4.8 %
Bazo	7	4.2 %
Glándula Salival	6	3.6 %
Orbita	4	2.4 %
SNC	4	2.4 %
Tiroides	4	2.4 %
Senos Paranasales	3	1.8 %
Vesícula Biliar	3	1.8 %
Hueso	2	1.2 %
Hígado	2	1.2 %
Útero	2	1.2 %
Testículo	1	0.6 %
Próstata	1	0.6 %
Mama	1	0.6 %
Total	167	100.0 %

GRAFICO N° 1: Distribución por Edad de los pacientes con Linfoma No Hodgkin en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (1997-2000)



Promedio: 62.87 ± 27.46 a (Media ± 2 DE)
 Mediana: 65.79 a (P₂₅: 54.97 P₇₅: 72.73)
 Rango: 70 años (Min: 22, Max: 92)

TABLA N° 7: Distribución por Sexo de los pacientes con Linfoma No Hodgkin en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (1997-2000)

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	156	47.7 %
Femenino	171	52.3 %
Total	327	100.0 %

TABLA N° 8: Distribución por Lugar de Nacimiento y Procedencia de los pacientes con Linfoma No Hodgkin en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (1997-2000)

Lugar	Nacimiento			Procedencia		
	N°	%	% val	N°	%	% val
Norte	66	20.2 %	22.4 %	15	4.6 %	4.8 %
Centro	26	8.0 %	8.8 %	10	3.1 %	3.2 %
Sur	80	24.5 %	27.1 %	17	5.2 %	5.5 %
Lima- Callao	123	37.6 %	41.7 %	268	82.0 %	86.5 %
Ignorados	32	9.8 %		17	5.2 %	
Total	327	100.0 %	100.0 %	327	100.0 %	100.0 %

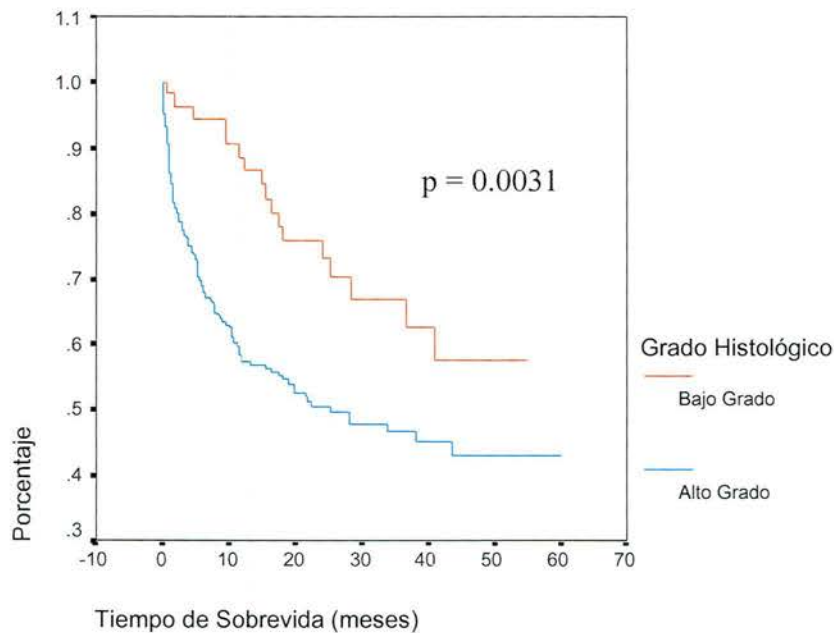
II. Resultados sobre Sobrevida y Respuesta al Tratamiento

A) Sobrevida Global

TABLA N° 9: Sobrevida Global en todos los Linfomas No Hodgkin (Alto Grado y Bajo Grado) en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (1997-2000)

Linfoma	Sobrevida (meses)	Intervalo de Confianza	Sobrevivencia	
Todos los LNH	33.6	30.3 – 36.9	46 %	
LNH de Alto Grado	31.5	27.9 – 35.2	43 %	p = 0.0031
LNH de Bajo Grado	40.4	34.8 – 46.0	58 %	

GRAFICO N° 2: Comparación de la Sobrevida Global entre los Linfomas No Hodgkin de Alto Grado de Malignidad y los de Bajo Grado de Malignidad en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.



B) Sobrevida Libre de Evento

TABLA N° 10: Sobrevida Libre de Evento en todos los Linfomas No Hodgkin (Alto Grado y Bajo Grado) en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (1997-2000)

Linfoma	Sobrevida (meses)	Intervalo de Confianza	Libre de Enfermedad a 5 años	Signific.
Todos los LNH	38.2	33.9 – 42.4	50 %	p > 0.05
LNH de Alto Grado	37.1	32.4 – 41.9	47 %	
LNH de Bajo Grado	38.3	30.5 – 46.1	60 %	

C) Sobrevida Libre de Enfermedad

TABLA N° 11: Sobrevida Libre de Enfermedad en todos los Linfomas No Hodgkin (Alto Grado y Bajo Grado) en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (1997-2000)

Linfoma	Sobrevida (meses)	Intervalo de Confianza	Libre de Enfermedad a 5 años	Signific.
Todos los LNH	37.2	32.4 – 41.9	56 %	p > 0.05
LNH de Alto Grado	36.2	31.0 – 41.4	54 %	
LNH de Bajo Grado	35.8	27.4 – 44.3	58 %	

D) Respuesta al Tratamiento

TABLA N° 12: Tratamiento en los pacientes con Linfoma No Hodgkin (Alto Grado y Bajo Grado) en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (1997-2000)

Fenotipo	Alto Grado		Bajo Grado		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Recibió Tto	159	62.4 %	43	74.1 %	202	64.5 %
No Recibió Tto	96	37.6 %	15	25.9 %	111	35.5 %
Total	255	81.5 %	58	18.5 %	313	100.0 %

14 casos no fueron incluidos por no contar con el Grado Histológico (Chi cuadrado: p > 0.05)

TABLA N° 13: Respuesta al Tratamiento en los pacientes con Linfoma No Hodgkin (Alto Grado y Bajo Grado) en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (1997-2000)

RESPUESTA	Alto Grado		Bajo Grado		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Respuesta Completa	96	60.4 %	22	51.2 %	118	58.4 %
Respuesta Parcial	20	12.6 %	7	16.3 %	27	13.4 %
No Respuesta	43	27.0 %	14	32.5 %	57	28.2 %
Total	159	78.7 %	43	21.3 %	202	100.0 %

(Chi cuadrado: $p > 0.05$)

III. Factores Pronósticos en las Sobrevida Global, Libre de Evento y Libre de Enfermedad

A) Sobrevida Global

TABLA N° 14: Análisis de los Factores Pronósticos para la Sobrevida Global en los pacientes con Linfoma No Hodgkin de Alto Grado de Malignidad

Factor	ESG RANK	p
Factores Clínicos		
1 Edad (<60 / ≥ 60 años)	0.01	p > 0.05
2 Sexo (Masculino / Femenino)	0.15	p > 0.05
3 Tiempo de Enfermedad (<6 / ≥ 6 meses)	1.18	p > 0.05
4 Zubrod	76.63	p < 0.0001
5 Tumor Primario (Nodal / Extranodal)	1.08	p > 0.05
6 Tamaño del Tumor (<10 / ≥ 10 cm)	1.06	p > 0.05
7 N° de Sitios Extranodales (<2 / ≥ 2)	21.25	p < 0.0001
8 Estadío Clínico	44.67	p < 0.0001
9 IPI	66.46	p < 0.0001
10 Categorías de Riesgo	64.75	p < 0.0001
Factores de Laboratorio e Inmunohistoquímica		
11 DHL sérica (<480 U/L / ≥ 480 U/L)	28.22	p < 0.0001
12 β ₂ -microglobulina sérica (<2.2 / ≥ 2.2 ng/ml)	9.39	p = 0.0022
13 Hemoglobina (<11 / ≥ 11 gr/dl)	9.64	p = 0.0019
14 Albúmina sérica (<3.5 / ≥ 3.5 gr/dl)	8.69	p = 0.0032
15 Fenotipo del Linfoma (Estirpe B/Estirpe T)	16.55	p < 0.0001

GRAFICO N° 3: Curvas de Sobrevida Global para los Factores Clínicos: Zubrod, N° de Sitios Extranodales, Estadio Clínico, el IPI y las Categorías de Riesgo en los pacientes con Linfoma No Hodgkin de Alto Grado de Malignidad.

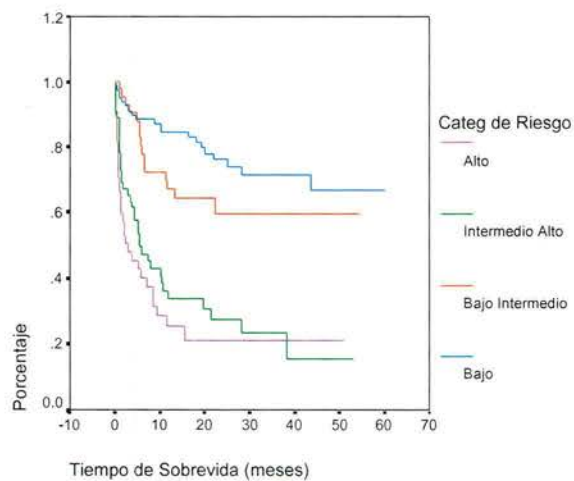
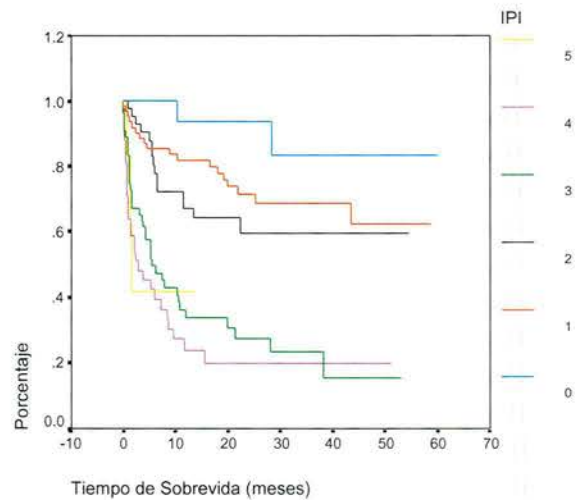
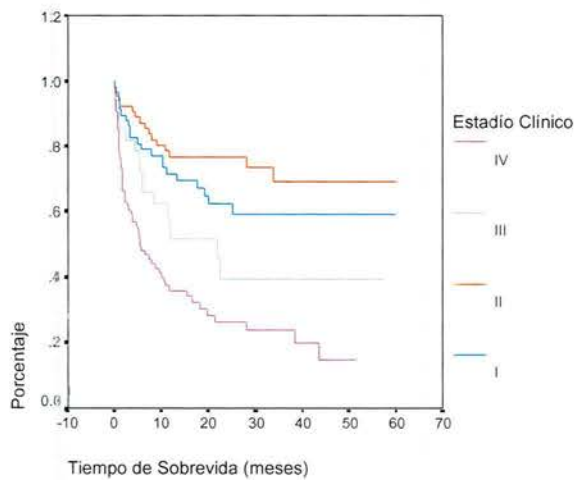
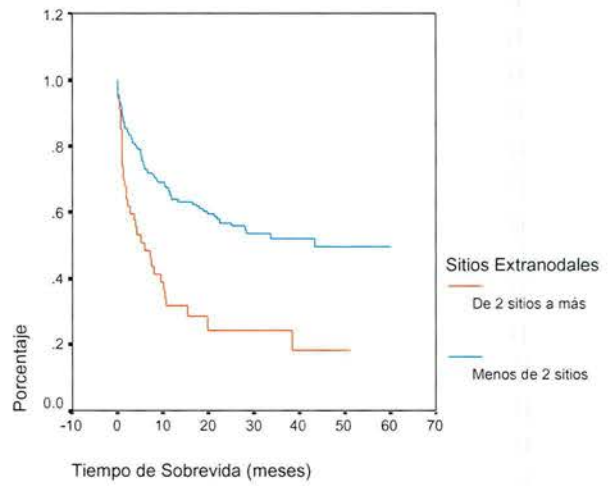
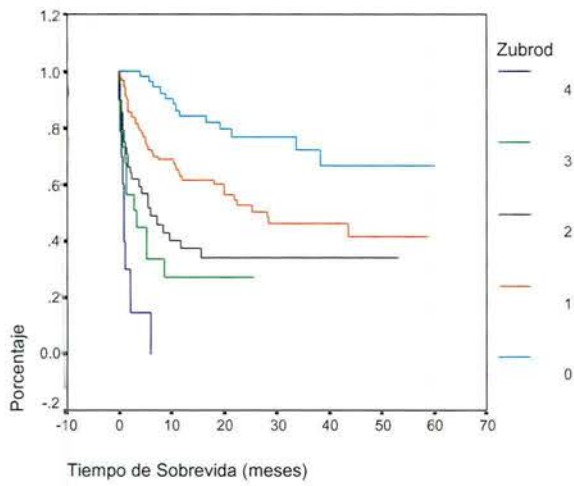


GRAFICO N° 4: Curvas de Sobrevida Global para los Factores de Laboratorio e Inmunohistoquímicos: DHL sérica, β_2 -microglobulina sérica, Hemoglobina, Albúmina sérica y Fenotipo del Linfoma en los pacientes con Linfoma No Hodgkin de Alto Grado de Malignidad.

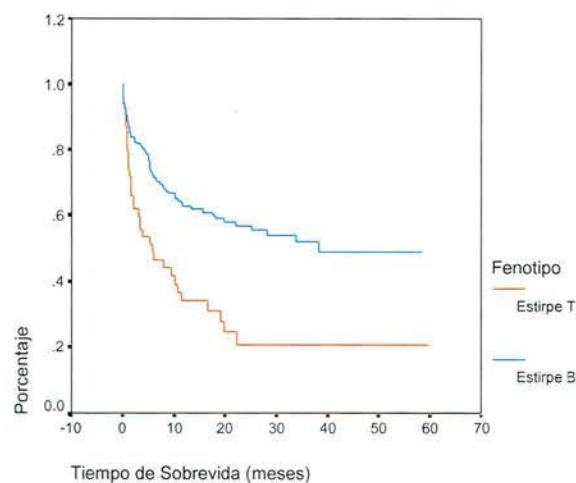
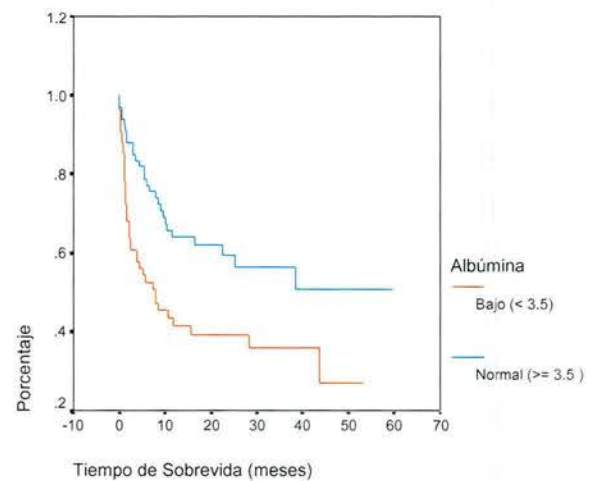
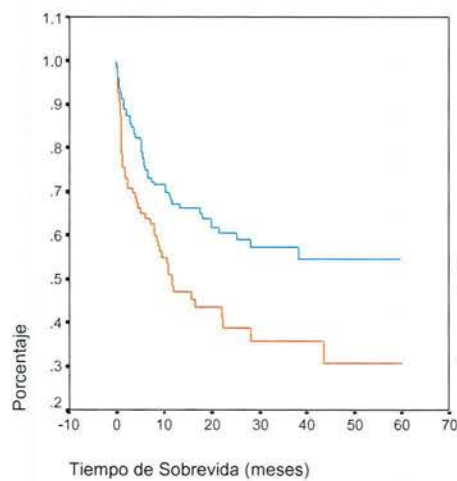
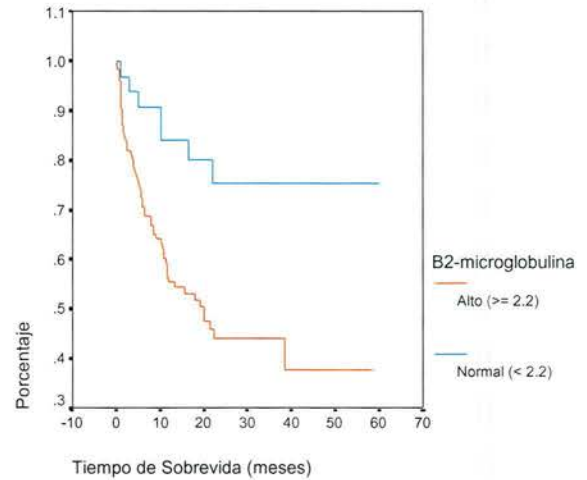
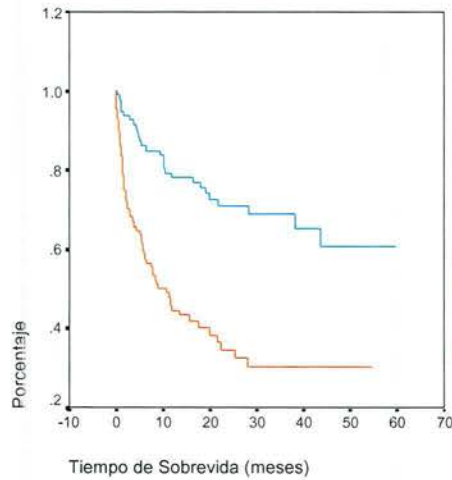
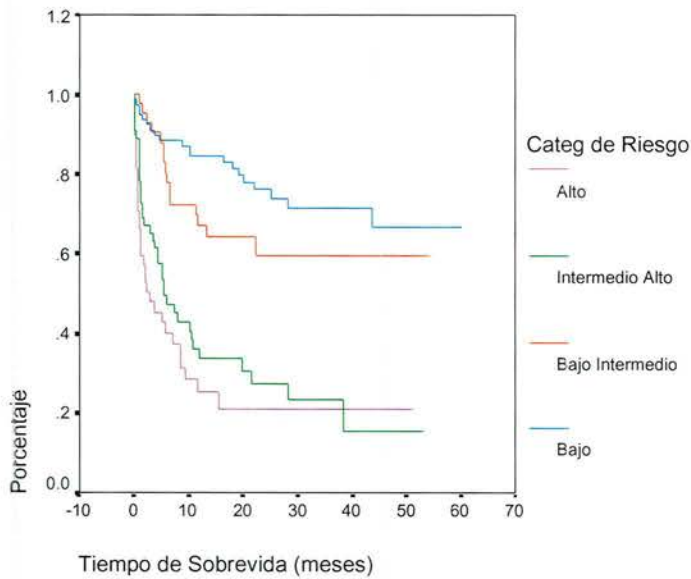
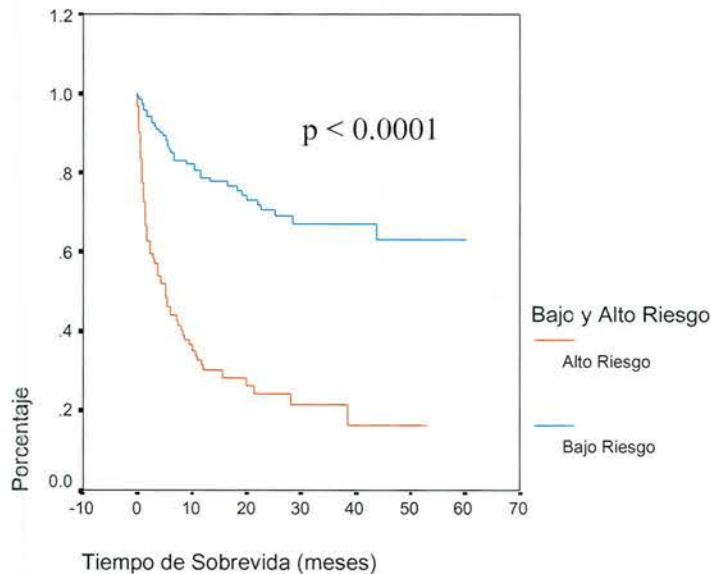


GRAFICO N° 5: Propuesta de una modificación sobre las Categorías de Riesgo en sólo 2 grupos (Bajo y Alto Riesgo) en vez de 4 grupos (Bajo, Bajo Intermedio, Intermedio Alto y Alto) para evaluar la Sobrevida Global de los pacientes con Linfomas No Hodgkin de Alto Grado de Malignidad.



Categorías de Riesgo en cuatro grupos para la Sobrevida Global



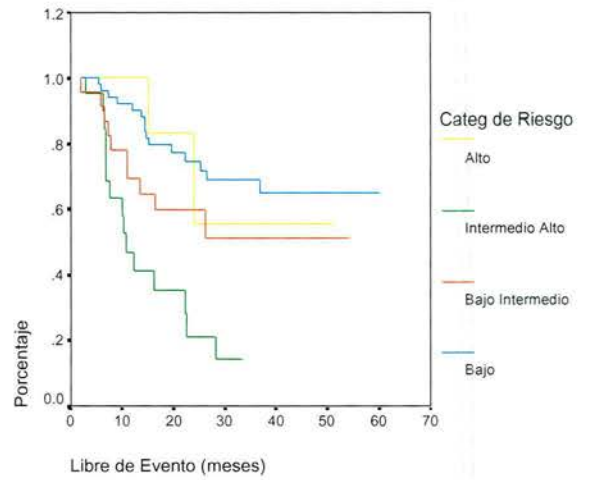
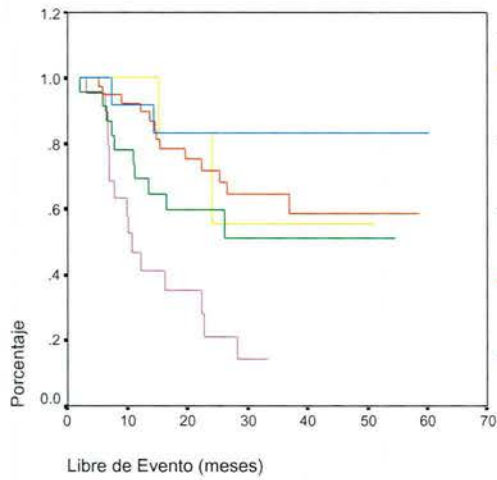
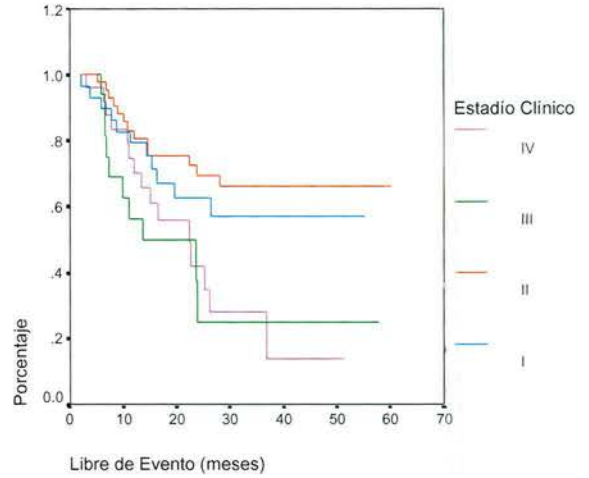
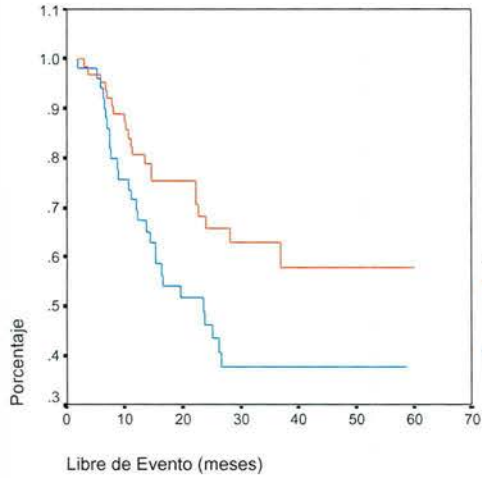
Categorías de Riesgo propuesta en solo dos grupos para la Sobrevida Global

B) Sobrevida Libre de Evento

TABLA N° 15: Análisis de los Factores Pronósticos para la Sobrevida Libre de Evento en los pacientes con Linfoma No Hodgkin de Alto Grado de Malignidad

	Factor	HR	P
Factores Clínicos			
1	Edad (<60 / ≥ 60 años)	1.46	p > 0.05
2	Sexo (Masculino / Femenino)	5.31	p = 0.0212
3	Tiempo de Enfermedad (<6 / ≥ 6 meses)	0.93	p > 0.05
4	Zubrod	2.39	p > 0.05
5	Tumor Primario (Nodal / Extranodal)	2.03	p > 0.05
6	Tamaño del Tumor (<10 / ≥ 10 cm)	0.42	p > 0.05
7	N° de Sitios Extranodales (<2 / ≥ 2)	0.51	p > 0.05
8	Estadío Clínico	10.94	p = 0.0121
9	IPI	23.53	p < 0.0001
10	Categorías de Riesgo	22.84	p < 0.0001
Factores de Laboratorio e Inmunohistoquímica			
11	DHL sérica (<480 U/L / ≥ 480 U/L)	11.53	p = 0.0007
12	β ₂ -microglobulina sérica (<2.2 / ≥ 2.2 ng/ml)	2.57	p > 0.05
13	Hemoglobina (<11 / ≥ 11 gr/dl)	0.75	p > 0.05
14	Albúmina sérica (<3.5 / ≥ 3.5 gr/dl)	0.17	p > 0.05
15	Fenotipo del Linfoma (Estirpe B/Estirpe T)	1.57	p > 0.05

GRAFICO N° 6: Curvas de Sobrevida Libre de Evento para los Factores: Sexo, Estadio Clínico, el IPI, Categorías de Riesgo y el DHL en los pacientes con Linfoma No Hodgkin de Alto Grado de Malignidad.



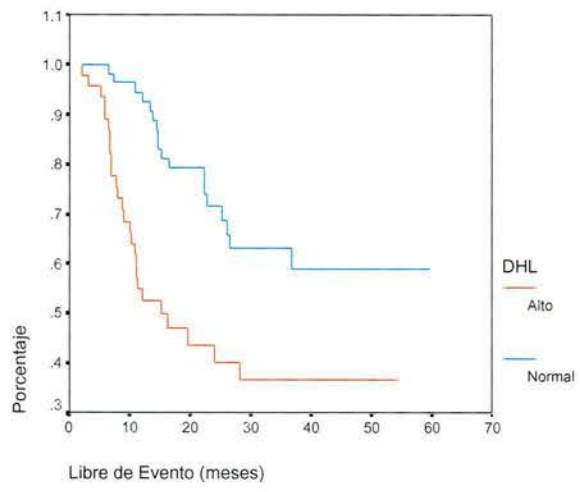
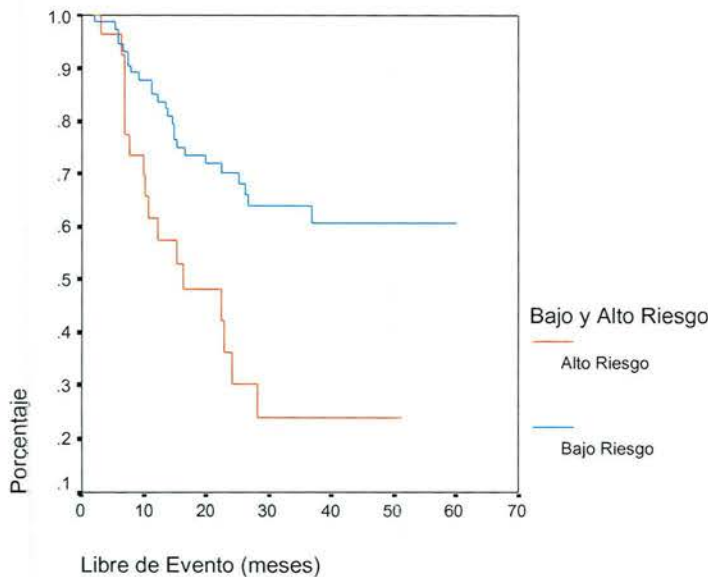
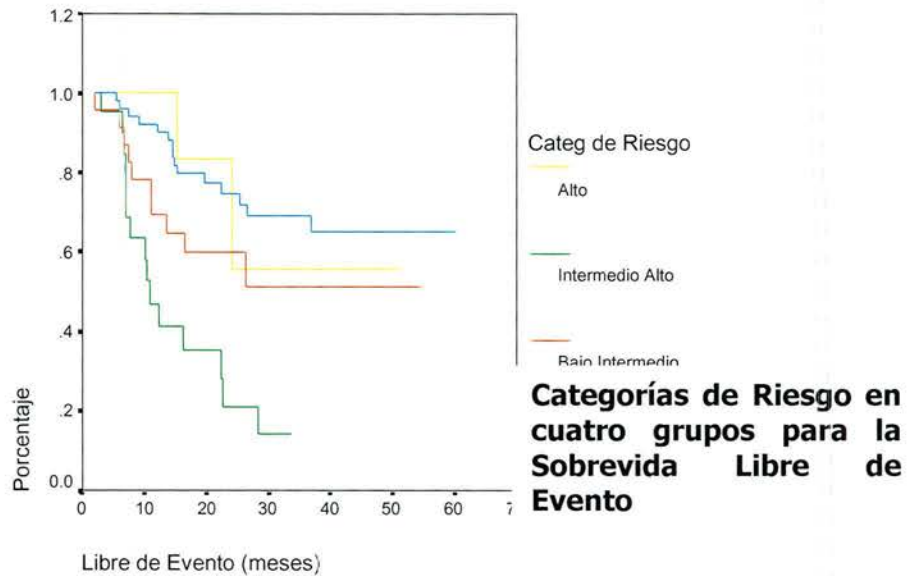


GRAFICO N° 7: Propuesta de una modificación sobre las Categorías de Riesgo en sólo 2 grupos (Bajo y Alto Riesgo) en vez de 4 grupos (Bajo, Bajo Intermedio, Intermedio Alto y Alto) para evaluar la Sobrevida Libre de Evento de los pacientes con Linfomas No Hodgkin de Alto Grado de Malignidad.



C) Sobrevida Libre de Enfermedad

TABLA N° 16: Análisis de los Factores Pronósticos para la Sobrevida Libre de Enfermedad en los pacientes con Linfoma No Hodgkin de Alto Grado de Malignidad

	Factor	HR	p
Factores Clínicos			
1	Edad (<60 / ≥ 60 años)	0.11	p > 0.05
2	Sexo (Masculino / Femenino)	5.95	p = 0.0148
3	Tiempo de Enfermedad (<6 / ≥ 6 meses)	0.02	p > 0.05
4	Zubrod	1.19	p > 0.05
5	Tumor Primario (Nodal / Extranodal)	1.45	p > 0.05
6	Tamaño del Tumor (<10 / ≥ 10 cm)	1.01	p > 0.05
7	N° de Sitios Extranodales (<2 / ≥ 2)	1.13	p > 0.05
8	Estadío Clínico	16.65	p = 0.0008
9	IPI	34.05	p < 0.0001
10	Categorías de Riesgo	33.14	p < 0.0001
Factores de Laboratorio e Inmunohistoquímica			
11	DHL sérica (<480 U/L / ≥ 480 U/L)	9.21	p = 0.0024
12	β ₂ -microglobulina sérica (<2.2 / ≥ 2.2 ng/ml)	0.96	p > 0.05
13	Hemoglobina (<11 / ≥ 11 gr/dl)	0.12	p > 0.05
14	Albúmina sérica (<3.5 / ≥ 3.5 gr/dl)	0.32	p > 0.05
15	Fenotipo del Linfoma (Estirpe B/Estirpe T)	2.56	p > 0.05

GRAFICO N° 8: Curvas de Sobrevida Libre de Enfermedad para los Factores: Sexo, Estadio Clínico, el IPI, Categorías de Riesgo y el DHL en los pacientes con Linfoma No Hodgkin de Alto Grado de Malignidad.

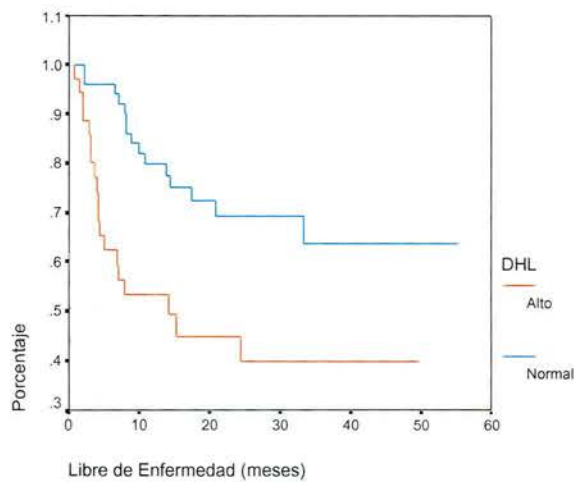
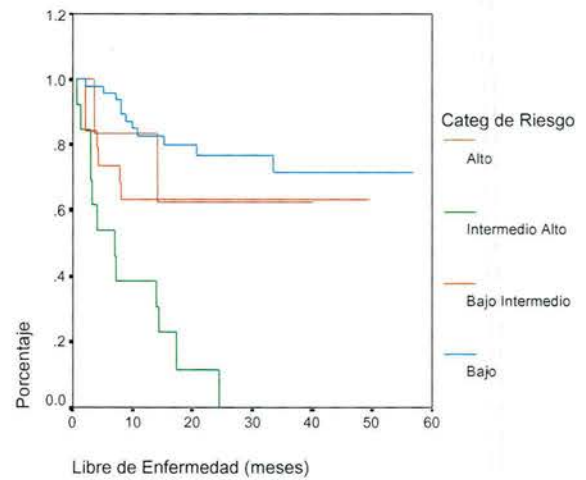
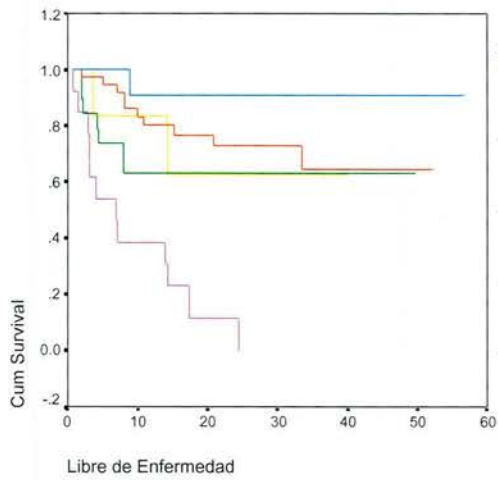
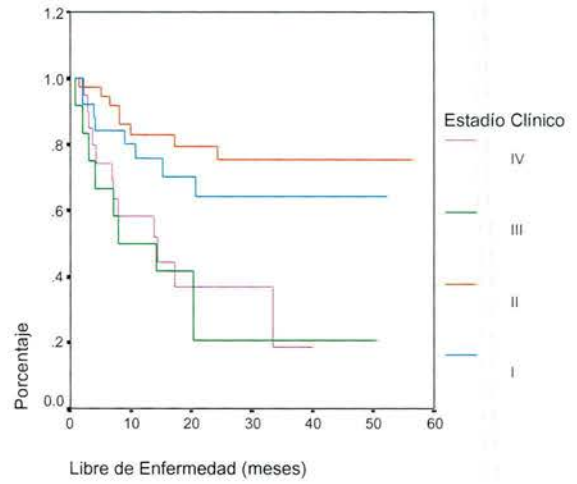
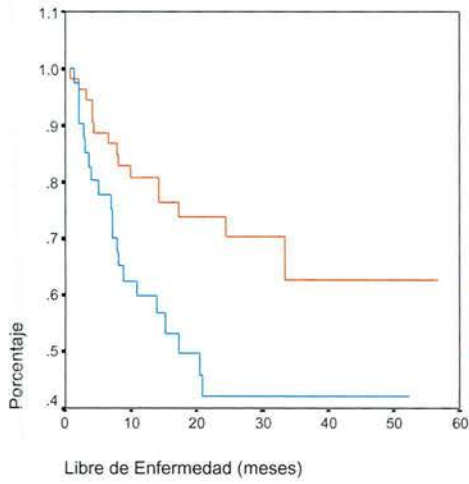
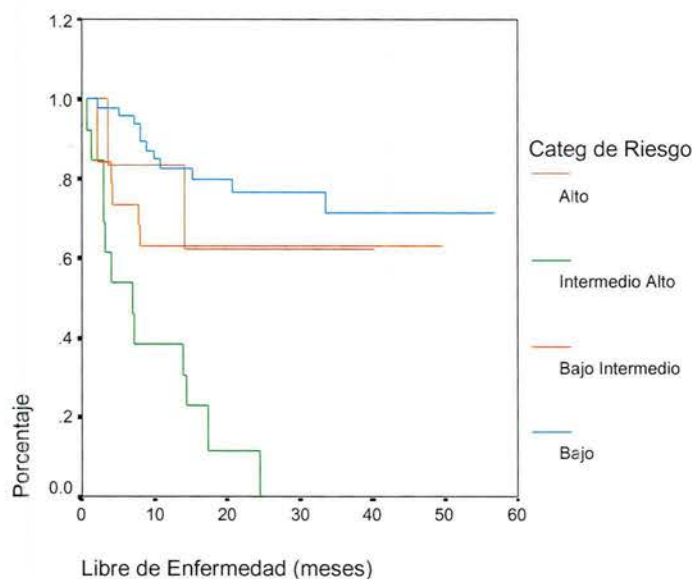
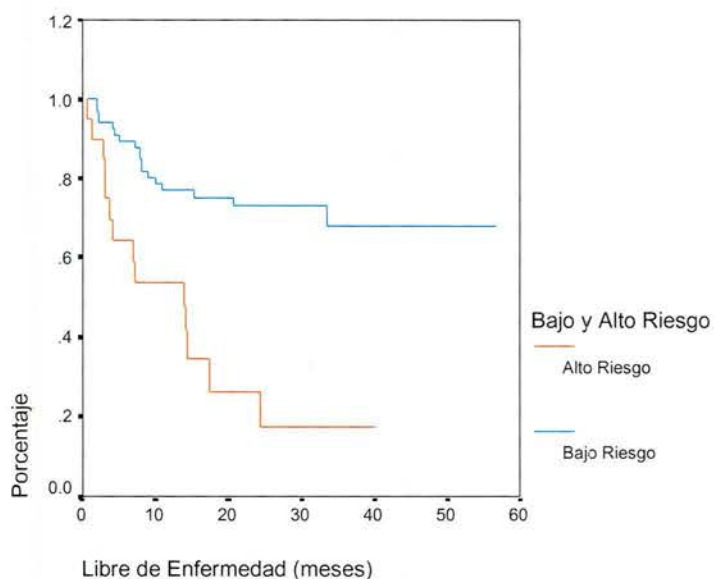


GRAFICO N° 9: Propuesta de una modificación sobre las Categorías de Riesgo en sólo 2 grupos (Bajo y Alto Riesgo) en vez de 4 grupos (Bajo, Bajo Intermedio, Intermedio Alto y Alto) para evaluar la Sobrevida Libre de Enfermedad de los pacientes con Linfomas No Hodgkin de Alto Grado de Malignidad.



Categorías de Riesgo en cuatro grupos para la Sobrevida Libre de Enfermedad



Categorías de Riesgo propuesta en solo dos grupos para la Sobrevida Libre de Enfermedad

D) Análisis de Regresión de Cox de los Factores Pronósticos para las Sobrevidas Global, Libre de Evento y Libre de Enfermedad

TABLA N° 17: Análisis de Regresión de Cox de los Factores Pronósticos para la Sobrevida Global en los pacientes con Linfoma No Hodgkin de Alto Grado de Malignidad

	Factor	SIGNIF.	Riesgo Relativo
1	Edad (<60 / ≥ 60 años)	p > 0.05	
2	Sexo (Masculino / Femenino)		p > 0.05
3	Tiempo de Enfermedad (<6 / ≥ 6 meses)	p = 0.0019	11.44
4	Zubrod (< 2 / ≥ 2)	p > 0.05	
5	Tumor Primario (Nodal / Extranodal)	p > 0.05	
6	N° de Sitios Extranodales (<2 / ≥ 2)	p > 0.05	
7	Estadío Clínico (I – II / III – IV)	p > 0.05	
8	IPI	p > 0.05	
9	Categorías de Riesgo	p > 0.05	
10	DHL sérica (<480 U/L / ≥ 480 U/L)	p > 0.05	
11	β ₂ -microglobulina sérica (<2.2 / ≥ 2.2 ng/ml)		p > 0.05
12	Hemoglobina (<11 / ≥ 11 gr/dl)	p > 0.05	
13	Albúmina sérica (<3.5 / ≥ 3.5 gr/dl)	p = 0.0356	3.56
14	Fenotipo del Linfoma (Estirpe B/Estirpe T)	p > 0.05	

TABLA N° 18: Análisis de Regresión de Cox de los Factores Pronósticos para la Sobrevida Libre de Evento en los pacientes con Linfoma No Hodgkin de Alto Grado de Malignidad

	Factor	SIGNIF.	Riesgo Relativo
1	Edad (<60 / ≥ 60 años)	p > 0.05	
2	Sexo (Masculino / Femenino)	p > 0.05	
3	Tiempo de Enfermedad (<6 / ≥ 6 meses)	p > 0.05	
4	Zubrod (< 2 / ≥ 2)	p > 0.05	
5	Tumor Primario (Nodal / Extranodal)	p > 0.05	
6	N° de Sitios Extranodales (<2 / ≥ 2)	p > 0.05	
7	Estadío Clínico (I – II / III – IV)	p = 0.0248	2.63
8	IPI	p > 0.05	
9	Categorías de Riesgo	p > 0.05	
10	DHL sérica (<480 U/L / ≥ 480 U/L)	p = 0.0089	2.28
11	β ₂ -microglobulina sérica (<2.2 / ≥ 2.2 ng/ml)	p > 0.05	
12	Hemoglobina (<11 / ≥ 11 gr/dl)	p > 0.05	
13	Albúmina sérica (<3.5 / ≥ 3.5 gr/dl)	p > 0.05	
14	Fenotipo del Linfoma (Estirpe B/Estirpe T)	p > 0.05	

TABLA N° 19: Análisis de Regresión de Cox de los Factores Pronósticos para la Sobrevida Libre de Enfermedad en los pacientes con Linfoma No Hodgkin de Alto Grado de Malignidad

	Factor	SIGNIF.	Riesgo Relativo
1	Edad (<60 / ≥ 60 años)	p > 0.05	
2	Sexo (Masculino / Femenino)	p = 0.0475	2.04
3	Tiempo de Enfermedad (<6 / ≥ 6 meses)	p > 0.05	
4	Zubrod (< 2 / ≥ 2)	p > 0.05	
5	Tumor Primario (Nodal / Extranodal)	p > 0.05	
6	N° de Sitios Extranodales (<2 / ≥ 2)	p > 0.05	
7	Estadio Clínico (I – II / III – IV)	p = 0.0135	3.34
8	IPI	p > 0.05	
9	Categorías de Riesgo	p > 0.05	
10	DHL sérica (<480 U/L / ≥ 480 U/L)	p = 0.0185	2.32
11	β ₂ -microglobulina sérica (<2.2 / ≥ 2.2 ng/ml)	p > 0.05	
12	Hemoglobina (<11 / ≥ 11 gr/dl)	p > 0.05	
13	Albúmina sérica (<3.5 / ≥ 3.5 gr/dl)	p > 0.05	
14	Fenotipo del Linfoma (Estirpe B/Estirpe T)	p > 0.05	

IV. Factores Pronósticos en la Respuesta al Tratamiento

TABLA N° 20: Análisis de los Factores Pronósticos en la Respuesta al Tratamiento en los pacientes con Linfoma No Hodgkin de Alto Grado de Malignidad

	Factor	CHI-CUADRADO	Signif.
Factores Clínicos			
1	Edad (<60 / ≥ 60 años)	0.427	p > 0.05
2	Sexo (Masculino / Femenino)	2.126	p > 0.05
3	Tiempo de Enfermedad (<6 / ≥ 6 meses)	5.393	p > 0.05
4	Zubrod	17.470	p = 0.0260
5	Tumor Primario (Nodal / Extranodal)	3.860	p > 0.05
6	Tamaño del Tumor (<10 / ≥ 10 cm)	0.177	p > 0.05
7	N° de Sitios Extranodales (<2 / ≥ 2)	2.602	p > 0.05
8	Estadio Clínico	14.831	p = 0.0220
9	IPI	18.961	p = 0.0150
10	Categorías de Riesgo	17.744	p = 0.0070
Factores de Laboratorio e Inmunohistoquímica			
11	DHL sérica (<480 U/L / ≥ 480 U/L)	5.632	p > 0.05
12	β ₂ -microglobulina sérica (<2.2 / ≥ 2.2 ng/ml)	4.277	p > 0.05
13	Hemoglobina (<11 / ≥ 11 gr/dl)	8.224	p = 0.0160
14	Albúmina sérica (<3.5 / ≥ 3.5 gr/dl)	1.485	p > 0.05
15	Fenotipo del Linfoma (Estirpe B/Estirpe T)	5.001	p > 0.05

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra una baja frecuencia de LNH de bajo grado, hecho característico de los países latinoamericanos (1), como también lo reporta Solidoro et al. en un estudio nacional (10).

Cerca del 50% de linfomas corresponden a Linfomas extranodales siendo los linfomas gástricos los más prevalentes; hallazgo que es superior a lo reportado por la literatura mundial (1,2). La mayor frecuencia de linfomas gástricos sobre los intestinales ha sido descrito en países desarrollados (10). En 1993 Solidoro et al . reporta una prevalencia mayor de linfomas intestinales sobre gástricos como una característica de los países tercermundistas(10) contrastando con nuestros resultados, hecho que se debería a un cambio en la flora microbiana y parásitos intestinales que se estaría produciendo en esta última década, como lo comienzan a reportar algunos estudios, asociado a el estrato socioeconómico de nuestro grupo de estudio que correspondió a un nivel medio, considerándose que la mayor prevalencia de éstos se presenta en el estrato social bajo como lo registra Solidoro et al.

Se encuentra una frecuencia de linfomas T del 25.9% que es superior a lo reportado por estudios europeos y de USA que arrojan prevalencias del 15 a 20% (11,12) ;por lo que nos asemejaríamos al estadística asiática, así el grupo japonés reporta en un estudio que de 3250 pacientes, 24.5% fueron linfomas T (15) y un grupo de investigadores coreano mostró un frecuencia aún más alta , en 501 pacientes, 30.5% correspondieron a linfomas T/NK (16). Debemos considerar que en el país se han reportado dos subtipos de linfomas T: los linfomas T del adulto (ATL) inducidos por los retrovirus HTLV-1/2 (9,17) y los LNH Nasales T/NK (8), éste último asociado al virus Epstein Barr subtipo1. En México reportan alta incidencia de linfomas asociados a EBV (18,19). Los Linfomas nasales se presentan en forma endémica en Asia y el caribe (1,2).

Los linfomas ATL se describen en Asia y en Latinoamérica (1,2). Oshimak et al. reportó que en una zona endémica del Japón para el virus HTLV-1 la frecuencia de Linfomas ATL puede alcanzar hasta el 40% (20).

Dentro de los LNH de Alto Grado de Malignidad, muchos han sido los parámetros clínicos, séricos , inmunológicos y genéticos reportados como factores pronóstico (13). En nuestro estudio,el

fenotipo T se correlaciona con un peor pronóstico, hallazgo reportado por Mebryc et al (21), hecho que se sustenta en el curso agresivo de los linfomas ATL y nasales (11,12), dos subtipos de Linfomas T con prevalentes en nuestro país (8,9).

En nuestro estudio la DHL, Status performance, sitios extranodales y el estadio clínico se correlacionaron con, supervivencia global (SG), hallazgo encontrado por otros investigadores, en pacientes con linfoma agresivo tratados con quimioterapia convencional o con altas dosis (23,24,25,26).

La edad no correlacionó con la tasa de respuesta ni con la SG, como sí lo describen otros investigadores (23,24); hallazgo que se explicaría en que la media de edad en la población estudiada fue de 62 años comparado con la media de 42 años descrita por la literatura mundial (2), hecho que se viene produciendo a nivel internacional y es el incremento en la prevalencia de los linfomas en pacientes mayores 65 años (1,2). Curiosamente el sexo femenino se constituyó en un factor protector en la Supervivencia libre de Enfermedad (SLEn).

El IPI para el linfoma agresivo al diagnóstico inicial se describió a partir de una serie de 3273 pacientes no tratados previamente (27,28). Como muestran nuestros resultados el score IPI tuvo una fuerte asociación con la SG, SLEv (Supervivencia Libre de Evento), SLEn y la respuesta a la primera línea de tratamiento, hallazgo que encuentran otros investigadores (27,28,29), demostrándose la reproducibilidad de este modelo a nuestra población de estudio.

El score IPI mostró tasas de respuesta del 70, 60, 20 y 20% para las categorías de bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto riesgo respectivamente hallazgos inferiores a los mostrados en otros estudios que se hace más manifiesto en los grupos intermedio alto y alto riesgo tal como lo reporta un grupo brasileño (30). El estudio muestra que la supervivencia global a cinco años para los LNH de Alto Grado de malignidad fue 45% proxímadamente, datos inferiores a lo registrado por estudios americanos y europeos (1,2) en cambio el 60% de los LNH de Bajo grado sobrevivirán a cinco años. La explicación se atribuye a un comportamiento más agresivo de nuestros linfomas que se correlaciona con un alto porcentaje de linfomas T como es el caso del Linfoma T del Adulto y el Linfoma Nasal, ambos de muy mal pronóstico (1,2).

Considerando la dicotomía que siguen las curvas de supervivencia de las cuatro categorías del IPI es que se ha diseñado un modelo que incluye sólo dos categorías: bajo y alto riesgo que muestra mejor la asociación con la tasa de respuesta (70vs 43%), la SG a 5 años (65 vs 15%), la SLEv (60vs 23%) y la SLEn (73 vs15%). Cabe señalar que la tendencia actual de consolidación con trasplante de médula ósea se circunscribe a las categorías intermedio-alto y alto riesgo (1) por lo

que nuestro modelo simplificaría la categorización y definiría a los pacientes que se beneficiarían con esta estrategia. Esta nueva categorización simplificada tendría una implicancia económica importante pues seleccionaría a los pacientes que podrían acceder a dos estrategias de altísimo costo : primero , el trasplante de médula ósea como estrategia de consolidación y segundo para el empleo de anticuerpos monoclonales como el Anti -CD20 (rituximab).

El score IPI a la recaída sería también un buen predictor de sobrevida. (31). En asociación con otros marcadores puede reforzar su valor predictivo como lo reporta Barrans et al . quiénes demostraron que el IPI y la sobreexpresión de BCL2 en los Linfomas células grandes B Difusos fenotipo Centro Germinal mejoraría su valor predictivo(32).

Otro factor pronóstico como la Beta-2 microglobulina (B2M) , marcador biológico que mide la carga tumoral (33) resultó ser predictivo como lo muestran otros estudios (34,35). Su asociación al IPI puede aumentar su poder pronóstico (36,37) . Stassi et al. mostró que en asociación al receptor soluble de Interleukina-2 e Interleucina 10 se constituyen en predictores de falla al tratamiento (38). B2M en asociación al ICAM soluble, ésta última un molécula de adhesión permiten predecir el curso de la enfermedad en un estudio reportado por Perez-Enzinas et al (39). Curiosamente un subtipo de Linfoma de Células Grandes B Difuso, el Linfoma Células Grandes Mediastinal cursaría con niveles bajos de B2M y altos niveles DHL (31).

La hemoglobina se constituyó en un factor predictivo como lo demuestran otros autores (40,41) y estaría en relación en la mayoría de casos a un compromiso de médula ósea que empobrecería el pronóstico.

La hipoalbuminemia fue un factor pronóstico que correlacionó con la sobrevida, parámetro que evalúa indirectamente la enfermedad avanzada y la carga tumoral; por lo que se asoció en forma inversa a la sobrevida , hecho que fue reportado por otros investigadores (40,41). Tuvo una asociación que persistió en el modelo multivariable para la SG.

Otro marcador sérico empleado como factor pronóstico lo constituye el Ca 125 que mide el potencial de invasión en Linfomas No Hodgkin (13) al igual que CD44 sérico , molécula que en asociación con el IPI es un potente predictor de pobre sobrevida (42).

Un último estudio muestra que a través de la técnica microarray se logra tipificar hasta tres subgrupos dentro de los Linfomas de Células Grandes B , el Centro Germinal, el Postcentro germinal y un tercero que incluye a lo que no cumplen los criterios de los dos primeros.; siendo el

subtipo Centro germinal asociado a genes RAL y BCL2 (43), demostrándose de esta forma la gran heterogenicidad dentro de un mismo subgrupo de LNH de Alto Grado de malignidad.

Nuestro estudio por sus características servirá de base para el desarrollo de nuevos trabajos de investigación que permitan confirmar si el nuevo modelo predictivo propuesto es aplicativo a la realidad; además de dilucidar muchas interrogantes en esta área de la Oncología.

A la luz de la evidencia actual del empleo en primera línea de tratamiento en los Linfomas No Hodgkin agresivos ,el régimen CHOP asociado a un anticuerpo monoclonal como es Rituximab (43,44,45) y además de validarse la intensificación de dosis seguido de trasplante de médula ósea en consolidación en primera respuesta completa (47), ambas estrategias terapéuticas de alto costo; nuestro modelo predictor de riesgo permitirá a la Institución racionalizar recursos al permitir una adecuada selección de los pacientes que sean candidatos a dichas estrategias.

En conclusión , se puede plantear que el score IPI , la hipoalbuminemia, el la hemoglobina, la Beta 2 microglobulina, la DHL, status performance, estadio clínico, sitios extraganglionares y el fenotipo resultan ser factores pronóstico en los pacientes portadores de LNH de alto Grado de Malignidad.

CONCLUSIONES

- 1.-** Las tasas de supervida global, supervida libre de eventos, y la supervida libre de enfermedad para linfomas de alto grado de malignidad, se encuentran en un rango aceptable a nivel internacional.
- 2.-** Las tasas de respuesta completa y parcial se encuentran en un rango aceptable a nivel internacional.
- 3.-** El Índice Pronóstico Internacional, las Categorías de Riesgo, el Estadio Clínico, el Zubrod, los sitios extraganglionares, la lactato deshidrogenasa, la albúmina, la beta2 microglobulina, la hemoglobina y el fenotipo influyen en la supervida global de los linfomas de alto grado de malignidad.
- 4.-** El Índice Pronóstico Internacional, la lactato deshidrogenasa, el estadio clínico, el sexo y categoría de riesgo según el IPI influyen en la supervida libre de eventos y en la supervida libre de enfermedad de los linfomas de alto grado .
- 5.-** El Índice Pronóstico Internacional, las Categorías de Riesgo, el Estadio Clínico, el Zubrod y la Hemoglobina, influyen en la tasa de respuesta en los linfomas de alto grado de malignidad.
- 6.-** El ajuste de las categorías de riesgo del Índice Pronóstico Internacional de 4 a 2 items, permite pronosticar adecuadamente la supervida libre de enfermedad y la supervida libre de eventos en los pacientes con linfoma de alto grado de malignidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-** Cortés –Funés H, Diaz-Rubio E, et al. *Oncología Medica* 1999. Libros Princeps, Madrid , España.
- 2.-** De Vita V, Hellman S, Rosemberg S. *Cancer principles and practice of oncology* . Lippincot Raven Publischer, Philadelphia, New York, 1996.
- 3.-** Harris NI, Jaffe ES, Diebold J, et al: World Health organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissue, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-3849.
- 4.-** Oudejans JJ, Jiwa Nm, adrian JC, van den Brule et al . Epstein –Barr virus and its posible role in the patogénesis of B-cell lymphoma. *Critical Rew Oncol Hematol* 1997;25:127-138
- 5.-** Moses A, Nelson J, Bagby Gc: The influence of human immunodeficiency virus –1 on hematopoiesis. *Blood* 1998;91.1479-1495.
- 6.-** Wothersspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR et al: *Helicobacter pilori* associated gastritis and primary B cell gastric lymphoma. *Lacet* 1991; 338:1175-1176.
- 7.-** Vilchez Ra, Madden ER et al. Association between simian virus 40 in Non- Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2002 Mar 9, 359 (9309):817-823.
- 10.-** Pazdur R, Laurewce R et al. *Cancer Management: A multidisciplinary Approah*. Third Edition. Usa, 1999
- 8.-** Casanova L., Zaharia M et al. Prognostic factors in Primary Nodal Lymphoma *Abstrac Asco* 2001 :1189.
- 9.-** Carrasco A: Beltrán B. et al. "Clinical and phenotypic characteristics of adult T-Cell Leukaemia / Lymphoma – Report of 36 cases in Lima-Perú". *Abstrac VI Meeting of the European Haemathology Association* Mayo 2001.
- 10.-** Solidoro A, Casanova L et al. Linfoma del tracto gastrointestinal: Una enfermedad neoplásica del subdesarrollo. *Rev Gastroent Peru* 1993;13:148-149.
- 11.-** Melnyk A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabanillas F: Evaluation of the revised European-American lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997 ;89:4514-4520.
- 12.-** Hoskins PJ, Ng V, Chistensen B et al prognostic variables in patients with diffuse large cell lymphoma tresated with Macob B. *J Clin Oncol* 1991,9:220-226.in
- 13.-** George B et al. The biological markers of non-Hodgkin lymphomas: their role in diagnosis , prognostic assement and theraoepitic strategy. *Int J Biol markers* 1999 Jul,19(3):149-153.
- 14.-** Coiffier B . Rituximab in the treatment of Diffuse large B-Cell Lymphomas. *Seminars in Oncology* 2002; 29:30-35.
- 15.-** The World health Organization Clasification lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. *Lymphoma Study Group of Japanese pathologist. Pathol Int* 2002 Sep. 50(9):696-702.

- 16.-** Lee SS, ChomKJ et al. Clinicopathological analysis of 501 non-Hodgkin's lymphomas in Korea according to the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. *Histopathology* 1999;35(4):345-354.
- 17.-** Rodríguez W, Misad P et al. Síndrome leucemia: Linfoma a Células T del Adulto (ATL) en el Perú. *Acta Cancerológica* 1994;3:7-19.
- 18.-** Quintanilla-Martínez L, Lome-Maldonado C et al. Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of the Intestine: High Prevalence of Epstein-Barr Virus in Mexican Lymphomas as Compared With European Cases. *Blood*, 1997; 89(29): 644-651.
- 19.-** Aviles A, Diaz NR et al. Angiocentric nasal T/NK cell lymphoma : a single center study of prognostic factors in 108 patients. *Clinical Lab Haematology* 2000 ;22(4):215-220 .
- 20.-** Utishima K., Suzumiya S., Kikuchi M. The World Health Organization Classification of malignant lymphoma incidence and clinical prognosis in HTLV-1 endemic area of Fukuoka. *Pathol Int* 2002 Jan; 5(1):1-5.
- 21.-** Mebeyk a, Madden CR et al. Evaluation of the Revised European –American Lymphoma classification confirms the Clinical Relevance of Immunophenotype in 560 cases of Aggressive Non Hodgkin Lymphoma. *Blood* 1997; 89:4544-4520.
- 22.-** International prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive Lymphoma in Relapse: Analysis of the Parma Trial *Blood* 1998; 92:3562-3568.
- 23.-** Bosly A, Coiffier B, Gisselbrecht C, Tilly H, Auzanneau G, Andrien F, Herbrecht R, Legros M, Devaux Y, Jaubert J, Pignon B, Michaux J-L, Humbly Y, Dupriez B, Thyss A, Lederlin P: Bone-marrow transplantation prolongs survival after relapse in aggressive lymphoma patients treated with the LNH84 regimen. *J Clin Oncol* 10:1615, 1992.
- 24.-** Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL, Graw RG, Levine AS, Deisseroth AB: Successful engraftment of cryopreserved autologous bone-marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood* 52:85, 1978 .
- 25.** Gisselbrecht C, Bosly A, Lepage E, Reyes F, Philip T, Haioun C, Tilly H, Coiffier B: Autologous hematopoietic stem cell transplantation in intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: A review. *Ann Oncol* 4:7, 1993 (suppl 1)
- 26.-** Freedman AS, Nadler LM: Which patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma benefit from high-dose therapy and hematopoietic stem-cell transplantation? *J Clin Oncol* 11:1841, 1993
- 27.** The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329:987, 1993
- 28.-** Shipp MA: Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Who has "high-risk" disease? *Blood* 83:1165, 1994 .
- 29.-** Clinical characteristic and treatment outcome of 218 patients with non Hodgkin lymphoma in a Singaporean Institution. Singapore. *Med J* 2000 Mar: 41(3):118-121.

- 30.**-Biassol I, Morais JC et al . Application of an adapted in technical prognostic index for aggressive non-Hodgkin lymphomas : good discrimination and lower survival rates in RIO de Janeiro Brazil. *J Oncol Re.*2001; 8(2):441-444.
- 31.**-Rodriguez J, Pugh WC et al. Primary mediastinal large cell lymphoma is characterized by an inverted pattern of large tumoral mass and low beta2microglobulin in sera and frequently elevated leles of serum lactate deshidrogenase.*Ann Oncol* 1994 Nov, 5(9):847-849.
- 32.**-Barrans SL, carter I, Owen RG et al Improves patient risk stratification in diffuse large B cell lymphoma.*Blood* 2002 Feb 15; 99(4): 1136-1143.
- 33.**-Winter J. Prognostic Indicators in Diffuse, Aggressive non Hodgkin Lymphoma: Regulators of Growth fraction and programmed cell death. *Seminars in Oncology* 1999;26(5):26-33.
- 34.**-Johnson PN, Nbelon J, et al. Beta2microglobulin : a prognostic factor in difusse aggressive NHL. *Br. J Cancer* 1993; 67(4): 792-793.
- 35.**-Avile SA, narvaez RR, Diaz-Maquero et al. Value of serum beta2 microglobulin as an indicator of early relapse in difusse large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1993 ;9:377-380.
- 36.**-Fisher RI, Hubbard SM De Vita Vt et al. Factors predicting long-term survuival in diffuse mixed, hystiocitic or indifferenciaded lymphoma . *Blood* 1981;51:45-51.
- 37.**-Costa A, Silvestri R, Giardini P et al. Contribution of H thymidine labeling index and flow citometry, S-phase in predictal survival of patients with lymphoma.. *Br J Cancer*1992;66; 680-681.
- 38.**- Stassi R, Zinzanni I, et al. Detection of soluble interleukin 2-receptor and interleukin-10 in the serum of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. Identification of a subset at high treatment faillures. *Cancer* 1994;;74(76): 1792-1800.
- 39.**- Perez-Encinas M, Quintes A, Bentena A et al.Correlation and prognostic value of serum soluble ICAM-1, Beta2 microglobulin and IL2 alpha Receptor levels in Non-Hodgkin`s lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1999 , 33 (5-6): 551-558.
- 40.**-Cowan RA, Junes M., et al Prognostic factors in high and intermediate grade non Hodgkin`s.Br *J Cancer* 1989 ; 59(2).276-282
- 41.**- Bremmes RM, Bremes Y, Donnem T et al High grade Non-Hodgkin Lymphoma treated in Norther Norrway: treatment, outcome and pronostic factures. *Acta Oncol* 1999,38(1):117-124.
- 42.**-Niitssu N, Iisima K et al. Higb serum soluble CD44 is correlated with poor outcome of agresive Non-Hodgkin`s Lymphoma. *Leuk Res* 2002 ;26(3):241-248.
- 43.**-Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B cell lymphoma. *N England J Med* 2002 ; 346(25): 1937-1947.
- 44.**-Coiffier B, Lepage E, Briere J, etal. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with difusse large – B cell lymphoma. *N England J Med* 2002, 346:235-242
- 45.**-Pfreundschunh MG, Trumper L, Ma D, et al. Rdomized itergroup trial od first line treatment for patients >= 60 años with difusse large B cell non – Hodgkin `s lymphoma with a CHOP-like

regimen with or without anti- CD20 antibody rituximab- early stopping after the first interim analysis. Proc ASCO: 2004: 556a."

46.-Treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a north American perspective. Sehn LH et al. Oncology , april 2005.

47.- Prognostic factors in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated by front-line autotransplantation after complete remission: a cohort study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de adulte .Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J, Haioun C, Feugier P, Offner F, Recher C, Stamatoullas A, Morschhauser F, Macro M, Thieblemont C, Sonet A, Fabiani B, Reyes F; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Clin Oncol. 2004 Jul 15;22(14):2826-34.