



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO "LA RAZA".
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA

UN ESTUDIO RETROSPECTIVO UNICENTRICO DEL SEGUIMIENTO DE LOS
PACIENTES CON LNH Y EH TRATADOS CON DOSIS ALTAS DE
QUIMIOTERAPIA Y TRASPLANTE AUTOLOGO DE CELUAS TALLO
HEMATOPOYETICAS PERIFERICAS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

HEMATOLOGIA

PRESENTA:

DRA. ELSA VERÓNICA AVILA ARREGUIN



ASESORES DE TESIS:
DR JORGE VELA OJEDA.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA.

DR. FRANCISCO JOSE TRIPP VILLANUEVA
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2005

m342695



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO "LA RAZA".
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA



Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Educación e Investigación Médica

Dr. Jorge Vela Ojeda
Jefe del departamento Hematología



Dr. Francisco José Tripp Villanueva
Médico Adscrito a Hematología



Dra. Elsa Verónica Ávila Arreguín
Médico Residente de Hematología

Número definitivo del protocolo: 2003-690-0012

AGRADECIMIENTOS:

A MIS PADRES: Por su apoyo incondicional en todos los proyectos de mi vida.

A MI ESPOSO: Por su amor y comprensión en todo momento.

A MIS MAESTROS: En especial al Dr. Tripp y al Dr. Vela que me apoyaron y tuvieron toda la confianza en mi persona para llegar a ser una Hematóloga.

A todos mis Compañeros, amigos y a aquellas personas que influyeron positivamente en mi formación profesional.

UN ESTUDIO RETROSPECTIVO UNICÉNTRICO DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON LNH Y EH TRATADOS CON DOSIS ALTAS DE QUIMIOTERAPIA Y TRASPLANTE AUTOLOGO DE CELUAS TALLO HEMATOPOYETICAS

MATERIAL Y METODOS: De julio de 1994 a diciembre del 2002, se analizaron un total de 78 pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin y Linfoma Hodgkin, en el Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, independientemente del estado clínico de la enfermedad, realizándose técnica de movilización con FEC-G, FEC-GM, FEC + ciclofosfamida o Ifosfamida, o directamente de la médula ósea, y fueron sometidos a dosis altas de quimioterapia, seguidos de trasplante autólogo de células tallo hematopoyéticas.

RESULTADOS: Se realizó un análisis univariado y multivariado y los factores pronósticos independientes que influyeron en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad fueron: el estado de la enfermedad previo al trasplante ($p=0.0008$), así como la presencia de infecciones virales y micóticas asociadas al trasplante ($p<0.04$).

CONCLUSIONES: La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global están determinadas en base al estado de la enfermedad previo al trasplante y la presencia de infecciones micóticas y virales asociadas a la inmunosupresión del trasplante.

Palabras clave: supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, Linfoma de Hodgkin, Linfoma no Hodgkin, trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

A SINGLE RETROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS TREATED WITH HIGH DOSE CHEMOTHERAPY AND AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANT (ASCT) IN PATIENTS WITH HODGKIN'S DISEASE (HD) AND NON HODGKIN'S LYMPHOMA (NHL).

MATERIAL AND METHODS: from July 1994 to December of 2002 we analyzed a total of 78 patients who underwent ASCT stem cells where mobilized using G-CSF, GM-CSF plus cyclophosphamide or Iphosphamide after that, the patients received high doses of chemotherapy followed by autologous stem cell transplant.

RESULTS: after an univariate and cox regression model analysis, the prognostic factors that have influence in the overall survive (OS), and disease free survive (DFS), were the state of the disease previous to the ASCT ($p=0.0008$), and the presence of viral and fungal infections after ASCT ($p<0.04$).

CONCLUSIONS: The most important variables that predict OS and DFS in patients with NHL and HD treated with ASCT are the state of the disease before ASCT and viral and fungal infections.

Key words: Global survive, disease free survive, autologous bone marrow transplant, Hodgkin disease, Non Hodgkin Lymphoma, steam cells.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:

El linfoma de Hodgkin y los linfomas No Hodgkin son un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen de las células B o T o células natural Killer en varios estadios de maduración, esto explica la heterogeneidad de los linfomas.

El diagnóstico de linfoma no Hodgkin (LNH) surgió del trabajo publicado por Thomas Hodgkin en 1832 titulado "Acerca de algunos aspectos mórbidos del las glándulas absorbentes y el bazo", Hodgkin fue el primero en advertir que las adenopatías podrían ser primarias y no secundarias a infecciones o carcinomas. Desde la descripción inicial, el estudio del LNH se desarrolló en 4 periodos históricos: 1) manifestaciones clínicas, 1832 a 1900, 2) Histopatología , 1900 a 1972; 3) Inmunopatología, 1972 hasta el presente y 4) Genética molecular, 1982, hasta ahora.

En una conferencia internacional sobre leucemias y linfomas realizada en 1967 en Ann Arbor, Michigan, Good y Finstad discutieron la relación de las células B y T con las neoplasias linfoides y Demeshek opinó que estas últimas eran aberraciones de las células con actividad inmunológica y que la transformación de los linfocitos en blastos (inmunoblastos) podían resultar de estimulación antigénica. En 1972, el hallazgo de la inmunoglobulina monotípica de la superficie celular (células B), o la formación de las rosetas con eritrocitos de carnero (células T) confirmó el origen inmunológico de las neoplasias linfoides. En 1974 Lennert y col. Lukes y Collins clasificaron al LNH de acuerdo con la fuente celular en el sistema inmune. Los anticuerpos monoclonales contra los antígenos de diferenciación linfocitaria permitieron detectar estudios secuenciales en la evolución de las células B y T e identificar los subtipos de LNH. En la década de los 80', el descubrimiento de la reorganización de los genes de las inmunoglobulinas (Ig) y los receptores de células T en los linfomas B y T, corroboró la génesis linfoide del linfoma no

Hodgkin a nivel molecular. Los avances logrados en las últimas dos décadas no solo involucran el reconocimiento de las inmunoglobulinas y genética molecular de estas enfermedades sino también el desarrollo de los tratamientos curativos para muchos pacientes con LNH (1,2).

Una de las primeras clasificaciones fue propuesta por Rappaport, la cual se basó solo en características morfológicas, e incluyó el patrón de involucro nodal (nodular o difuso). El intento para identificar la contraparte de las diferentes entidades de linfoma conduce a la clasificación de Kiel por Lennert, la cual se basa en el patrón de crecimiento celular, utilizando métodos citológicos e inmunológicos. La clasificación de Working Formulation (WF) fue el resultado de un patrocinio del Instituto de Cancer, multi-institucional, en un intento de evaluar las distintas clasificaciones. La WF divide a los linfomas en bajo grado, intermedio y alto grado, basado en los resultados de correlación clínica, sin embargo esta clasificación no tomó en cuenta el estudio de inmunofenotipo ni el análisis molecular, por lo que más recientemente surge la clasificación de la REAL del Grupo Internacional del Estudio del Linfoma, esta clasificación difiere de las previas ya que enlista por separado las diferentes entidades basadas en criterios morfológicos, inmunofenotipo y análisis molecular, mejora en el entendimiento de la biología celular e incorpora entidades que son reconocidas como únicas con un tratamiento específico. Estas incluyen los linfomas de las células del manto, linfoma anaplásico de célula T, linfoma mediastinal de células grandes B y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas.

Finalmente surge la clasificación realizada por la OMS en la cual se toma por separado cada entidad patológica agrupándolas de acuerdo a la estirpe histológica según se trate de

estirpe B o de estirpe T ó NK, tomando en cuenta el inmunofenotipo para poder agruparlas y ser más específica.(1,2,3).

LINFOMA NO HODGKIN DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD.

Este tipo de linfoma constituye un grupo heterogéneo de neoplasias, que se caracterizan por su curso indolente y por ser incurables. Dentro de ellos se encuentra el LNH folicular siendo este el más común de su grupo, su etiología es desconocida. Patología: sus características se detectan por medio de tinciones con hematoxilina y eosina, con un patrón característico con disrupción de la arquitectura normal con presencia de agregados foliculares compuestos por centroцитos y centroblastos, y el grado de folículos puede variar, así mismo la proporción de células grandes y pequeñas en el folículo, aunque usualmente se encuentra un predominio de células pequeñas. La infiltración al hueso es común. La expresión del anticuerpo monoclonal en la superficie es positivo para CD19, CD20, CD10 y negativo para CD5. La traslocación citogenética 14:18 ocurre en la mayoría de los casos de linfoma folicular , lo cual favorece la yuxtaposición del gen de la cadena pesada, que se traduce en una sobreexpresión de BCL2 que produce una inhibición de la apoptosis. El linfoma folicular es raramente curado. (4,5,6).

El LNH de linfocito pequeño constituye solo el 4% de los linfomas en el adulto. Morfológicamente se caracteriza por tener un núcleo redondo con cromatina densa y muy escaso citoplasma. Inmunohistoquímica: Son originadas de las células B aunque pueden tener células T reactivas y expresan inmunoglobulinas de superficie, generalmente IgM y son típicamente CD5, CD23 y CD43, también expresan pan B pero sin CD10. Citogenética: Se ha asociado a trisomía 12, anormalidades que involucran 13q y al gen del retinoblastoma (RB), hasta en el 25% de los casos. La traslocación 11; 14 y el rearreglo del gen BCL1 también se han reportado en algunos estudios. El Linfoma linfoplasmocitoide, representa

del 7 al 19% de los LNH. El diagnóstico de este tipo de linfomas se hace difícil si no se cuenta con un ganglio linfático adecuado. Inmunohistoquímica: por definición es de origen B y se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas de superficie e intracitoplasmática usualmente de tipo IgM, existe infiltrado de células linfoplasmocitoides HLA DR, CD19, y CD20 positivas, o pueden no tener la expresión de estos antígenos y a cambio tener CD38 positivo. No se han descrito anormalidades cromosómicas específicas, pero se ha documentado rearrreglo en los genes de las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas. Características clínicas: Este tipo de linfoma ocurre generalmente en ancianos, con presencia de linfadenopatía con o sin esplenomegalia, la médula osea generalmente se encuentra involucrada y la mayoría de los pacientes tienen una paraproteína. En la macroglobulinemia de Waldeström la proporción de la paraproteína es mayor de 20g/L y en ocasiones se asocia a prueba de COOMBS positiva. (7,8).

Linfomas de las células del manto. Antiguamente llamado linfoma centrocítico, e incluido en los linfomas de bajo grado. En la WF se refería como difuso de linfocito pobremente diferenciado, linfoma difuso, o linfoma linfocítico intermedio y finalmente linfoma de la zona del manto. Morfología: se caracteriza por expansión de la zona del manto, por una población homogénea de células linfoides pequeña que recuerda las células pequeñas del linfoma folicular. Inmunohistoquímica: Los tumores son de células B monoclonales que expresan inmunoglobulina de superficie IgM o IgD. Las células son característicamente CD5+ con antígeno pan-B positivo, pero falta expresión de CD10 y CD23, existe sobre expresión de la ciclina D1, la cual se detecta con anticuerpos apropiados. Citogenética: Este tipo de linfomas se ha asociado con traslocación cromosómica característica t(11;14) q13;q32. Esta traslocación involucra al gen de las inmunoglobulinas de cadena pesada, y el locus BCL1 en el cromosoma 11. Las consecuencias moleculares de esta traslocación son la

sobreexpresión de la ciclina D1, que codifica al gen PRAD-1, el cual se sitúa cercano al punto de ruptura y es crítico para la progresión de las células en fase G1 a fase de síntesis en el ciclo celular. Esta traslocación se encuentra presente hasta el 60% de los casos. Características clínicas: Se presenta generalmente en pacientes adultos mayores. Con linfadenopatías así como hepatoesplenomegalia, infiltración a médula ósea y con involucro a la sangre periférica, e infiltración extranodal, particularmente del tracto gastrointestinal, con una sobrevida media de 30 a 40 meses.

Los linfomas de la zona marginal (linfoma monocitoide de células B): Esta clasificación propuesta por la REAL surge de la zona marginal. Son un grupo de entidades de origen común, de esta forma, los linfomas MALT y linfomas monocitoides de células B han sido relacionados. Los pacientes con un linfoma MALT generalmente tienen enfermedad localizada en un 78% de los casos. Puede haber infiltración de localización extranodal, que generalmente involucra a la mucosa gástrica o las glándulas parótidas; su apariencia histológica es idéntica a los linfomas de la zona marginal. Inmunohistoquímica: Tiene característicamente inmunoglobulina de superficie generalmente IgM, CD19, CD20, y CD22 positivos, pero CD5, CD10, y CD23 negativos. Estos linfomas son considerados como la contrapartida de los linfomas monocitoides de células B. Características clínicas: generalmente existen linfadenopatías y suele ocurrir transformación a un grado más alto de malignidad. (9,3,5).

Linfoma esplénico de la zona marginal (de linfocitos vellosos). Esta entidad es rara, se caracteriza por involucro al bazo y ha sido considerada como la contraparte en el bazo de los linfomas de MALT. La cuenta de leucocitos es generalmente elevada. Inmunohistoquímica: Expresan CD19, CD20, CD22 y CD79a y son típicamente CD5 y

CD10 negativos. Las características clínicas generalmente se relacionan con el crecimiento del bazo. La médula ósea se encuentra involucrada, pero sin afección a ganglios.

Aproximadamente el 85% de los linfomas (LNH) surgen del linaje de las células B. Los estados en el desarrollo del linfocito B se han definido mediante factores moleculares y se han detectado factores de maduración e immortalización en puntos específicos de la ontogenia de las células B. Varios de los factores que controlan el orden de rearreglos y expresión de los genes de las inmunoglobulinas han sido identificados. La activación periférica de las células B se caracteriza por afinidad antigénica, maduración y diferenciación terminal sobre reguladas. El sistema linfóide está siempre en homeostasis, con una gran expansión de células en todas sus etapas así como células en apoptosis.

El BCL 2 fue el 1er miembro descubierto de una gran familia de reguladores apoptóticos. La traslocación 14; 18 presente en el 85% de los linfomas foliculares de células B, se caracteriza por yuxtaposición del gen BCL-2 y activación del mecanismo antiapoptótico.

Así mismo existe una sobreexpresión de c-Myc el cual tiene un papel de inductor de proliferación. Existe también desregulación en otra vía apoptótica como es la de FAS dando como resultado una desregulación de los eventos de apoptosis y proliferación celular, con la consiguiente expansión clonal y perpetuidad de las células neoplásicas. (9).

El tratamiento para los linfomas de bajo grado en un inicio estaba basado en la administración de clorambucil y prednisona con lo cual se lograba una buena respuesta inicial, sin embargo con alto porcentaje de recaídas a corto plazo, con una media de supervivencia de 9 años. (7).

En los linfomas de bajo grado, el trasplante autólogo de células tallo hematopoyéticas (TACH) es una opción como terapia de consolidación en pacientes en 1ra remisión. Freedman y asociados reportaron un estudio fase II en 83 pacientes con linfoma folicular y

factores de mal pronóstico quienes fueron sometidos a TACH, posterior a 6 ciclos de quimioterapia tipo CHOP. Posterior a una media de seguimiento de 45 meses, la supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de 63%, desafortunadamente la frecuencia de síndrome mielodisplásico (SMD); o leucemia aguda postrasplante fue alta (7).

LINFOMA NO HODGKIN DE GRADO INTERMEDIO DE MALIGNIDAD.

Linfoma difuso de células grandes:

Los linfomas B de células grandes morfológicamente están compuestos por células grandes que recuerdan a centroblastos o inmunoblastos. La apariencia más común es de una mezcla de células centroblasto-like ó inmunoblasto-like. Otros tipos de células incluyen las grandes hendidas o multilobuladas y las grandes anaplásicas idénticas a las de linfoma anaplásico T de células grandes o nulas. El inmunofenotipo expresa inmunoglobulinas y uno o más antígenos asociados a las células B (CD19, CD20, CD22, CD79) así como CD45. También pueden coexpresarse CD5 y CD10. Características genéticas: El gen BCL 2, está reordenado aproximadamente en el 30% de los linfomas difusos B de células grandes, c-Myc está ocasionalmente reordenado y el gen BCL6 está reordenado en el 20 a 40% de los casos, el cual le confiere un buen pronóstico. Características clínicas: son linfomas de crecimiento rápido que pueden ser nodales o extranodales, la localización más frecuente es el estómago aunque la mayoría de los linfomas primarios del SNC, hueso, riñón y testículo son también linfomas difusos de células grandes B; casos excepcionales se presentan como una invasión intravascular predominantemente.

En este grupo de pacientes la cura usando quimioterapia es de aproximadamente el 50%, dependiendo de sus factores pronósticos. En los casos en que existe recaída o falla al tratamiento de inducción a la remisión, el trasplante autólogo de médula osea o de células tallo periféricas puede prolongar la supervivencia. (10).

La quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, vincristina, antracíclico y predinona), es el tratamiento de 1ra línea para pacientes con LNH agresivo, aunque la supervivencia libre de enfermedad a 5 años es solo de 40 al 45% y en los pacientes que alcanzan remisión del 50% y de estos el 10 al 20% recaen. En los pacientes que recaen y son sensibles a quimioterapia de 2a línea se ha demostrado que usando dosis altas de quimioterapia seguidos de TACH, se obtiene una SLE a 5 años del 45% (7,11,12).

El LNH es actualmente la primera indicación de trasplante autólogo de células tallo hematopoyéticas. Este no es un tratamiento útil en todos los pacientes pero en ciertas circunstancias, es la mejor oportunidad de cura. (13).

Los pacientes con recaída temprana de la enfermedad que son quimiosensibles se pueden beneficiar con dosis altas de quimioterapia seguidos de TACH. Uno de los regímenes de acondicionamiento mas comunes para este tipo de linfomas es BEAC (BCNU, etopósido, arabinósido de citosina y ciclofosfamida (14).

LINFOMA NO HODGKIN DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD

LINFOMA NO HODGKIN ANAPLÁSICO.

Dentro de esta clasificación se encuentra el linfoma de células grandes anaplásico considerándose en la WF como LNH de alto grado de malignidad. En un inicio se pensó se trataba de un Linfoma de Hodgkin, por la expresión constante de Ki 1/CD30+. Se caracteriza por una frecuente proliferación de blastos pleomórficos grandes. Los genes que participan en esta entidad son la traslocación de nucleoplasmina (NPM) y la cinasa del linfoma anaplásico (ALK). Se distinguen 3 entidades de LNH anaplásico: sistémico primario ALK+, sistémico primario ALK- y primario cutáneo. Se asocia a la t (2; 5), la cual está presente en el 40% de los casos. La porción del gen de la NPM se une por su dominio

N-terminal a la parte del gen ALK, resultando en la producción de una proteína quimérica de 80kd, llamada NPM-ALK. La actividad del dominio ALK se traduce en un aumento de la actividad mitógena. Se dice que los pacientes ALK + parecen beneficiarse por una disminución en la expresión BCL2. El inmunofenotipo de este linfoma consiste en ALK +, CD30+, EMA (antígeno de membrana epitelial), CD45+/-, CD15-, CD3+/- y ALK+, y puede haber expresión de marcadores T. El pronóstico de estos pacientes es malo dada la falta de respuesta al tratamiento de quimioterapia convencional y una opción terapéutica es el TACH. (5).

LINFOMA NO HODGKIN LINFOBLÁSTICO:

Este linfoma se describió en 1905 en un artículo de Sternberg, también llamado como sarcoma de Sternberg en el cual el linfoma mediastinal fue descrito. Por evaluación morfológica es indistinguible de LLA (leucemia linfoblástica Aguda). El 80% de los linfomas linfoblásticos son de origen T y menos del 20% B, por lo que el inmunofenotipo expresa CD7, CD5, CD2, CD3 ó CD3 negativo, CD4 o CD8 positivos. Las subdivisiones morfológicas en Linfoma linfoblástico no parecen tener significancia pronóstica. El 20% de todos los casos son CD10 ó CALLA positivos lo que le confiere un buen pronóstico. Las anomalías en el cariotipo se observan en 73 al 94% de los pacientes y consisten en 14q11, 7q34, 9; 17. Los factores pronósticos adversos son la presencia de infiltración al sistema nervioso, la presencia de masa mediastinal y niveles elevados de DHL. El tratamiento para este tipo de pacientes en un inicio se basó en quimioterapia tipo CHOP (ciclofosfamida, vincristina, daunorrubicina y prednisona), más administración de L asparaginasa, así como profilaxis a sistema nervioso central (SNC) con radioterapia y terapia intratecal y posteriormente mantenimiento con metotrexate y 6 mercaptopurina, alcanzando un 95% de respuestas. Ahora, se ha establecido que el LNH linfoblástico

deberá de recibir esquema de quimioterapia igual que el de una Leucemia Aguda Linfoblástica. El trasplante de médula osea es la mejor opción terapéutica de consolidación en pacientes que han alcanzado la remisión, con lo cual se prolonga la supervivencia libre de enfermedad. (15).

LINFOMA DE BURKITT

Linfoma de células pequeñas no hendidas es el término original acuñado por Lukes y Collins basándose en la clasificación morfológica de las células del centro germinal normal. La REAL ha aprobado esta designación y sugiere se abandone el término de linfoma de células pequeñas por el de Linfoma de Burkitt. En África ecuatorial el LNH Burkitt ocurre con una particular incidencia de 5 a 15 por 100 000 niños por año, contrario a 2 a 3 por millón en los Estados Unidos. Este linfoma usualmente es de características extranodales. La presentación con linfadenopatías periféricas diseminadas es poco habitual, la presentación abdominal con involucro al SNC en la variedad esporádica es lo más común, teniendo como manifestaciones clínicas, principalmente alteraciones digestivas, como nausea, vómito, hemorragia gastrointestinal, apendicitis, raramente perforación intestinal, así como involucro a órganos del retroperitoneo. Son comunes los tumores maxilares, así como los tumores dela orbita con involucro del SNC, nervio óptico, meninges, nervios craneales etc.

El diagnóstico se hace por biopsia de la lesión, es frecuente el involucro abdominal y el estudio citogenético y de inmunofenotipo confirman el diagnóstico, la inmunoglobulina de superficie y Tdt son negativos. La deshidrogenasa láctica aunque no es muy específica generalmente se correlaciona con el tamaño del tumor, así como los niveles de $\beta 2$ microglobulina . Existiendo una clasificación de acuerdo al grado de extensión tumoral. Este tipo de linfoma se correlaciona fuertemente con el síndrome de lisis tumoral.

El curso clínico de los linfomas de alto grado como el de las células pequeñas no hendidas o el linfoma linfoblástico, es extremadamente agresivo, y se caracteriza por ser un tumor altamente proliferativo y frecuentemente tiene infiltración a médula ósea y a sangre periférica. Se han utilizado regímenes intensivos de quimioterapia como el usado en la leucemia aguda linfoblástica aguda. Los esquemas de tratamiento incluyen la administración de ciclos frecuentes de citarabina más metotrexate, ya que estas dos drogas son dependientes exclusivamente de ciclo celular en fase de síntesis, así como la combinación de ciclofosfamida e incluso ifosfamida, con una epipodofilotoxina, antraciclinas y vincristina, así como la profilaxis al SNC.

A pesar de esto las recaídas son frecuentes y la opción terapéutica en este caso será el recibir dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo o alogénico, lo cual puede incrementar la supervivencia hasta en un 60 a 75% en pacientes en primera remisión completa.

LINFOMAS EXTRANODALES:

Otro grupo de linfomas lo constituyen los linfomas como el angiocéntrico, la micosis fungoides y el síndrome de Sezary. El linfoma angiocéntrico previamente conocido como granuloma letal, linfoma nasal de células T, o granuloma linfomatoideo, se caracteriza por angiocentricidad y expresa CD4 y CD56. Este tipo de tumor generalmente presente en la cavidad nasal destruye y perfora los huesos de la nariz con afección de los senos paranasales. Con el tratamiento convencional se logran pocas respuestas y una opción terapéutica para estos pacientes es recibir dosis altas de quimioterapia y rescate con células tallo autólogas.

Las micosis fungoide y Síndrome de Sezary se caracterizan por la presencia de células pequeñas con núcleos de aspecto cerebriforme, las células de Langerhans se observan

frecuentemente. Este tumor expresa antígenos CD2, CD3, CD5 y en algunos casos CD7, CD4 y CD8 son positivos. Los pacientes presentan infiltrado en placa o múltiples nódulos o eritrodermia generalizada. Cuando existe infiltración a la sangre se denomina Síndrome de Sezary, pero cuando existe infiltración a alguna viscera podemos decir que es una transformación a un linfoma de células grandes. Este tipo de linfomas responde bien a tratamiento local con PUVA, baño de electrones o interferón gama (3).

LINFOMA DE HODGKIN

Se reportan 7,400 casos nuevos por año de Linfoma de Hodgkin (LH) en los Estados Unidos y 1,400 muertes anuales, lo que representa el 1% de los casos de canceres nuevos diagnosticados en Estados Unidos. El LH es una de las neoplasias más curables (aproximadamente 80%), en menos de un cuarto de los pacientes no se logra remisión completa después de la terapia inicial, y de los pacientes que alcanzan la remisión completa una tercera parte recae. Para estos pacientes que presentan recaída, el trasplante de células hematopoyéticas es una opción de tratamiento ya que prolongará la supervivencia libre de enfermedad.

La célula maligna en esta enfermedad es la de Reed Stenberg, la cual es grande, puede ser lobulada binucleada o multinucleada, de contenido homogéneo, acidófilo, el nucléolo es un cuarto del tamaño del núcleo, el citoplasma es abundante y anfófilico, una variante de ésta célula es la mononuclear plegado y lobulado ("popcorn"), que se encuentra en la variedad de predominio linfocítico y la célula lacunar en la esclerosis nodular. (16,5).

CLASIFICACION DE LINFOMA DE HODGKIN

Lukes y Butler	Rye	REAL	OMS
Linfocítico e histiocítico nodular	Predominio linfocítico	Predominio linfocítico	Predominio linfocítico nodular
Difuso		Clásico rico en linfocitos	Clásico rico en linfocitos
Esclérosis nodular	Esclerosis nodular	Esclerosis nodular	Esclerosis nodular (grado I y II)
Celularidad mixta	Celularidad mixta	Celularidad mixta	Celularidad mixta
Fibrósis reticular difusa	Depleción linfocitaria	Depleción linfocitaria	Depleción linfocitaria

Una definición moderna del LH debe de incluir criterios inmunológicos como CD15, CD30, vimentina, CD40, y CD45 positivos, CD45(-), CD20+/-, CD3 (-), EMA (-), ALK (-), CD4 (+).

Esta entidad se caracteriza por la presencia de células de Reed Sternberg las cuales proceden de linfocitos B de los centros germinales del tejido linfoide. Estas células producen por lo menos 12 citoquinas entre las que se encuentran IL1, IL6 y FNT, las cuales activan a los linfocitos T CD4 en ausencia de CD26, (estímulo de linfocitos T), lo cual se ha relacionado a una falta de respuesta inmune. Así mismo, expresan un fenotipo TH2 con la falta de producción de IL2 (factor de crecimiento de los linfocitos T) que produce una estimulación de eosinófilos y de células plasmáticas, por lo que en el LH existe una paradoja: existiendo un importante infiltrado de tipo inflamatorio se observa a su vez falta

de efectividad en la respuesta antitumor del huésped. El inmunofenotipo que expresan es CD30, Ki+, pan B o T, CD25, (receptor de IL2). Existen además 4 variedades histológicas bien definidas como es la esclerosis nodular, predominio linfocítico, depleción linfocitaria y celularidad mixta.

Las estrategias de tratamiento para estos pacientes estarán directamente en relación al estadio de la enfermedad de acuerdo a la clasificación de Ann-Harbor.

Estadio I	Compromiso de una sola región ganglionar o estructura linfoide
Estadio II	Compromiso de 2 o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.
Estadio III	Compromiso de regiones ganglionares o estructuras a ambos lados del diafragma
Estadio IV	Compromiso de áreas extraganglionares
A:	Sin síntomas
B:	Fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso.

Regímenes de tratamiento: En general el LH en estadios I y II (AyB) se trata con radioterapia mediastinal. Se evalúa mediante radiografía simple de tórax y se mide el diámetro interno máximo; cualquier tumor que supere la tercera parte de este valor se considera como masa tumoral alta. Los tratamientos no combinados se asocian a tasas de

recaída a nivel mediastinal del 30 al 50%. La radioterapia sola se asocia a mayor frecuencia de recaídas.

La quimioterapia combinada con esquema de MOPP (mostaza, vincristina, procarbazona y prednisona) y AVBD (adriamicina, vinblastina, bleomicina y dacarbazina) más radioterapia ofrece mayor porcentaje de respuesta.

Para los estadios avanzados el tratamiento de elección es la quimioterapia con un 80% de respuestas pero 30% de recaídas. La combinación de MOPP-EVBD es el tratamiento de elección en estos casos.

El uso de dosis altas de quimioterapia seguido de TACH en pacientes con enfermedad refractaria, ofrece una supervivencia prolongada y una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. En los pacientes en quienes se logra una primera remisión completa pero que posteriormente recaen, se encuentra indicado el trasplante autólogo así como en aquellos en los que solo se logra una respuesta parcial. (7,16,17).

Comparación de la clasificación de la *Workin Formulation*, la *REAL* y la *OMS*

Linfoma de Bajo grado	Neoplasias de células B (REAL)	IWF	Neoplasias de células T	IWF	Neoplasias de células B	Neoplasias de células T y NK
A Folicular mixto cels pequeñas	Linfocitos pequeños LLC/LPL	A	LLC/LPL de cels t	A,E	Neoplasias de precursores de cels B Leucemia linfoma de precursores de cels B (leucemia linfoblástica aguda)	Neoplasias de precursores de células T Linfoma/leucemia de linfoblastos
B Folicular, cels pequeñas hendidas	Linfoplasmocitoides-inmunocitoma	A-F	Leucemia de linfocitos grandes granular LGL	A,E	Neoplasias de cels B maduras (periféricas) - Leucemia linfocítica crónica cels B / linfoma linfocítico cels pequeñas - Leucemia prolinfocítica de cels b - Linfoma linfoplasmocitoides - Plasmocitoma/mieloma de cels peludas	Neoplasias T de cels maduras (periféricas) - Leucemia prolinfocítica T - Leucemia de cels grande gran - Leucemia de cels NK agresiva
C Folicular mixto cels pequeñas hendidas y grandes	Plasmocitoma/mieloma	Otros	Linfoma /leucemia de cels T del adulto (crónico y smoldering) Micosis Fungoide /Sézary	A,E	Linfoma de zona marginal de B - Linfoma de la zona marginal B o tejido linfocito asociado a mucosas (MALT) - Linfoma nodal nodal de zona marginal, (+/- cels B monocitoides) - Linfoma esplénico marginal de cels B	Micosis Fungoide Síndrome de Sézary
Linfoma de Grado Intermedio	Leucemia de células peludas	Otros			Linfoma Folicular - Grado 1, 0 a 5 centroblastos - Grado 2, 6 a 15 centroblastos - Grado 3, > 15 centroblastos 3° > 15 centroblastos, aun con centrociticos 3b, centroblastos sin centrociticos residuales, en capas sólidas - variantes: centrefolicular cutáneo	Linfoma T periféricos inespecifico
D Folicular cels grandes	Linfoma de zona marginal - Esplénico - Estranodal (MALT) - Nodal	A,B,C,E,F			Linfoma del manto	Linfoma hepatoesplénico T gamma-delta
E Difuso cels pequeñas hendidas	Centro folicular, folicular - Grado I - Grado II - Grado III	B C D			Linfoma difuso de cels grandes difuso - Mediastinal (timico) de cels grandes B - Linfoma intravascular - Linfoma con derrame primario	Linfoma T similar a paniculitis subcutáneo
G Difuso, cels grandes	Linfoma del Manto	A,B,E,F	Linfoma T periférico (+/- ITTL.V-1) - No especificado - Angioinmunoblástico - Angiocéntrico - Intestinal		Linfoma de Burkitt (leucemia de células de Burkitt)	Linfoma T angioinmunoblástico
F Difuso mixto cels grandes y pequeñas	Centro folicular - difuso de cels pequeñas	E,F				Linfoma extranodal de células T /NK, tipo
Linfomas de Grado Alto	Difuso, de cels grandes B, incluyendo - Rico en cels T - Inmunoblástico - Mediastinal	F G,H G,H				Linfoma T, tipo anteropatia
H Cels grandes, inmunoblástico	Precursores B (linfoblástico)	I				Linfoma anaplásico de cels grande, T/in sistémico primario
I I inmunoblástico	Linfoma de Burkitt	J				
J Cels pequeñas no-hendidas Burkitt y No-Burkitt	Similar a Burkitt (linfoma de cels B de grado alto)	J	Linfoma anaplásico de cels grandes precursores B (linfoblástico)	H,I		

JUSTIFICACIÓN

En la última mitad del siglo XX, ha habido un incremento en los hábitos nocivos, por el uso de compuestos químicos, colorantes artificiales, medicamentos, alcohol, tabaco y drogas. Con ello se comenzaron a manifestar los efectos de estos cambios en la manera de enfermar y morir de los mexicanos.

A partir de 1988 las enfermedades del corazón se situaron como la primera causa de morbilidad y mortalidad con 47,905 defunciones y tasa de 57.9x100,000 habitantes, siendo la enfermedad isquémica la que ocupa el primer lugar como causa de muerte.

El cáncer apareció como la segunda causa de muerte a partir de 1989, año en el que se registraron 40,628 defunciones y tasa de 48.2 por 100,000 habitantes, siendo los tipos más frecuentes el de pulmón, estoma y cuello uterino con tasa de 6.1, 5.2 y 5.1 respectivamente.

Desde entonces el cáncer es responsable del 12.0% de todas las defunciones que se registran en el país. El linfoma no Hodgkin presenta una mortalidad de 3.34% x 100,000 habitantes en México. El LNH se presenta en el 3.5%, su presentación es similar en ambos sexos. Se observa un incremento en su frecuencia a partir de los 20 años, aunque se presenta en todas las edades.

La enfermedad de Hodgkin representa el 1% de las neoplasias registradas en 1999, el mayor número de casos se presenta en el sexo masculino (63.6%). El 62.6% de los casos se registra antes de los 40 años de edad, siendo el grupo más afectado el de 10-14 y 20-24 años con el 10.0% respectivamente y el de 25 a 29 años con el 8.5%. (18)

Por lo anterior la curación de esta entidad y la incorporación de los enfermos a su vida productiva es la finalidad de tratamiento. Por lo que el trasplante autólogo, es la primera indicación ofrecida como terapia en los pacientes con linfoma no Hodgkin que son

sensibles a quimioterapia. En los linfomas de bajo grado que no tienen donador compatible HLA (antígeno leucocitario humano), se recomienda el trasplante autólogo. En pacientes con linfoma de grado intermedio se recomienda el trasplante autólogo como consolidación, o con la finalidad de alcanzar una segunda remisión. Para los linfomas agresivos una opción de tratamiento puede ser el trasplante alogénico. En Linfoma de Hodgkin en 2ª. remisión completa se recomienda el trasplante autólogo ya que el trasplante alogénico no ha demostrado ser más eficaz en estos pacientes y es más tóxico.(7)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la supervivencia total y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin que recibieron dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de células tallo hematopoyéticas?

¿Cuales son las variables que traducen mal pronóstico en estos pacientes?

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la supervivencia total y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin que fueron sometidos a dosis altas de quimioterapia y trasplante de células tallo hematopoyéticas.

Conocer las variables de mal pronóstico antes del tratamiento de estos enfermos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1.1.- Determinar la supervivencia total de los pacientes con Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin sometidos a altas dosis de quimioterapia seguidos de trasplante autólogo de células tallo hematopoyéticas.

1.2.- Determinar la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin que fueron sometidos a dosis altas de quimioterapia seguidos de trasplante de autólogo de células tallo hematopoyéticas.

1.3.- Determinar la morbilidad y la mortalidad asociada al procedimiento de dosis altas de quimioterapia seguidos de trasplante autólogo de células tallo hematopoyéticas.

1.4 Conocer las variables de mal pronóstico antes del trasplante.

HIPÓTESIS

Los pacientes con Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin los cuales son sometidos a dosis altas de quimioterapia seguido de trasplante autólogo de células tallo hematopoyéticas del Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza, tienen una supervivencia total y una supervivencia libre de enfermedad mayor que los que solo reciben tratamiento con quimioterapia como lo reporta la literatura.

MATERIAL Y METODOS

1.- Lugar: Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, servicio de Hematología.

2.- Diseño: descriptivo, retrospectivo y transversal.

3.- Grupo de Estudio:

- Características de los casos: Se seleccionaron todos los pacientes de 1994 al 2002 con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin y Enfermedad de Hodgkin que fueron sometidos a dosis altas de quimioterapia seguidos de trasplante autólogo de células tallo hematopoyéticas.

TERAPIA DE MOVILIZACIÓN DE CELULAS TALLO HEMATOPOYÉTICAS QUIMIOTERAPIA + FEC-G O FEC-GM

Ciclofosfamida calculada a $4\text{g/m}^2\text{SC}$ dividida en 2 dosis ó ifosfamida $4\text{g/m}^2\text{SC}$ asociado con FEC-G (factor estimulante de colonias granulocito) o FEC-GM (factor estimulante de colonias granulocito-macrófago), el cual se calculó a 5mcg/kg/ dosis aplicándose una vez por día y realizando la 1ra cosecha de células tallo hematopoyéticas cuando la cifra de leucocitos estuviera en $1 \times 10^9/\text{kg}$ continuando la administración de FECG o GM cuando se completara una dosis de $2 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD34 colectadas. (19)

MOVILIZACIÓN SOLO CON FEC-G Ó FEC-GM

Se realizó movilización de células tallo con dosis altas de FEC-G a 16mcg/k por día, aplicándose a las 22:00hrs y durante 5 a 6 días, realizándose la cosecha de las células en los días 4,5 y/o 6 dependiendo de la cosecha de CD34. (20,19).

Los pacientes a los que se les colectó la médula ósea directamente de los sitios hematopoyéticos no recibieron ningún tipo de movilización.

TÉCNICA DE CRIOPRESERVACION

La médula ósea fue criopreservada por medio de dióxido de dimetilsulfóxido que actúa como sustancia coligativa, incorporando moléculas de agua y enlenteciendo el crecimiento de los cristales de hielo, lo que evita un crecimiento brusco de la concentración de solutos extracelulares.

De este modo, la adición de una sustancia crioprotectora permite emplear un ritmo de enfriamiento tal, que no se pierda tanto líquido intracelular como para causar deshidratación, pero manteniendo al mismo tiempo una concentración de solutos intracelulares suficientes como para minimizar la aparición de cristales en el interior de la célula.

Uno de los momentos críticos de la criopreservación de cualquier espécimen biológico es la denominada "fase de transición", o periodo durante el cual el sistema pasa de fase líquida a fase sólida. En ese momento, el agua de la solución libera el calor latente de la fusión para transformarse en un medio sólido.

Nosotros utilizamos un programa que incluye un descenso profundo y sincronizado de la temperatura de la cámara para contrarrestar la liberación de calor de fusión. Una vez iniciado el cambio de estado, el ritmo de enfriamiento se mantuvo constante entre 1 y 2GC/min., para evitar un posible sobreenfriamiento de la célula.

Nosotros criopreservamos con el aparato Cryomed Modelo 1010, utilizamos el programa número 4 que consta de 7 segmentos hasta llevar a una temperatura de -90°C. Utilizamos bolsas para congelación apta para inmersión en nitrógeno líquido cryocite ® recipiente para congelar componentes sanguíneos con capacidad para 500ml. (21).

El aparato de criopreservación que utilizamos consta de:

- a) Una cámara de congelación debidamente aislada, en la que se colocan las muestras, que van a ser sometidas a criopreservación.
- b) Un sistema de aporte de nitrógeno líquido consistente en un recipiente pasteurizado, adaptado a una válvula electromecánica, que introduce gas nitrógeno en la cámara de congelación.
- c) Uno o varios termopares destinados a la medición constante de la temperatura real, tanto en la cámara como en la propia muestra u otro espécimen usado como testigo.
- d) Un módulo de programación y control que permite establecer los programas, dirigir su ejecución y analizar los datos provenientes de la cámara.
- e) Un sistema de registro gráfico o alfanumérico que refleja la curva de congelación.

Principios generales de la técnica:

Los principales factores que se tomaron en cuenta en el procedimiento de criopreservación fueron:

suspensión celular, el medio de congelación, el programa a seguir y el sistema de almacenamiento.

- a) La suspensión celular de la que partimos es una muestra de médula ósea o "stem cells" de sangre periférica, la cual se sometió previamente a uno de los métodos de fraccionamiento.
- b) El medio de congelación o solución criopreservadora que nosotros utilizamos fue el dioxidimetilsulfóxido. La adición del crioprotector se hizo en forma lenta con la muestra a 4GC. Para ello se procedió a preparar un volumen de células + medio, sobre la cual se añadió lentamente otro volumen medio + DMSO dioxidimetilsulfóxido al 20%, de forma que la concentración final del crioprotector fue del 10%.
- c) Una vez terminada la mezcla, se transfirió a una bolsa de congelación que está constituida de un material plástico no lipofílico (poliolefín o Teflón-capton) para evitar el daño a las membranas celulares, y además ser lo suficientemente resistente a bajas temperaturas (-196GC). La bolsa se introdujo en una carcasa de aluminio que mantuvo comprimidas ambas superficies, dando así un espesor homogéneo a la muestra que facilitó un correcto intercambio de calor.
- d) El programa de congelación varió, pero en líneas generales incluye primero una fase de estabilización a 4GC seguida de un descenso constante de temperatura a un ritmo de 1 a 2GC/min. En el momento previsto de cambio de fase, se induce un descenso acusado de la temperatura de la cámara, para compensar la liberación de calor de fusión e inducir el proceso de nucleación. Una vez superada la fase de transición, el ritmo de enfriamiento permaneció constante entre 1 y 2GC/min.
- e) La médula congelada se almacenó en un contenedor de nitrógeno líquido

donde la temperatura se mantiene constante a $<196^{\circ}\text{C}$. Si la muestra se sitúa en la fase gaseosa, la temperatura puede experimentar oscilaciones entre <100 y $<140^{\circ}\text{C}$ debido a las repetidas aperturas del contenedor.(22,23)

REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO:

Todos los pacientes recibieron como régimen de acondicionamiento esquema de MEGABEAC: BCNU (CARMUSTINA) $450\text{mg}/\text{m}^2\text{SC}$ DU -6, Arabinósido de citosina $200\text{mg}/\text{m}^2\text{SC}$ por dosis cada 12hrs por 8 dosis, Etopósido $200\text{mg}/\text{m}^2\text{SC}$ cada 12hrs por 8 dosis (día -5,-4,-3,-2), Ciclofosfamida $35\text{mg}/\text{kg}$ por dosis cada 24hrs por 4 dosis (día -5,-4,-3,-2), -1 descansa y día 0 recibe transplante.

O BEAC: BCNU (carmustina) $300\text{mg}/\text{m}^2$ IV en 2 horas en el día -6 DU, etopósido $800\text{mg}/\text{m}^2$ como dosis total en infusión IV en 2 horas en el día -5, -4, -3 y -2. Ara C $800\text{mg}/\text{m}^2$ como dosis total, en infusión IV en 2 horas en el día -5, -4, -3 y -2 y ciclofosfamida a la misma dosis que MEGABEAC. (15,24,19).

DESCONGELACION E INFUSIÓN DE MEDULA OSEA

Durante el procedimiento de descongelación, los cristales de hielo se disuelven generando agua libre. El fluido extracelular se vuelve hipotónico, las células se hiperhidratan y pueden terminar lósándose. El paso de dioximetilsulfóxido (DMSO) de dentro hacia fuera de la célula reduce este efecto, posiblemente al compensar la diferencia entre la concentración de solutos que progresivamente se va estableciendo a ambos lados de la membrana. Sin embargo el propio DMSO no está exento de toxicidad celular, relativamente escasa a 40°C pero cada vez mayor a medida que aumenta la temperatura del producto

descongelado.

Existen diferentes métodos de descongelación e infusión de médula ósea congelada en 10% de DMSO. Nosotros utilizamos el método de inmersión rápida de las bolsas en un baño a 37°C y en la infusión inmediata de la suspensión celular .

Infusión de la médula descongelada:

La médula se infundió a través de un catéter intravenoso colocado en vía central. La infusión se realizó directamente de la bolsa con la médula ósea recién descongelada, la infusión se concluyó en un tiempo no mayor de 15min desde el momento de la descongelación. El intervalo entre cada bolsa dependerá de la tolerancia del enfermo de la tolerancia del enfermo. Todos los pacientes fueron premedicados previamente con 20mg de difenhidramina y 100mg de hidrocortisona.(22,23).

El número de CD34 colectadas en cada cosecha fue medido por medio de la máquina Facs-Scan, de Becton Dickinson.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

Se incluirán a todos los pacientes del sexo femenino y masculino, de 16 a 65 años de edad, que tiene diagnóstico histopatológico de Linfoma No Hodgkin o Linfoma de Hodgkin y que recibieron dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de células tallo hematopoyéticas, y que se encontraban con 1ra, 2da ó 3ra remisión completa, así como los que se encontraban en recaída o eran refractarios.

Criterios de exclusión:

La pérdida en el seguimiento.

Criterios de No inclusión:

No se incluyeron aquellos pacientes que tenían menos de 16 años y más de 65 años de edad, que no tenían diagnóstico histopatológico de Linfoma de Hodgkin o Linfoma No Hodgkin y que no recibieron dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de células tallo hematopoyéticas.

Pérdida del expediente clínico

4.- Facultad y aspectos:

El protocolo se apoya a la declaración de Helsinki así como se apega a la Secretaría de Salud.

5.- Análisis estadístico:

Las variables cualitativas se reportarán utilizando las frecuencias absolutas, las variables cuantitativas, media, mediana y valores mínimo y máximo. La supervivencia libre de

enfermedad y la supervivencia global se analizarán por medio de la curva de Kaplan y Meier. Los factores pronóstico se estudiarán de acuerdo con el modelo de regresión de Cox.

CUADRO DE VARIABLES:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	PRUEBA ESTADISTICA
EDAD	CUANTITATIVA CONTINUA INDEPENDIENTE	AÑOS	X, M, S. Di/ Min-Max
ENFERMEDAD	CUALITATIVA INDEPENDIENTE	LINFOMA DE HODGKIN Y NO HODGKIN	%
SEXO	CUALITATIVA INDEPENDIENTE	MASCULINO FEMENINO	%
REGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO	CUALITATIVA INDEPENDIENTE	BEAC M-BEAC	%
# CMN X 10 ² /KG	CUANTITATIVA CONTINUA INDEPENDIENTE	# X10 ² XKG	X SS Min-Max
# CD34 x10 ² /Kg	CUANTITATIVA CONTINUA INDEPENDIENTE	# X10 ² X Kg	X SS Min-Max
INJERTO DE NEUTRÓFILOS	CONTINUA INDEPENDIENTE	# X10 ² X Kg	X SS Min-Max
INJERTO DE GLÓBULOS ROJOS	CONTINUA INDEPENDIENTE	# X10 ² X Kg	X SS Min-Max
INJERTO DE PLAQUETAS	CONTINUA INDEPENDIENTE	# X10 ² X Kg	X SS Min-Max
INFECCION	CUALITATIVA INDEPENDIENTE	SI NO	%
FALLA DE INJERTO	CUALITATIVA INDEPENDIENTE	SI NO	%
MUERTE TEMPRANA	CUALITATIVA INDEPENDIENTE	SI NO	%
SLE	DEPENDIENTE CUANTITATIVA CONTINUA	AÑOS	KAPLAN MEIER Y
SG	DEPENDIENTE CUANTITATIVA CONTINUA	AÑOS	KAPLAN MEIER Y

Edad : Se eligieron pacientes de 18 a 65 años.

Enfermedad: Las 2 entidades nosológicas incluidas fueron el linfoma de Hodgkin y el Linfoma No Hodgkin.

Sexo: Se incluyeron ambos sexos.

Régimen de acondicionamiento: Se aplicó esquema de BEAC y M-BEAC.

Número de células mononucleares: Se refiere al número de células mononucleares cosechadas en cada paciente.

Número de CD34: La cantidad mínima para realizar fue de 2×10^2 , en cada paciente fue medida en cada cosecha.

Fecha de injerto de neutrófilos: Se considera injerto de neutrófilos cuando por más de 2 días se encuentran por arriba de 5×10^2 y se evaluará la fecha de injerto en cada paciente.

Fecha de inejrto de glóbulos rojos: La fecha en que se encuentra con hemoglobina por arriba de 10g/dl.

Fecha de injerto de plaquetas: La fecha en que la cifra de plaquetas se encuentra por arriba de 50 mil.

Infección: la presencia de procesos infeccioso documentados por cultivos.

Falla de injerto: Después 28 días después del trasplante, no existe evidencia de recuperación en la cifra de neutrófilos, plaquetas y eritrocitos.

Muerte temprana: la que ocurre dentro del 1er año después del trasplante.

Supervivencia libre de enfermedad: Es el tiempo desde que se alcanza la remisión hasta el tiempo de recaída.

Supervivencia global: Es el tiempo de supervivencia de un individuo con o sin recaída hasta la muerte.

Cronograma de actividades:

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN 2002-2003

	1ª QNA DIC	2DA QNA DEC	1ª QNA ENE	2DA QNA ENE
REVISIÓN DE EXPEDIENTES	X	X		
ANALISIS DE RESULTADOS			X	
ENTREGA DE INFORME FINAL				X

RESULTADOS

De Julio de 1994 a diciembre del 2002, se analizaron un total de 78 pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin· n=56 (72%) y Linfoma de Hodgkin n=22 (28%) los cuales fueron tratados con trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH); la edad promedio fue de 37 años con un rango de 16 a 62 años, 48 (61.5%) hombres y 30 (38.5%) mujeres (tabla 1).

El estado de la enfermedad antes del trasplante fué en 1ra remisión completa (rc) n=30 (38.5%), en 2da rc n=16 (20.5%), en 3ra rc o más n=7 (9%), en 1ra recaída n=1 (1%), en 2da ó más recaídas n=1(1%) y refractarios 23 (29.5%). Cincuenta y tres pacientes (68%) se encontraban en remisión previo al trasplante y 25 pacientes ((32%) con actividad tumoral o refractario . La terapia de movilización de células hematopoyéticas a sangre periférica recibida fue a base de FECGM más ciclofosfamida 25 pacientes (32%), Ifosfamida más FECG 27 (35%), solo FECG 21 (27%) y no recibieron ningún esquema por ser de médula osea n=5 (6%).

El tipo de trasplante de acuerdo al sitio de obtención de células fue médula ósea en 6 pacientes (8%) y sangre periférica 72 pacientes (92%). (tabla 2).

El esquema de acondicionamiento utilizado fue de BEAC en 20 (26%) y MEGABEAC en 58 (74%). El número de aféresis durante la movilización se analizó en 72 pacientes con un promedio de 3.14 y rango de 2 a 7 .

Cuarenta y seis pacientes (60%) recibieron factor estimulantes de colonias de granulocitos (G) o granulocito-macrófago (GM) posterior a Trasplante autólogo de células tallo hematopoyéticas (TACH) y no lo recibieron 31 pacientes (40%) .

Treinta y un pacientes (42.5%) recibieron nutrición parenteral (NPT) y 42 (57.5%) no.

Como complicaciones de la terapia de acondicionamiento se analizó la presencia de enfermedad veno-oclusiva, solo estando presente en 1 paciente (1%) (tabla 3). Se observó la presencia de mucositis grado I en 6 pacientes (8%), grado II en 18 pacientes (24%), grado III en 28 pacientes (37%), grado IV en 5 pacientes (7%), no estando presente en 19 (25%). (tabla 10). No se observó cistitis hemorrágica en ningún paciente.

Treinta y tres pacientes (43%) no tuvieron infecciones, se observaron infecciones bacterianas en 39 (39.5%), herpes zoster 1 (1%), citomegalovirus 2 (3%), *Candida* 7 (9%), *Aspergillus* 2 (3%) y otro tipo de infecciones 1 (1%). (tabla 4). De 61 pacientes analizables 31 (51%) tuvieron recaída post-TACH.

La cantidad de células mononucleares $\times 10^8/\text{Kg}$ infundidas en 74 pacientes analizados fue en promedio de 2.8 con un rango de 0.5 a 10.2. La cuenta de $\text{CD34} \times 10^6/\text{Kg}$, se analizó en 60 pacientes y tuvo un promedio de 4.5 y un rango de 0.3 a 16.2. El injerto de leucocitos se analizó en 67 pacientes con un promedio de 14 días y un rango de 9 a 24 días. El injerto de glóbulos rojos en 66 pacientes tuvo una media de 17 días y un rango de 10 a 64 días. El injerto de plaquetas se analizó en 67 pacientes y tuvo un promedio de 16 días y un rango de 5 a 64 días (tabla 5). Las transfusiones de glóbulos rojos en unidades, analizadas en 73 pacientes tuvieron un promedio de 1.75U y un rango de 0 a 6 unidades de concentrado de eritrocitos por paciente. Las transfusiones de plaquetas por aféresis se analizaron en 72 pacientes con un promedio de 4.4 veces y un rango de 1 a 13 veces. El intervalo entre el diagnóstico y trasplante de médula ósea fue de 8 a 87 meses con una media de 27 meses.

La media de supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 39.1 meses (IC95% 27.9-50.2), con una mediana de 20 (IC95% 2.3 a 37.7). (figura 1). En el análisis univariado la SLE para Linfoma No Hodgkin fue de 38 meses (IC 95% 27.4 – 48.8), y una mediana de

28 meses (IC 95% 9.5 – 46.5), para la enfermedad de Hodgkin fue de 24.8 meses (IC 95% 8.2 – 41.4) y una mediana de 40 meses (IC 95% .0- 10.3) ($p < 0.03$). (figura 2).

Los pacientes que estaban en 1ra, 2da ó 3ra remisión completa tuvieron una SLE media de 50.3 meses (IC 95% 36 – 64.6), y una mediana de 33 meses (IC 95% 21.2 – 44.9) y en los pacientes que tenían enfermedad refractaria o fueron trasplantados con actividad de la enfermedad la SLE media fue de 14.6 meses (IC 95% 5.0 – 24.3) y una mediana de 4 meses (IC 95% 1.1 – 6.9) ($p < 0.0006$). (figura 3).

No hubo diferencia significativa para el régimen de acondicionamiento usado en el trasplante: BEAC con una media de 36.6 meses (IC 95% 15 – 58.3) y una mediana de 6 (IC 95% .0 – 13.6), y MEGA-BEAC tuvo una media de 30.4 meses (IC 95% 21.1 – 39.7) y una mediana de 23 meses (IC 95% 1.9 – 44.1) ($p = 0.6$).

Los pacientes sin infecciones tuvieron una SLE con una media de 45.2 meses (IC 95% 27.5 – 63), y una mediana de 29 meses (IC 95% .0- 59.9), en los pacientes que si tuvieron infección la SLE media fue de 29.4 meses (IC 95% 18.4 – 40.3), y una mediana 9 meses (IC 95% 1.8 – 16.2) ($p = 0.2$).

Los pacientes que no tuvieron infección o con infecciones bacterianas tuvieron una SLE media de 41.6 meses (IC 95% 29.3 – 53.8) y una mediana de 23 (IC 95% 1.3 – 44.7), en los que tuvieron infecciones virales la SLE media fue de 3.5 meses (IC 95% .0 – 7) y una mediana de 2.5 meses, y los pacientes que tuvieron infecciones por hongos tuvieron una SLE con una media de 17.7 meses (IC 95% 4.4 – 30.9), y una mediana de 5 meses (IC 95% .0-13.8) $p < 0.04$. (figura 4).

La supervivencia global (SG) media fue de 58 meses (IC 47-69.8) (figura 5). Para el Linfoma No Hodgkin la SG, fue de 50.9 (IC 95% 40.6 – 61.3) y para Linfoma de Hodgkin 51.2 meses (IC 95% 30.2 – 72.2) ($p = 0.2$).

Los pacientes que se encontraban en 1ra, 2da o 3ra remisión completa tuvieron una media de 72 meses (IC 95% 58.9 – 85.2) y los pacientes que fueron trasplantados con actividad de la enfermedad o que fueron refractarios tuvieron una SG media de 31 meses (IC 95% 16.6 – 45.5) ($p<0.0008$). (figura 6).

No se observó diferencia estadísticamente significativa en la SG de acuerdo al régimen de acondicionamiento usado o si los pacientes recibieron o no NPT.

En los pacientes con mucositis grado 0, 1 y 2, la SG media fue de 50.6 meses (IC 95% 40 – 61.1) y con mucositis grado 3 y 4 la SG media fue de 52 años (IC 95% 33.5 – 70.4) y una mediana de 42 meses (IC 95% 23 – 61) ($p=0.3$).

La SG para los pacientes que no tuvieron infección fue de 65.3 meses (IC 95% 46.8 – 83.8), y para los que sí tuvieron la SG media fue de 46.1 meses con una mediana de 39 meses ($p=0.08$).

En los pacientes que no tuvieron infección ó que tuvieron infección bacteriana la SG media fue de 63 meses (IC 95% 50.7 – 75.5), en pacientes con infecciones virales la SG media fue de 3.8 meses (IC 95% .0 – 8), y una mediana de 2.5 meses (IC 95% .1 – 4.9), en los pacientes con infecciones por hongos la SG media fue de 38.1 meses (IC 95% 16 – 60.2) y la mediana de 42 meses (IC 95% .0 – 89.6) ($p<.0008$). (figura 7).

En el análisis multivariado de Cox las únicas variables que mostraron valor pronóstico para la SLE y SG fueron: el estado de la enfermedad previo al TACH (mejor pronóstico en pacientes trasplantados en remisión), ($p<0.001$, figura 8), y el tipo de infecciones posterior a TACH (peor pronóstico en infecciones virales y micóticas ($p<0.01$)).

TABLA 1.

Características de los pacientes con linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

Característica	N (%)
Diagnóstico:	
Linfoma no Hodgkin	56 (72)
Linfoma de Hodgkin	22 (28)
Género:	
Masculino	48 (61.5)
Femenino	30 (38.5)
Estado de la enfermedad al TACH:	
Primera remisión completa	30 (38.5)
Segunda remisión completa	16 (20.5)
≥ tercera remisión completa	7 (9)
Recaída	2 (2)
Refractarios	23 (29.5)

TACH: Trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

TABLA 2.

Características de los pacientes con linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

Característica	N (%)
Tipo de trasplante:	
Médula ósea	6 (8)
Sangre periférica	72 (92)
Régimen de acondicionamiento:	
BEAC	20 (26)
MEGABEAC	58 (74)
FEC-G, GM post-trasplante (n=77)	46 (60)
Nutrición parenteral total (n=73)	31 (42.5)

BEAC: BCNU, etopósido, ARA-C y ciclofosfamida.

MEGABEAC: Mismas drogas, ver dosis en material y métodos.

TABLA 3.

Complicaciones de los pacientes con linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

Complicación	N (%)
Mucositis grado III-IV (n=76)	33 (44)
Cistitis hemorrágica	0
Enfermedad veno-oclusiva del hígado	1 (1)

TABLA 4.

Infecciones presentadas en los pacientes con linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

Tipo de infección	N(%)
No	33 (43)
Bacteriana	30 (39)
Candidiasis	7 (9)
Aspergilus	2 (3)
Citomegalovirus	2 (3)
Herpes zoster	1 (1)
Otras	1 (1)

TABLA 5.

Cantidad de células infundidas, injerto y requerimientos transfusionales en los pacientes con linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

Característica	Mediana (rango)
CMN $\times 10^8/\text{kg}$ (n=74)	2.8 (0.5-10.2)
CD34 $\times 10^6/\text{kg}$ (n=60)	4.5 (0.3-16.2)
Injerto de neutrófilos (n=67)	14 (9-24)
Injerto de eritrocitos (n=66)	17 (10-64)
Injerto de plaquetas (n=67)	16 (6-64)
Transfusiones eritrocitos (n=73)	1.7 (0-6)
Transfusiones plaquetas (n=72)	4.4 (1-13)

CMN: células mononucleares.

CD34: células CD34 positivas por citometría de flujo.

FIGURA 1.

Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

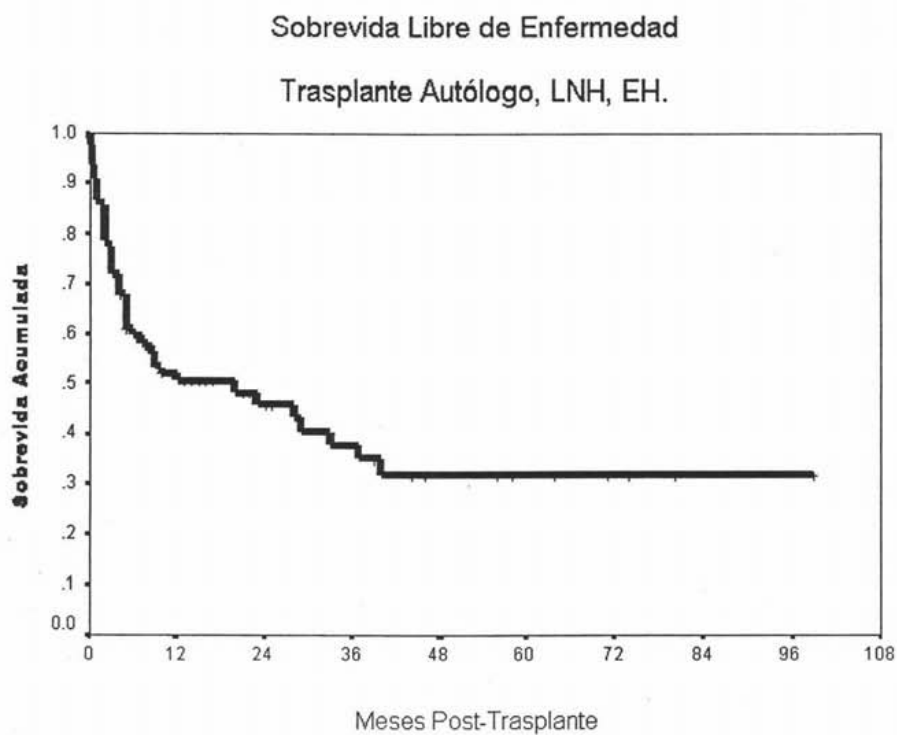


FIGURA 2.

Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas de acuerdo al tipo de enfermedad.

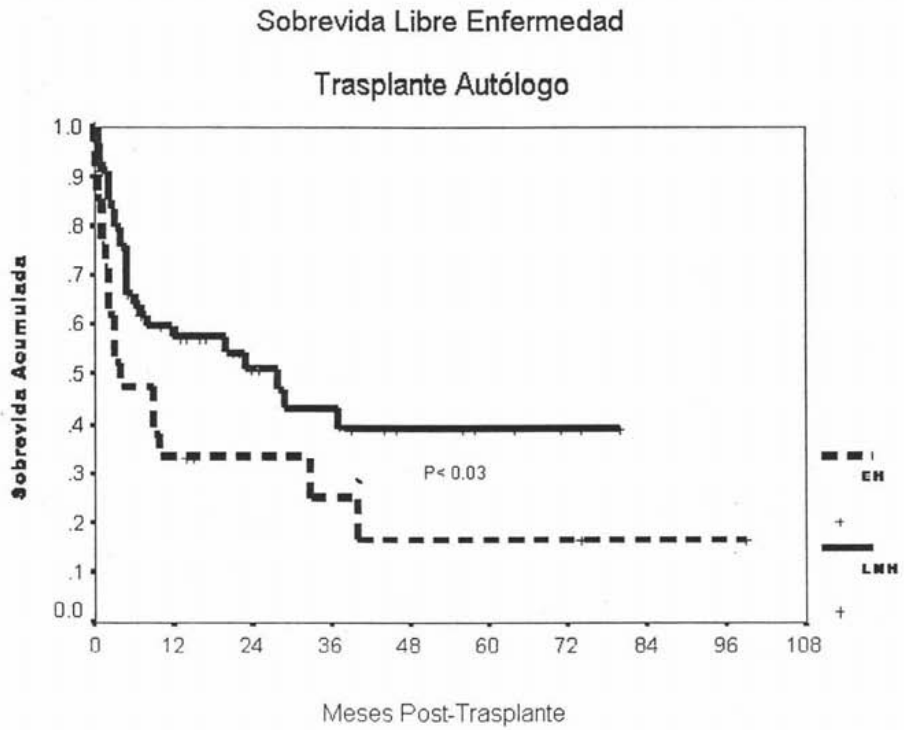


FIGURA 3.

Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas de acuerdo al estado de la enfermedad previo al trasplante.

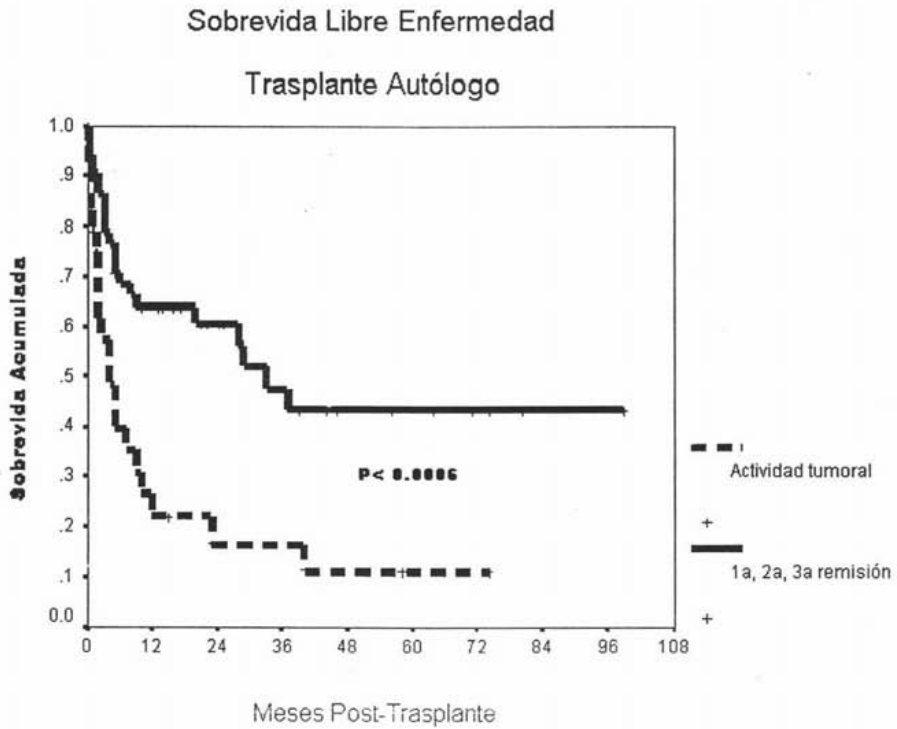


FIGURA 4.

Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas de acuerdo al tipo de infección.

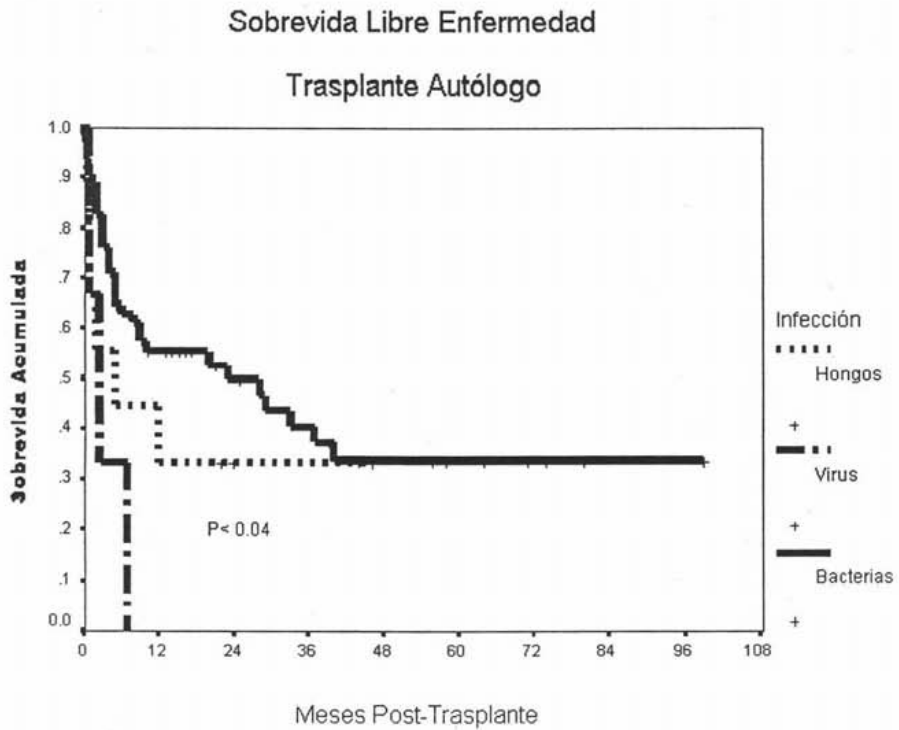


FIGURA 5.

Supervivencia global en pacientes con linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

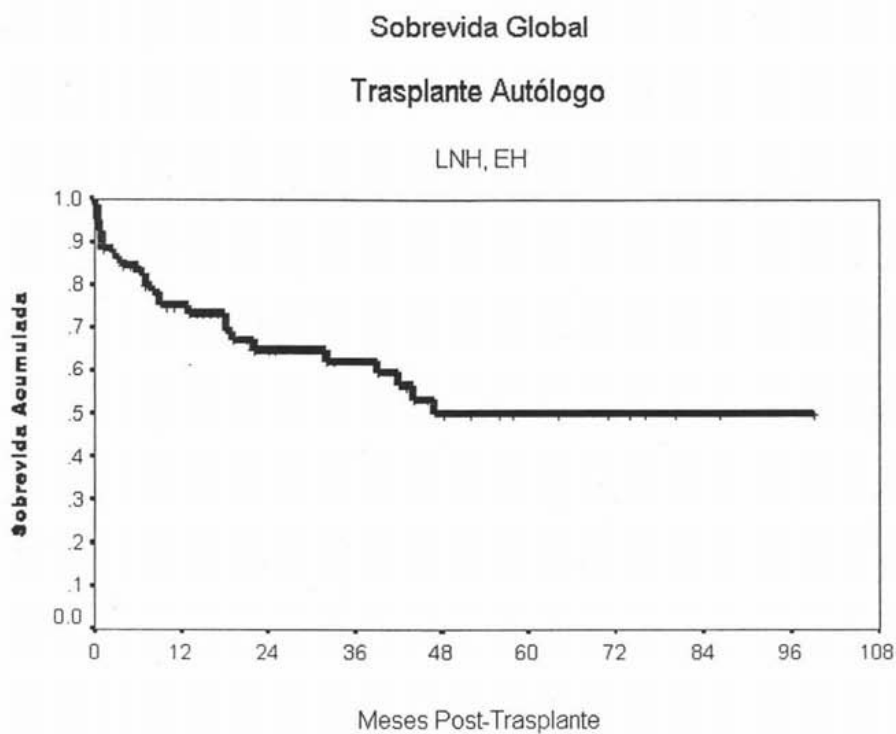


FIGURA 6.

Supervivencia global en pacientes con linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas de acuerdo al estado de la enfermedad antes del trasplante.

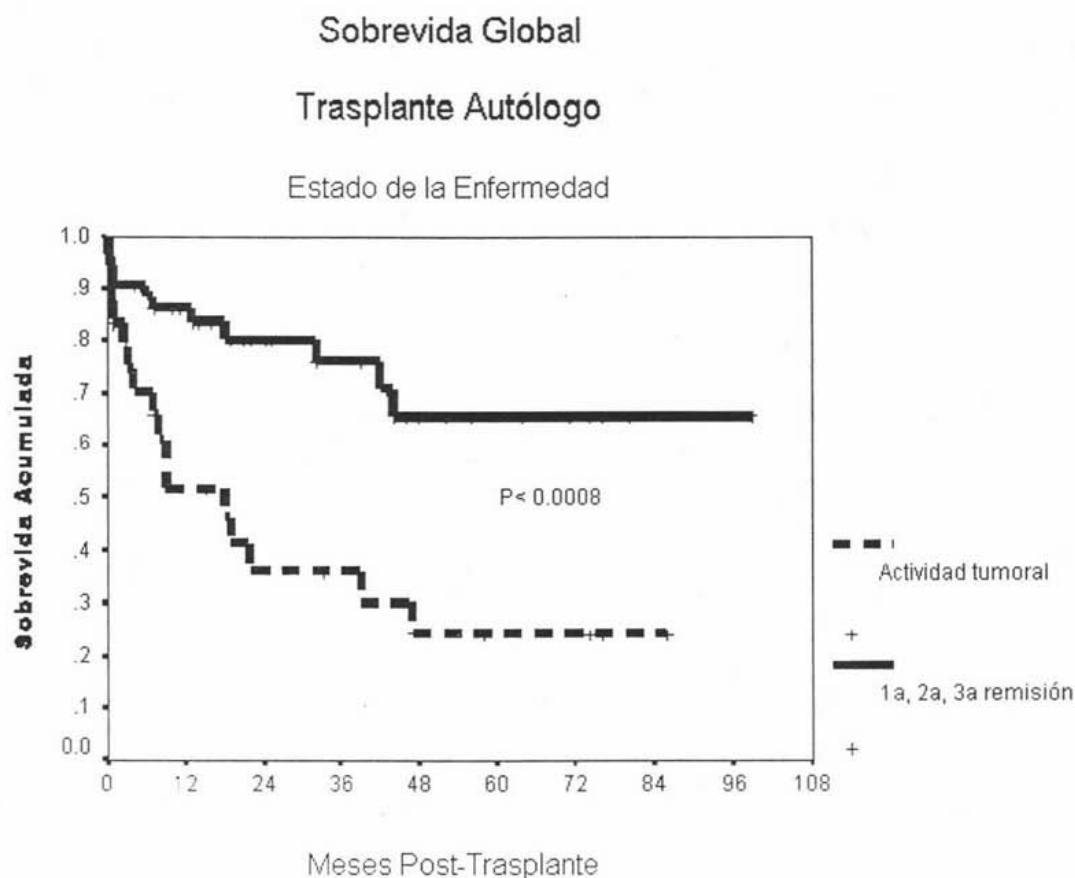
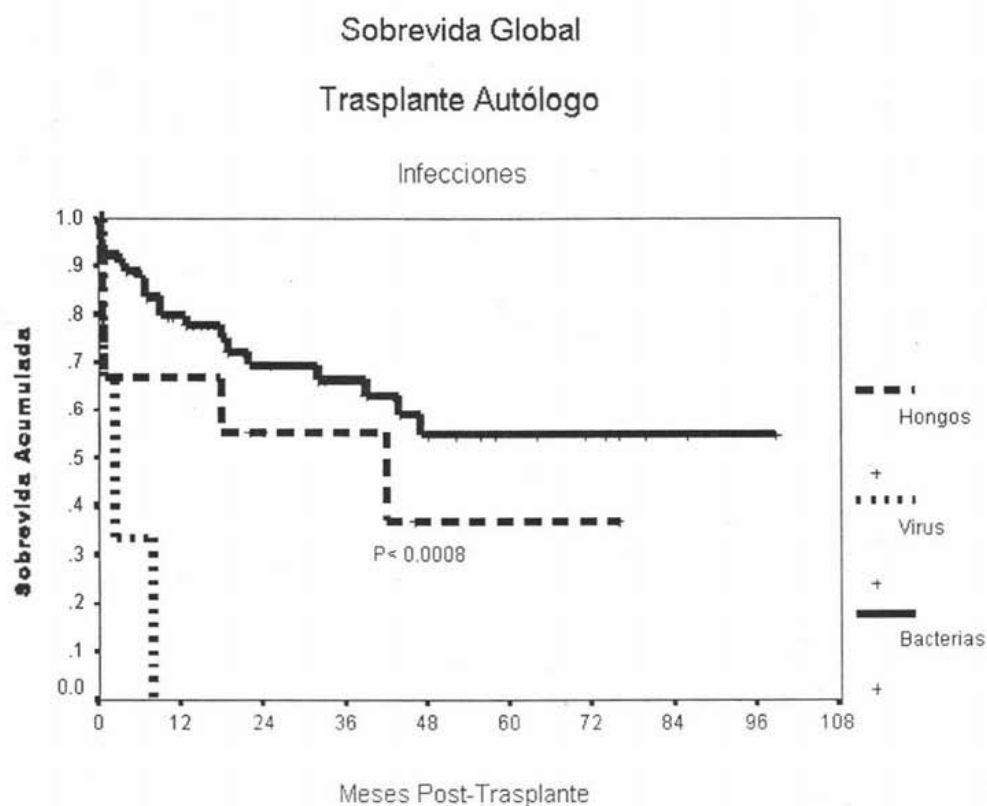


FIGURA 7.

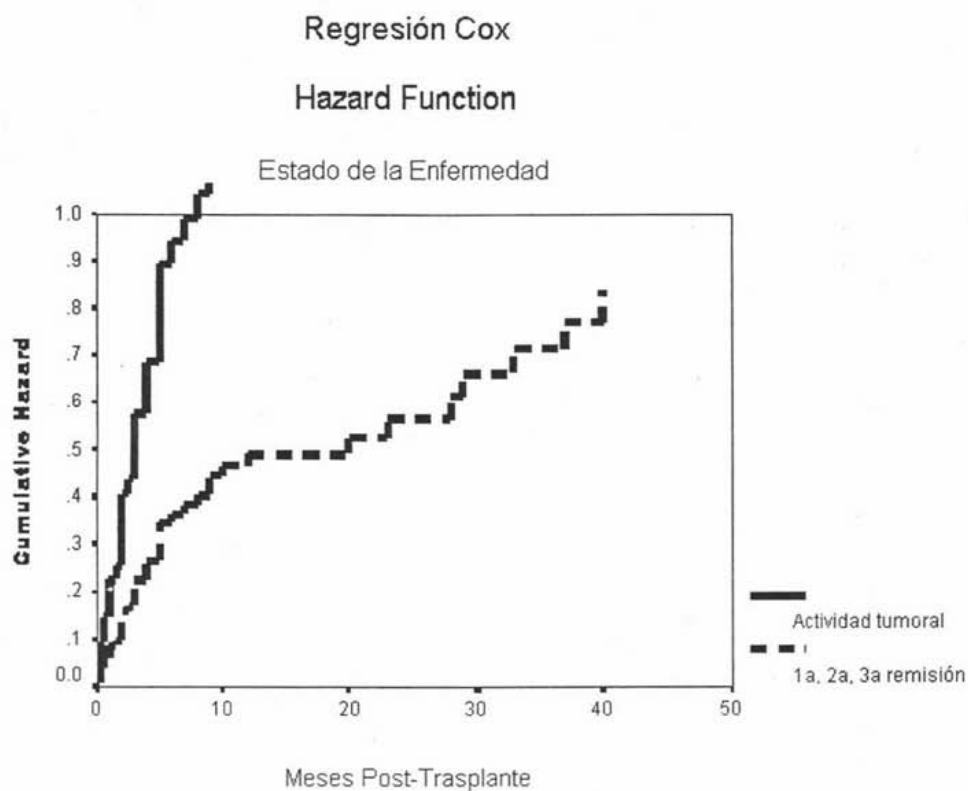
Supervivencia global en pacientes con linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas de acuerdo a la infección presentada.



ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

FIGURA 8.

Supervivencia global en pacientes con linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas de acuerdo al análisis de regresión de Cox .



DISCUSIÓN:

En el presente estudio, analizamos los resultados del trasplante autólogo de células tallo hematopoyéticas circulantes (TACH), en pacientes con LNH y LH, en base a su SLE y SG. En el análisis univariado encontramos que los pacientes en primera, segunda o tercera remisión completa, tuvieron una SLE mayor contra los que se encontraban con actividad de la enfermedad o eran refractarios a quimioterapia. En el análisis multivariado, el estado de la enfermedad previo al TACH mostró tener un alto valor pronóstico en aquellos pacientes que fueron trasplantados en remisión de la enfermedad.

En un estudio retrospectivo realizado por el grupo Europeo de Trasplante de médula ósea, esta condición también fue analizada, encontrando que los pacientes con quimiosensibilidad tenían una SLE y SG mayor que aquellos con quimioresistencia, lo cual se refleja en el estado de la enfermedad previo al trasplante (25).

También se ha comentado que el TACH en pacientes que se encuentran con actividad de la enfermedad o en recaída, los porcentajes de respuesta son del 30% comparados con un 80% de SLE en pacientes trasplantados con factores de buen pronóstico en remisión completa, por lo que, de acuerdo con nuestra investigación, los pacientes que se encuentran con actividad tumoral e incluso en remisión parcial, no deberán ser trasplantados.

Otra condición que intervino en la SLE y SG, en el análisis univariado y multivariado, fue la presencia de infecciones, y en especial, las de tipo micóticas, lo cual se correlaciona directamente con la inmunosupresión asociada al trasplante. Como en el estudio del grupo Europeo de Trasplante, quienes refieren que dicha inmunosupresión condiciona un

incremento en la mortalidad asociada al trasplante, esto hasta que no se lleva a cabo la reconstitución inmune. (26).

Otras condiciones analizadas fue el régimen de acondicionamiento: BEAC vs MEGA-BEAC, lo cual no tuvo significancia estadística en cuanto a la SLE y SG.

La sobrevida global entre LNH y LH, no fue significativa.

Las complicaciones como mucositis y la enfermedad veno-oclusiva también se analizaron, pero no mostraron un efecto en la SLE ni en la SG.

CONCLUSIONES:

El estado de la enfermedad en LH y LNH previo al trasplante es un factor pronóstico independiente, trascendente para la SLE y SG. De los estados de comorbilidad asociados a disminuir la SLE y SG, son la presencia de infecciones de tipo viral y micóticas, ya que se asocian a un incremento en la mortalidad.

No existe diferencia estadísticamente significativa en la SG y la SLE en cuanto al uso de BEAC o MEGA-BEAC, NPT, FEC-G.

- 8.- Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, et al. World Health Organization Classification of Lymphomas: A Work in progress, *Ann Oncol* 9 (suppl. 5):S25-30:1998.
- 9.- Tiong S, Le Beau M. Chromosomal Abnormalities and Molecular Genetics of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Seminars in Oncology* 25(4):447-60, 1998.
- 10.- Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH. International Consensus Conference on high-dose therapy with hematopoietic stem-cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: report of the jury. *Ann Oncol* 10:13-19, 1999.
- 11.- Canellos G, Lister TA, Sklar J. *The Lymphomas*. WB Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo.
- 12.- Harris NL, Jaffe ES, Stein H. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84(5): 1361-92, 1994.
- 13.- Lee H, Elain, Jaffe S, Stein H. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84(5):1361-92, 1994.
- 14.- Shipp MA, Mauch PM, Harris NL. Non-Hodgkin's Lymphomas. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Editors. *Cancer: Principles of Oncology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, pp 2165-220, 1997.
- 15.- Mink S and Armitage J. High-Dose Therapy in Lymphomas: A Review of the current Status of Allogenic and Autologous Stem-Cell Transplantation in Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. *The Oncologist* 6:247-256, 2001.
- 16.- Harvey M. Management of Early-Stage Hodgkin's Disease: A Continuing Evolution. *Seminars in Oncology* 25(4):476-82, 1998.

- 17.- Laport G, Williams S. The Role of High-Dose Chemotherapy in patients With Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Seminars in Oncology* 25(4):503-17, 1998.
- 18.-Registro Histopatológico de neoplasias Malignas. Compendio/ Mortalidad/ Morbilidad/ 1999. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud ISSA.
- 19.- Apperley JF, Gluckman E, Gratwohl A. *European Blood and Marrow Transplantation*. Revised Edition 2000.
- 20.- Hartmut K and James W. New entities, Issues, and Controversies in the Classification of Malignant Lymphoma. *Seminars in Oncology*, 25(4):421-34, 1998.
- 21.- Beisen K, Champlin E. Non-Hodgkin's Lymphoma: Allogenic and Autologous Blood and Marrow Transplantation. *Advances in Oncology* 16(1):3-16, 2000
- 22.- García J. Bornestein R, Lamana M. Obtención y Manipulación de precursores hematopoyéticos. Grupo de criobiología y biología del TMO: Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea (SETS).
- 23.- Appelbaum FR, Herzig GP Zielger JL. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood* 52:85-95, 1978.
- 24.-Lee SM, Ryder W, Clemons MJ. Treatment outcome and prognostic factors for relapse after high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell rescue for patients with poor risk high grade non Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 24:271-7, 1999.
- 25.- Apperley JF, Gluckman E, Gratwohl A. *European Blood and Marrow Transplantation*. Revised Edition 2000.
- 26.-Lee SM, Ryder W, Clemons MJ. Treatment outcome and prognostic factors for relapse after high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell rescue for patients with poor risk high grade non Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 24:271-7, 1999.

- 27.- Knowles D, Thompson D, Neoplastic Hemopathology. Second edition Lippincott & Wilkins 2001.
- 28.- Harris NL, Jaffe ES, Stein H. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84(5): 1361-92, 1994.
- 29.- Harris NL, Diebold J, et al World Health Organization Classification of Neoplastic Disease of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1999. J Clin Oncol 17(12):3835-49, 1999.
- 30.- Hartmut K and James W. New entities, Issues, and Controversies in the Classification of Malignant Lymphoma. Seminars in Oncology, 25(4):421-34, 1998.
- 31.- Vose J. Current Approaches to the Management of Non-Hodgkin's Lymphoma. Seminars in Oncology 25(4):483-91, 1998.
- 32.- Fisher R. Current Therapeutic Paradigm for the Treatment of Non-Hodgkin's
- 33.- Thomas ED, Blume K, Forman S. Hematopoietic cell transplantation. 2nd edition. Blackwell Science Inc 1999.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Christophe F, Nicolas M, Marine D. Intensive Salvage Terapy With High-Dose Chemoterapy for Patients With Advanced Hodgkin's Diseasse in Relapse or Failure After Initial Chemotherapy: Results of groupe d'Etudes des Lymphomas de l'Adulte H89 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 20(2):467-75, 2002.
- 2.- Beisen K, Champlin E. Non-Hodgkin's Lymphoma: Allogenic and Autologous Blood and Marrow Transplantation. *Advances in Oncology* 16(1):3-16, 2000
- 3.- Lee H, Elain, Jaffe S, Stein H. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal Form the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84(5):1361-92, 1994.
- 4.- Gutierrez-Delgado F, Maloney D, Golden J. Non-Hodgkin's lymphoma. Autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: comparasion of radiation-based and chemotherapy-only preparative reginiens. *Bone Marrow Transplantation* 28:455-61, 2001.
- 5.- Kewalramani T, Zelenetz A, Hedrick E. High-dose chemoradioterapy and stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive Non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. *Blood* 96(7): 2399-2403, 2000.
- 6.- Vela J, Tripp F, Montiel L, Ayala M. Prospective randomized clinical trial comparing high dose ifosfamide+GM-CSF vs high dose cyclophosphamide+ GM-CSF for blood progenitor cell mobilization. *Bone Marrow Transplantation* 25:1141-46, 2000.
- 7.- Attarian H, Feng Z, Buckner CD. Long term cryopreservation of bone marrow for autologous transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 17:425-30, 1996.