

Factores Pronósticos en el Linfoma No Hodgkin Agresivo Revisión Bibliográfica

Autores: * Dra. Ma. Mercedes Poveda Ayora * Médico Internista – Centro de Diagnóstico Preventivo – SOLCA
** Dr. Gerson Espinoza Vera ** Médico Internista – R 2 Posgrado de Anestesiología – SOLCA
*** Dra. Ruth Engracia Vivanco *** Médico Internista – R 2 Posgrado de Onco-Hematología – SOLCA
**** Dr. José Encalada Orellana **** Oncólogo Clínico – SOLCA

ABSTRACTO

El Linfoma No Hodgkin (LNH) agresivo es una enfermedad biológicamente heterogénea que puede ser curada a través de regímenes de quimioterapia intensivos. La clasificación de Ann Arbor, utilizada por años para determinar el estadio de la enfermedad, no ofrece evidencia consistente para distinguir los diversos pronósticos a largo plazo de los pacientes con Linfoma No Hodgkin. Algunas características clínicas, biológicas, celulares y moleculares han sido identificadas como poseedoras de significado pronóstico en la evolución de los pacientes con LNH. El conocimiento de estas características pronósticas puede ser utilizado en la práctica diaria con el fin de lograr predecir la evolución de cada paciente de reciente diagnóstico con LNH y lograr así un adecuado régimen de tratamiento.

Palabra Clave: Linfoma No Hodgkin, factores pronósticos, quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

Los Linfomas han sido clasificados según la Revisión Europea Americana de Enfermedades Linfoides (REAL) en Linfoma difuso de células grandes B, Linfoma de células grandes anaplásico y Linfoma periférico de células T. De acuerdo a la International Working Formulation, estos Linfomas de inmunofenotipo B o T son clasificados en subtipos histológicos de células difusas mixtas pequeñas y grandes, células grandes difusas, y Linfoma inmunoblástico. (5,13,24,34)

Los Linfomas agresivos están principalmente constituidos por células más grandes que los linfocitos normales circulantes, con un alto potencial de proliferación, los cuales corresponderían con estadios de proliferación para la diferenciación de antígenos dependientes de células B y T. La gran mayoría de Linfomas

Correspondencias y Separatas:

Dr. José Encalada Orellana Médico Oncólogo
Servicio de Oncología Clínica
ION -SOLCA
Av. Pedro Menéndez Gilbert (Junto a la Atarazana)
Guayaquil - Ecuador

©Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer

ABSTRACT

Aggressive non-Hodgkin's lymphoma is a biologically heterogeneous disease that can be cured with aggressive chemotherapy treatment. The Ann Arbor classification, used to determine the stage of this disease, does not consistently distinguish between patients with different long-term prognosis. Different clinical, biological, cellular and molecular features have been identified as having prognostic significance on the outcome of NHL patients. The knowledge of these prognostic features can be used in everyday practice in order to predict the prognosis of every NHL patient and tailor his or her treatment accordingly.

Key Words: Non Hodgkin's Lymphoma, prognostic factors, risk groups.

agresivos aparecen de novo, pero pueden además desarrollarse de Linfomas de bajo grado preexistentes. (7,8,24)

De ellos, el más común, es el Linfoma difuso de células grandes (60-70% de casos), siguiendo en frecuencia el Linfoma anaplásico de células grandes y el Linfoma periférico de células T. Los Linfomas agresivos desarrollados a partir de linfomas de bajo grado preexistentes son menos susceptibles a la cura. (2,36,40)

La combinación de quimioterapia CHOP ha logrado la curación del 30% de los pacientes con Linfomas difusos de células grandes. (4,9,14,17,19,38,41)

Las razones por las cuales los pacientes con Linfoma agresivo fallan al tratamiento y, consecuentemente, a la prolongación de la supervivencia, se dan al no alcanzar la remisión completa con los esquemas iniciales de quimioterapia, dando como resultado la recaída de la enfermedad. Los pacientes que alcanzan la remisión completa con la quimioterapia inicial y que estuvieron libres de enfermedad a los 24 meses fueron considerados curados, sin embargo, en algunos casos se han podido observar en ellos recaídas a largo plazo. (6,27,32,44,45)

Gran variedad de factores con significado pronóstico han sido



reconocidos en la respuesta al tratamiento observado, recaída libre y sobrevida global en pacientes con Linfomas agresivos. Entre ellos están: la medición de la reserva fisiológica y la habilidad de los pacientes de tolerar los esquemas de quimioterapia intensivos, la carga tumoral y su potencial invasivo, así como el impacto de la enfermedad tumoral en cada paciente.

Basados en estos parámetros pronósticos algunos índices han sido descritos, los cuales pueden identificar a pacientes con diagnóstico reciente como de "bajo grado o de alto grado de riesgo". Los pacientes de bajo grado de riesgo son tratados efectivamente con los regímenes de quimioterapia actuales, mientras que los pacientes con alto grado de riesgo pueden beneficiarse de tratamientos experimentales, tales como tratamientos de consolidación a altas dosis que cuenten con el apoyo de células madre hematopoyéticas posterior a la remisión completa obtenida a través de la quimioterapia inicial, o quimioterapia de inducción de inicio a altas dosis con soporte de células madres. (4,6,11,20,22,23,34,40)

Algunos de estos factores han podido predecir la respuesta de los pacientes con Linfomas agresivos al tratamiento.

FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE

• EDAD

La edad avanzada ha sido relacionada con una sobrevida corta en muchos estudios, en los cuales se ha demostrado que esta asociación varía entre los mayores de 60 y 70 años. Algunos otros estudios han logrado demostrar por el contrario que la edad no constituye un factor pronóstico adverso. Los rangos de remisión completa observados en estos estudios comparativos entre pacientes menores y mayores de 60 años presentaron gran variación debido a que, en la mayoría de los casos, los esquemas de quimioterapia ofrecidos en mayores de 60 años fueron reducidos al 50% de las dosis habituales. (1,5,12,25,43)

La edad per se no constituye un predictor absoluto de sobrevida. Los pacientes con edades avanzadas pueden concomitantemente presentar otras enfermedades debilitantes que afectan su estado funcional y sus reservas fisiológicas, tornándolos así incapaces de tolerar tratamientos de quimioterapia intensivos.

Por lo tanto, se debe considerar que los pacientes con edades avanzadas y con buen estado general, deben ser tratados con dosis completas de quimioterapias en regímenes agresivos con el afán de lograr su curación. (5,12,25,35,40)

• INFECCIÓN POR HIV

Muchos son los factores adversos observados en los pacientes con Linfomas e infección por HIV, pudiendo observarse el tipo Burkitt en las fases iniciales; o asociados a estados de inmunosupresión severos como los Linfomas difusos de células grandes B. Estos pacientes presentan frecuentemente síntomas B severos, estadios avanzados, y enfermedad múltiple a nivel extraganglionar.

Su tratamiento se ve complicado por el estado de inmunosupresión subyacente y la asociación con enfermedades infecciosas que limitan su tolerancia a la quimioterapia intensiva. La sobrevida media de

estos pacientes es menor a 1 año, y sus factores pronósticos adversos incluyen: cuenta de CD4+ menor de 100/ul, Linfomas de células grandes, manifestaciones previas de enfermedad asociada al HIV, LDH elevada y edad mayor a 40 años. (5,28,31,32)

FACTORES RELACIONADOS A LA REACCIÓN TUMORAL Y RESPUESTA INMUNE DEL HUESPED.

• SÍNTOMAS B

Los síntomas B son definidos como fiebre de origen inexplicado, sudoración nocturna, y pérdida de peso mayor del 10%. Los pacientes con síntomas B responden menos a la quimioterapia, observándose en ellos además una pobre sobrevida. (2,7,13)

• VELOCIDAD DE ERITROSEDIMENTACIÓN (VES)

Los pacientes con LNH agresivo usualmente no presentan una velocidad de eritrosedimentación elevada, su elevación ha sido mejor descrita en asociación con factores pronósticos bien establecidos en la Enfermedad de Hodgkin. La VES > 50 mm/h se ha asociado con niveles de remisión completa pobres al igual que pobre sobrevida en los pacientes con LNH agresivo. (10,15,26)

• NIVELES DE ALBÚMINA SÉRICA

Escasos son los estudios que determinan el significado pronóstico de la albúmina sérica, a pesar que sus bajos niveles han sido asociados con niveles de escasa respuesta y niveles altos de mortalidad durante el tratamiento debido a una mayor toxicidad hematológica.

En un reciente estudio realizado por Nicolaidis y col⁽³⁴⁾, los niveles de albúmina < 3.5 g/ml fueron asociados con bajos índices de remisión completa, así como de sobrevida global y libre de recaídas demostrado solo en análisis multivariados.

• NIVELES DE HEMOGLOBINA

Los niveles de hemoglobina menores a 12 g/dl son usualmente asociados a anemia. Los pacientes diagnosticados de forma reciente con niveles de hemoglobina menores de 12 g/dl presentan un incremento en cuanto a los niveles de mortalidad durante el tratamiento y pobres niveles de remisión completa. Está además relacionado con una sobrevida global y libre de recaídas corta. La pobre sobrevida de los pacientes anémicos es considerada un factor independiente de la infiltración en la médula ósea por células del Linfoma. (3,5,10,30,43)

• ESTADO FUNCIONAL

El estado funcional (Performance Status PS) consiste en la medición de la capacidad funcional de los pacientes. Está relacionado a otros parámetros tales como síntomas B, carga tumoral, edad y otras enfermedades concomitantes; los cuales constituyen un indicador de cómo los pacientes pueden tolerar su enfermedad. Un PS >=2 en la escala ECOG constituye un indicador de pobre tolerancia a la enfermedad y por lo tanto un factor pronóstico adverso. (24,40)

• PRODUCCIÓN DE CITOQUINAS POR EL TUMOR O



CÉLULAS REACTIVAS DEL HUESPED

Dentro de este contexto se incluye a la Interleukina 6 (IL-6), citoquina producida por una variedad de tipos celulares tanto benignos y malignos de linfocitos B y T. Sus niveles elevados al momento del diagnóstico han sido relacionados con otras características adversas de esta enfermedad, tales como: síntomas B, niveles elevados de B-2-Microglobulina, pobre PS, niveles bajos de albúmina y aumento de la VES.

Los pacientes con niveles elevados de IL-6 tienen una pobre sobrevida global y recaída libre de enfermedad. ^(28,46,47)

El factor de necrosis tumoral (TNF) es uno de los 10 miembros de la familia de los ligandos que activan la familia correspondiente de los receptores relacionados estructuralmente. Los niveles elevados del TNF en plasma y de sus dos receptores solubles (p55 y p75) en pacientes con Linfomas agresivos fueron asociados con otros factores pronósticos tales como los niveles elevados de LDH y de B-2-Microglobulina, Hb <12 g/dl, Estadio III-IV, tumor "bulky", pobre PS, síntomas B, albúmina <3.5 g/dl, como predictores de una pobre recaída libre de enfermedad y de sobrevida global. ^(2,16,21,29)

Los niveles bajos de albúmina sérica, síntomas B, VES prolongada, y anemia en los pacientes con Linfomas agresivos pueden ser explicados a través de la liberación de citoquinas en la circulación. Esta es la razón por la cual una elevación de IL-6, TNF y sus receptores solubles se correlacionan con estas características de la enfermedad. El TNF y la IL-6 pueden inducir a pérdida de peso y fiebre. La IL-6 es un inductor de la síntesis de fibrinógeno hepático, un mayor determinante de la VES, e inhibidor de la síntesis hepática de albúmina; originando la hipoalbuminemia. ^(45,46,47)

La anemia en los pacientes con LNH sin infiltración a médula ósea puede ser explicada en parte por los niveles altos de TNF en estos pacientes, con analogía a la Leucemia de células peludas, en donde los niveles de TNF contribuyen con el fracaso hematopoyético. ^(24,37,39)

Los antígenos tumorales pueden ser reconocidos por el sistema inmune cuando están asociados con moléculas de complejos mayores de histocompatibilidad (MHC). La ausencia de estas estructuras marcadas por MHC de reconocimiento limitan la inmunovigilancia del huésped tumoral. Los pacientes cuyos tumores carecen de HLA-DR- presentan sobrevida significativamente más corta que aquellos pacientes con tumores HLA-DR+. ^(5,21,24,30)

La B2-microglobulina es una proteína extracelular pequeña, componente estructural de moléculas clase I MHC. Previo al inicio del tratamiento, los niveles séricos elevados de B2-microglobulina son asociados con mayor carga tumoral y con sobrevida corta en pacientes con LNH agresivo. La B2-microglobulina es uno de los parámetros que predicen el riesgo de recaída en pacientes con remisión completa. ^(32,33,37,39)

FACTORES RELACIONADOS AL TUMOR Y SU POTENCIAL INVASIVO.

El sistema de estadificación de Ann Arbor fue originalmente desarrollado para el estadiaje de la Enfermedad de Hodgkin, sin

embargo, es también utilizado para el estadiaje del Linfoma No Hodgkin pese a su diferente comportamiento biológico. Los Linfomas No Hodgkin se presentan frecuentemente en localizaciones primarias extraganglionares, infiltrando con agilidad la médula ósea.

Los pacientes con enfermedad extraganglionar pueden presentar un Linfoma localizado en un solo sitio, con o sin diseminación, o una enfermedad diseminada. El número de sitios extraganglionares afectados es un reflejo de la predisposición de la enfermedad a diseminarse.

La afección de dos o más sitios extraganglionares es considerada uno de los factores pronósticos más importantes, en particular, si una de estas afecciones corresponde a la médula ósea. La infiltración de la médula ósea ha sido a su vez subdividida en infiltración por células grandes similares a aquellas vistas en los ganglios linfáticos, e infiltración por células pequeñas. ^(3,7,28,32,45,46)

Los pacientes con Linfoma de células grandes e infiltración en la médula ósea por células pequeñas tienen un mayor riesgo de recaída, pero sobrevida más larga que aquellos pacientes con afección únicamente por células grandes.

Una medición de la agresividad tumoral y de la carga tumoral es el diámetro de la masa tumoral descrita como la más grande. Los tumores grandes que involucran un solo sitio tienen una tórpida evolución. Este diámetro de significado pronóstico varía en diversos estudios desde más de 5 cms a 10 cms o mayor.

Los análisis multivariados (incluida la Escala Pronóstica Internacional IPI) no han logrado demostrar sin embargo esta asociación pronóstica de acuerdo al tamaño de la masa tumoral. ^(7,10,42,45,46)

En las enfermedades linfoproliferativas los niveles de LDH son marcadores de un incrementado recambio celular que se correlaciona con la carga tumoral. Como ya habíamos expuesto previamente, los niveles de LDH han sido reconocidos como un importante factor que afecta los índices de remisión completa, recaída libre de enfermedad y sobrevida global.

Reportes controversiales han sido publicados en la literatura actual al respecto del significado del inmunofenotipo y su evolución en el LNH agresivo. El fenotipo T está asociado con pobres índices de remisión completa y de sobrevida, observado en los pacientes con estadio IV. El inmunofenotipo T está asociado con enfermedad en estadio avanzado, síntomas B, pobre PS, afección extraganglionar a nivel de piel, hígado y nariz, mientras que los Linfomas de células B afectan el tracto gastrointestinal y el anillo de Waldeyer a nivel extraganglionar. ^(13,24,25)

• ACTIVIDAD PROLIFERATIVA

Los índices de proliferación celular tumoral pueden ser cuantificados mediante la evaluación del DNA a través de una citometría de flujo, o por medio de la proliferación nuclear del antígeno Ki-67. Una elevada actividad de proliferación ha sido correlacionada con una sobrevida pobre en los pacientes con LNH agresivo. En el estudio prospectivo desarrollado por Miller ⁽³³⁾, el Ki-67 se evidenció como



un factor pronóstico independiente en el análisis multivariado de pacientes con LNH agresivo en consideración con los factores de la IPI.^(33,34)

• EXPRESIÓN DE LAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

El LNH expresa una gran variedad de receptores de adhesión. Estos receptores regulan normalmente el tránsito linfocitario y su posición específica a nivel tisular. El receptor linfocitario CD44 facilita la unión de los linfocitos con vénulas endoteliales y su extravasación hacia áreas ganglionares. La expresión del CD44 está relacionada con la agresividad del Linfoma y su diseminación. Un 51% de pacientes con LNH que presentaron expresión antigénica CD44 alta tenían un estadio III-IV de enfermedad, mientras que sólo el 12% con expresión antigénica baja o negativa de CD44 presentaron un estadio avanzado. Similarmente, los pacientes con Linfoma que expresaron niveles altos de CD44 tuvieron una respuesta pobre al tratamiento al igual que de sobrevida global.^(13,24,30,32,44)

• LESIONES GENÉTICAS

El genoma de las células del Linfoma es caracterizado por algunas anomalías cromosómicas, principalmente traslocaciones, aunque también se pueden observar deleciones y mutaciones. A nivel molecular, las traslocaciones genéticas dan como resultado la activación proto-oncogénica, las deleciones cromosómicas y las mutaciones que originan la inactivación de los genes supresores tumorales.

La deleción observada más frecuentemente involucra al brazo largo del cromosoma 6 (6q) y está asociado con mal pronóstico.^(25,27,42)

La traslocación cromosómica t(14;18)(q32;q21), característica genética de los Linfomas foliculares, originan la activación del gen 18q21, el gen bcl-2. La consecuencia de esta traslocación es la presencia en sí de células con altos niveles de proteína bcl-2.

La bcl-2 contribuye con la oncogénesis al bloquear la muerte celular programada, y por lo tanto prolongando así la sobrevida celular. La sobre expresión de la proteína bcl-2 también previene la muerte celular inducida por la mayoría de agentes citotóxicos y la irradiación. Más aún, los niveles de expresión de la familia de las proteínas bcl-2 se transforma al tiempo que el tumor se torna más maligno o posterior al tratamiento, sugiriendo por lo tanto que la expresión de estas proteínas de supervivencia está críticamente relacionada no sólo con el desarrollo tumoral sino también con la progresión tumoral y su resistencia a la terapia. Más del 30% de LNH agresivos presentan la traslocación t(14;18).

La expresión de la proteína bcl-2 no está restringida a los LNH portadores de la traslocación cromosómica t(14;18). Otros mecanismos para la sobre expresión de la bcl-2 incluyen la amplificación cromosómica en 18q y la deleción de regiones no conservadas (residuales 51-85) del gen bcl-2.^(2,21,24,29)

La expresión de la proteína bcl-2 ha sido encontrada en 44 a 55% de los LNH agresivos. Está asociada con estadio III-IV de enfermedad y con enfermedad ganglionar primaria. El rango de recaída fue mayor en los pacientes con la expresión de la bcl-2 y fue el único factor observado en los análisis multivariados durante

la recaída. La sobrevida libre de enfermedad para los pacientes con expresión tumoral de bcl-2 fue significativamente menor y permaneció como factor pronóstico independiente en los análisis multivariados.

La sobrevida global fue también menor en los pacientes con expresión tumoral de la bcl-2, pero con un efecto significativo en la sobrevida global documentado en un estudio a 8 años de seguimiento llevado a cabo por Gascoyne y col., y en donde todos los pacientes recibieron un tratamiento uniforme.⁽¹⁶⁾

Otra alteración descrita de manera importante han sido las mutaciones del gen supresor tumoral p53 localizado en el brazo corto del cromosoma 17, descrito por primera vez en el Linfoma Burkitt y posteriormente relacionado con la transformación histológica de los linfomas foliculares.

Las mutaciones del p53 han sido asociadas con enfermedad en estadios avanzados. El p53 es un componente principal del ciclo celular de revisión que causa tanto la detención de G1 o la muerte celular apoptótica posterior al daño que sufre el ADN. La transcripción del gen apoptótico Bax es regulada por el p53, sugiriendo que éste se halla incluido dentro del ciclo regulador del p53 para la inducción de la apoptosis. Las mutaciones del p53 han sido además implicadas en la resistencia farmacológica. Estas mutaciones en las células de los Linfomas B agresivos son asociadas a mayor edad, estadio clínico avanzado y niveles elevados de LDH. Los análisis multivariados han demostrado que la mutación p53 es un factor pronóstico independiente para la determinación de sobrevida.^(16,21,24,43,45)

Las mutaciones del p53 están relacionadas con rangos de remisión completa bajos y pobre sobrevida en aquellos pacientes clasificados como de bajo riesgo o de riesgo intermedio de acuerdo a los grupos de riesgo de la IPI, sin apreciarse efectos en los índices de remisión completa y de sobrevida de los pacientes en grupos de riesgo intermedio o alto de acuerdo a la IPI.^(24,25,32,40)

ESCALA INTERNACIONAL PRONÓSTICA (INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX IPI)

En el año 1993 el Proyecto Internacional de Factores Pronósticos de LNH desarrolló la escala IPI. Los pacientes con Linfomas agresivos tratados con regímenes de quimioterapia que contenían Doxorrubicina fueron evaluados para la observación de las características clínicas pre tratamiento predictivas para la sobrevida global y recaída libre de enfermedad. Las características clínicas independientemente asociadas incluían edad, PS, LDH, estadio y sitios extraganglionares afectos.

El riesgo relativo de muerte para cada paciente fue calculado sumando el número de factores pronósticos presentes al momento del diagnóstico. Cuatro grupos de pacientes con riesgos relativos similares, bajo (de cero a ningún factor adverso), intermedio bajo (2 factores adversos), intermedio alto (3 factores adversos) y alto (4 a 5 factores adversos) con sobrevida predecible a 5 años de 75%, 51%, 43% y 26% respectivamente, fueron identificados. Para pacientes con edades por debajo de los 60 años, se desarrolló un índice adaptado de acuerdo a su edad, basado en el estadio, PS y LDH. La sobrevida predecible a 5 años de los 4 grupos de riesgo,



bajo (sin factores de riesgo), bajo intermedio (1 factor de riesgo), alto intermedio (2 factores de riesgo), y alto (3 factores de riesgo) fue del 83%, 69%, 46%, y 32% respectivamente. Los estudios subsecuentes han validado el significado pronóstico de la IPI en los Linfomas agresivos así como su utilidad en los Linfomas de bajo grado. ^(24,32)

En el estudio de la IPI, sin embargo, los reconocidos factores pronósticos como los niveles de sero albúmina y B2 microglobulina, no fueron incluidos en el análisis (niveles de sero albúmina), o no mostraron significado pronóstico (B2 micorglobulina), puesto que pocos pacientes tenían niveles de éstos previos al inicio del tratamiento. Desde el desarrollo de la IPI otros factores han sido descritos con significado pronóstico pero mantienen su independencia pronóstica en los análisis multivariados, por tanto, han sido tomados en consideración para la estimación del pronóstico individual de cada paciente con LNH agresivo. ^(24,25,32,40)

Tabla 1.

Bibliografía

1. Ansell MS, Falkson G, Van der Merwe R et al. Chronological age is a multifactorial prognostic variable in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 1992;3:45-50.
2. Aviles A, Narvaez BR, Diaz-Maqueo JC et al. Value of serum B2-microglobulin as an indicator of early relapse in diffuse large cell lymphoma. *Leukemia Lymphoma* 1993;9:377-380.
3. Azab BM, Henry-Amar M, Rougier P et al. Prognostic factors in primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multivariate analysis, report of 106 cases, and review of the literature. *Cancer* 1989;64: 1208-1217.
4. Boyd DB, Coleman M, Parish SW et al. COPBLAM III: Infusional combination chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1988;6:425-433.
5. Cabanillas F, Velasquez WS, Hagemester FB et al. Clinical biologic and histologic features of late relapses in diffuse large cell lymphoma. *Blood* 1992;79:1024-1028.
6. Coiffier B, Gisselbrecht C, Herbrecht R et al. LNH-84 regimen: a multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1989;7:101 8-1026.
7. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM et al. Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. *The Groupe d'Etudes des Lymphomes Aggressifs. Journal of Clinical Oncology* 1991;9:21 1-219.
8. Coiffier B, Lepage E. Prognosis of aggressive lymphomas: a

Modalidades de Tratamientos empleadas en los Pacientes con Linfoma de Hodgkin por Grupos

	Grupo 1 n %	Grupo 2 n %	Total n %
RTP	83 (53%)	32 (37%)	115 (48%)
PQT + RTP	47 (30%)	33 (38%)	80 (33%)
PQT	22 (14%)	18 (21%)	40 (17%)
CIR+RTP	2 (1,2%)	1 (1,2%)	3 (1,2%)
MQT+RTP	1 (0,6%)	1 (1,2%)	2 (0,8%)
CIR+PQT	1 (0,6%)	0	1 (0,4%)
MQT	0	1 (1,2%)	1 (0,4%)
No definido	156	86	242 (100)

Cuadro 4



- study of five prognostic models included in the LNH-84 regimen. *Blood* 1989;74:558-564.
9. Coltman CA, Dahlberg S, Jones SE et al. CHOP is curative in thirty percent of patients with diffuse large cell lymphoma: a twelve year Southwest Oncology Group follow up. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1986;5:197.
 10. Conlan MG, Armitage JO, Bast M et al. Clinical significance of hematologic parameters in non Hodgkin's lymphoma at diagnosis. *Cancer* 1991;67:1389-1395.
 11. Conlan MG, Bast M, Armitage JO et al. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. *Journal of Clinical Oncology* 1990;8:1163-1172.
 12. D'Amore F, Brincker H, Christensen BE et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Annals of Oncology* 1992;3:379-386.
 13. Epelbaum R, Faraggi D, Ben-Arie Y et al. Survival of diffuse large cell lymphoma. A multivariate analysis including dose intensity variables. *Cancer* 1990;66: 1124-1129.
 14. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1993 ;328:1002-1006.
 15. Friedman S, Henry-Amar M, Cosset JM et al. Evolution of erythrocyte sedimentation rate as predictor of early relapse in post-therapy early-stage Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology* 1988;6:596-602.
 16. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S et al. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90 :244-251.
 17. Gianni AM, Bregni M, Siena S et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1997;336:1290-1297.
 18. Gisselbrecht C, Oksenhendler E, Tirelli U et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. *American Journal of Medicine* 1993 ;95:188-196.
 19. Gordon LI, Harrington D, Andersen J et al. Comparison of a second generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1992;327:1342-1349.
 20. Gulati SC, Shank B, Black P et al. Autologous bone marrow transplantation for patients with poor prognosis lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1988;6:1303-1313.
 21. Hagberg H, Killander A, Simonsson B. Serum B2-microglobulin in malignant lymphoma. *Cancer* 1983 ; 51:2220-2225.
 22. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C et al. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor risk aggressive non Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH 87-2. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15:1131 -1137.
 23. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high grade non Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 464 patients. *Groupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte. Journal of Clinical Oncology* 1994;12:2543-2551.
 24. Harris NL, Jaffe ES, Stein ES et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
 25. Hayward RL, Leonard RCF, Prescott RI, with the members of the Scotland and Newcastle Lymphoma Group Therapy Working Party. A critical analysis of prognostic factors for survival in intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma. *British Journal of Cancer* 1991 ;63:945-952.
 26. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin's disease. *Annals of Internal Medicine* 1991 ;114:361-365.
 27. Hoskins PJ, Ng V, Spinelli JJ et al. Prognostic variables in patients with diffuse large-cell lymphoma treated with MACOP-B. *Journal of Clinical Oncology* 1991;9:220-226.
 28. Jaganath S, Velasquez WS, Tucker SL et al. Tumor burden assessment and its implication for a prognostic model in advanced diffuse large-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1986;4:859-865.
 29. Johnson PWM, Whelan J, Longhurst S et al. B2-microglobulin: a prognostic factor in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *British Journal of Cancer* 1993;67:792-797.
 30. Jones SE, Miller TP, Connors JM. Long term follow up and analysis for prognostic factors for patients with limited stage diffuse large cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 1989;7:1186-1191.
 31. Loeffler M, Mauch P, MacLennan K et al. Hodgkin's disease; review on prognostic factors. *Annals of Oncology* 1992;3 (suppl 4): 63-66.
 32. Lopez-Guil!ermo A, Montserrat E, Reverter JC et al. Large cell lymphoma: a study of prognostic factors and assessment of five recently proposed predictive systems. *Leuk Lymphoma* 1993;10:101-109.
 33. Miller TP, Grogan TM, Dahlberg S et al. Prognostic significance



- of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. *Blood* 1994;83:1460-1466.
34. Nicolaidis C, Fountzilas G, Zoumbos N et al. Diffuse large cell lymphomas: identification of prognostic factors and validation of the International Non Hodgkin's Lymphoma Prognostic Index. *Oncology* 1998 (in press).
 35. Pereira A, Cervantes F, Montserrat E et al. Non-Hodgkin's lymphoma of unfavorable histology: a multivariate analysis of factors predicting the response to CHOP. *Hematology-Oncology* 1987;5:203-211.
 36. Robertson LE, Redman JR, Butler JJ et al. Discordant bone marrow involvement in diffuse large-cell lymphoma: a distinct clinical-pathologic entity associated with a continuous risk of relapse. *Journal of Clinical Oncology* 1991 ;9:236-242.
 37. Salles G, Biennu J, Bastion Y et al. Elevated circulating levels of TNF α and its p55 soluble receptor are associated with an adverse prognosis in lymphoma patients. *British Journal of Haematology* 1996;93 :352-359.
 38. Schneider MA, Strauss JD, Schluger EA et al. Treatment results with an aggressive chemotherapy regimen (MACOP-B) for intermediate and some high grade non-Hodgkin's lymphomas. *Journal of Clinical Oncology* 1990;8 :94-102.
 39. Seymour JF, Talpaz M, Cabanillas F et al. Serum interleukin-6 levels correlate with prognosis in diffuse large-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1995;13:575-582.
 40. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR et al. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1993;329:987-994.
 41. Skarin AT, Canellos GP, Rosenthal DS et al. Improved prognosis of diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma by use of high dose methotrexate alternating with standard agents (M-BACOD). *Journal of Clinical Oncology* 1983;2:91-98.
 42. Slymen DJ, Miller TP, Lippman SM et al. Immunobiologic factors predictive of clinical outcome in diffuse large-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1990;8:986-993.
 43. Stein RS, Greer JP, Flexner JM et al. Large cell lymphomas. Clinical and prognostic features. *Journal of Clinical Oncology* 1990; 8:1370-1379.
 44. Vaccher E, Tirelli U, Spina M et al. Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas: a single institute study of 96 patients. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:2217-2223.
 45. Velasquez WS, Jagannath S, Tucker SL et al. Risk classification as the basis for clinical staging of diffuse large-cell lymphoma derived for 10 year survival data. *Blood* 1989;74:551-557.
 46. Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD. The importance of age in survival in patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1988;6: 1838-1844.
 47. Warzocha K, Salles G, Biennu J et al. Tumor necrosis factor ligand-receptor system can predict treatment outcome in lymphoma patients. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15 :499-508.

Del Editor

EL ARBITRAJE

Los textos que publica la revista "ONCOLOGÍA" se seleccionan en función de su valor científico. Con el objeto de asegurar en lo posible la difusión únicamente de información válida, estos son sometidos a un proceso de arbitraje o revisión editorial científica.

Cada manuscrito se envía a varios revisores o árbitros que dan su opinión sobre la idoneidad del texto. A veces, la aceptación de los artículos está condicionada a la realización de los cambios sugeridos por nuestros revisores. Para evitar influencias ajenas a la calidad del texto, los revisores reciben manuscritos en los que se omiten los nombres de los autores.

El buen revisor es la clave de una buena revista. De su buen juicio, ética, conocimiento y dedicación depende la calidad del contenido de la revista. Para ellos, el reconocimiento a su labor y el agradecimiento de la revista.

Adaptada de: Boletín OPS, 1996.

