



11235



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ISSSTE

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I.S.S.S.T.E.

INTENSIDAD DE DOSIS COMO FACTOR DE RECAIDA TEMPRANO  
EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN .

TESIS:  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
SUB-ESPECIALISTA EN:  
ONCOLOGIA MEDICA  
P R E S E N T A  
DR JUAN JESUS SERRANO RUIZ.

ASESOR DE TESIS:  
DRA LAURA TORRECILLAS TORRES.

México D.F. 2005.

0350919



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Con amor y cariño a...

A mis padres:

Que pueden ver con orgullo el fruto de sus desvelos y sacrificios...

A mis hermanos:

Que compartieron su cariño y amor hacia mi , e hicieron confortable el camino...

A Norma y Ximena:

Mi razón de ser y de vivir...

A mis amigos:

Que me han enseñado a compartir en vez de competir...

A mis maestros:

Que me dieron comprensión, cariño, paciencia amistad que nunca olvidare a pesar del tiempo...

A mis pacientes:

Razón de mi profesión, por la confianza puesta en mi , y en mis decisiones, y poner en mis manos lo mas preciado del ser: la vida y salud...

A dios:

Por guiar siempre mi mente, manos y corazón para tomar la mejor decisión...

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: Serrano Ruiz Juan Jesús  
FECHA: 17/04/2005  
FIRMA: 

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ

---

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DRA. AURA ERAZO VALLES SOLIS

---

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA MEDICA

DRA LAURA TORRE CILLAS TORRES

---

ASESORA DE TESIS DE POSGRADO.  
JEFE DEL AREA DE QUIMIOTERAPIA

DR JUAN JESUS SERRANO RUIZ

---

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE ONCOLOGIA MEDICA



Subdivisión de Especialización  
División de Estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina  
U.N.A.M.

## **RESUMEN**

**Serrano-Ruiz J, Torrecillas-Torres L; Intensidad de dosis como factor de recaída temprano en pacientes con Linfoma No Hodgkin. Servicio de Oncología Médica. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE. México D.F.**

## **OBJETIVOS**

Observar la importancia de la intensidad de dosis en los pacientes con Linfoma No Hodgkin, como factor de recaída temprana.

## **MATERIAL Y METODOS**

Es un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal para evaluar la intensidad de dosis como factor de recaída temprana en pacientes con Linfoma No Hodgkin.

Se evaluarán los pacientes entre el periodo comprendido de 1 de enero de 1989 al 31 de diciembre del 2003, con diagnóstico histológico de Linfoma No Hodgkin de células grandes difuso, sin tratamiento previo de quimioterapia y radioterapia, que se hallan tratado con esquema de CHOP a dosis estándar con parámetros clínicos suficientes para valorar el Índice Pronóstico Internacional, así como índice de masa corporal, dosis, fechas de tratamiento y evaluación del estado del paciente.

Se excluirán todos los pacientes los cuales no se obtengan la información completa de la dosis, fechas de tratamiento, esquemas diferentes a CHOP, o que no se pudiera determinar fechas de recaída.

Se evaluará el Índice Pronóstico Internacional, y por medio de un análisis multivariado se valorará el peso estadístico de esta variable (intensidad de dosis), como factor de recaída temprana, como puntos secundarios la sobrevida global.

## **RESULTADOS**

La sobrevida en relación a la intensidad de dosis es de cuando la dosis de la epirrubina es menor a 80% tiene una ( $p = 0.019$ ) así como con la ciclofosfamida la sobrevida con intensidad de dosis menor a 90% es de ( $p=0.037$ ). La sobrevida en relación a de la dosis adecuada es en forma global con una ( $p = 0.1593$ ).

## **DISCUSION**

La intensidad de dosis de fármacos utilizados en el tratamiento con Linfoma No Hodgkin estadísticamente no tiene significancia en el periodo de recaída solo cierta tendencia, se necesita realizar más estudios para determinar la importancia de esta variable en esta patología.

## SUMMARY

Serrano-Ruiz J, Torrecillas-Torres L; Intensity of dose like factor of relapse early in patients with Linfoma Not Hodgkin.

Service of Medical Oncology. Medical National Center "20 November "  
ISSSTE. Mexico D.F.

### Introduction

Hodgkin observes the importance of the intensity of dose in the patients with Linfoma Not, as factor of early relapse.

### MATERIAL AND METHODS

It is a study observacional, retrospectively, longitudinally to evaluate the intensity of dose as factor of early relapse in patients with Linfoma No Hodgkin. The patients were evaluated between the period from January 1, 1989 to December 31, 2003, include with Linfoma's histological diagnosis Not diffuse Hodgkin of big cells, without previous treatment of chemotherapy and radiotherapy, which they are treated by CHOP's scheme to standard dose by clinical sufficient parameters to value the Index Prognostic International, as well as index of corporal mass, dose you date of treatment and evaluation of the condition(state) of the pa

There will exclude quite the patients which the complete information of the dose is not obtained, dates of treatment, schemes different from CHOP, or that could not decide dates of relapse.

The Index was evaluating International prognostic International, and by means of a multivaried analysis to value the statistical weight of this variable (intensity of dose), as factor of early relapse, as secondary points the global survival.

### .RESULTADOS

Survive it in relation to the intensity of dose it is of when the dose of the epirubicina is minor to 80 % one has  $p = 0.019$ ), as well as with the ciclofosfamida the survival with intensity of minor dose to 90 % is of ( $p=0.037$ ). Survive it in relation to of the suitable dose it is in global form with one  $p = 0.1593$ .

Realizing an analysis of agreement to the intensity of dose and applied medicaments:

Inadequate Dose both medicaments  $p=0.1026$ )

### DISCUSION

The intensity of dose of medicaments used in the treatment with Linfoma No Hodgkin statistically does not have significancia as factor of early relapse alone certain trend, it is necessary realize more studies to determine the importance of this variable in this pathology.

INDICE	PAGINA
OBJETIVOS.....	i
JUSTIFICACION.....	ix
INTRODUCCION.....	1
MATERIAL Y METODOS.....	2
RESULTADOS.....	2
DISCUSIÓN.....	8
CONCLUSIONES.....	8
BIBLIOGRAFÍA.....	9

## OBJETIVO

Con este estudio se trata de determinar la importancia de la intensidad de dosis, como factor de recaída temprana temprana en los pacientes con Linfoma No Hodgkin, en una forma retrospectiva.

## JUSTIFICACION

El Linfoma No Hodgkin en México ocupa el 5to. Lugar en frecuencia de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias en México, con el 5.6% de los casos totales de neoplasias.

Es una enfermedad con incidencia creciente, siendo esta patología sensible al tratamiento con quimioterapia.

En un alto porcentaje de pacientes, por causas como toxicidad hematológica, neurológica, gastrointestinal (ejemplo neutropenia, neuropatía y vómito), se alarga el tiempo o se ajusta la dosis de medicamentos antineoplásicos esto trae como consecuencia una disminución en la intensidad de la dosis de los medicamentos antineoplásicos.

Se ha demostrado en varios estudios la importancia de mantener una intensidad de dosis por arriba de un 80%, para no disminuir la eficacia de los medicamentos antineoplásicos, que trae como consecuencia cuando no se mantiene una intensidad de dosis adecuada una dismuncion en la sobrevida y el tiempo libre de enfermedad.

Con este estudio se trata de determinar la importancia de la intensidad de dosis como factor de recaída temprana y cuanto es el porcentaje mínimo para evitar el factor de recaída

## INTRODUCCION

Un estimado de 54,370 nuevos caso de Linfoma No Hodgkin se han reportado en los Estados Unidos, incluidos 28,850 casos en hombres y 25,520 casos en mujeres, diagnosticados en el 2004. 19,410 pacientes con LNH morirán en este año a causa de esta enfermedad. Es la sexta causa de nuevos caso de cáncer en hombres y mujeres, y cerca del 4% de nuevos casos de cáncer. Es la 6ta. Causa de muerte en hombres y la 7ª. en las mujeres (1).

En México en Linfoma No Hodgkin ocupa en el 2001 de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias de México el 5to lugar en frecuencia, con el 5.6% de los casos totales de neoplasias.(14)

El Linfoma No Hodgkin es una de las pocas enfermedades malignas con incidencia creciente. El incremento de la incidencia, se debe al aumento en la incidencia de personas con infección de Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), con lo cual es susceptible a desarrollar Linfoma No Hodgkin.

La incidencia se presenta en pacientes de la sexta y séptima década de la vida. La edad media de presentación de individuos con Linfoma No Hodgkin se ha incrementado en la 2da. Y 3ra décadas de la vida, esto desde los años 60's (2).

El Proyecto de Clasificación Internacional del Linfoma investigo a 1,403 pacientes con linfoma, que comprendía cerca del 90% de casos de Linfoma No Hodgkin en EUA (3). De acuerdo a la estirpe histológica y frecuencia se obtuvieron los siguientes datos: células B grandes difuso 31%, Linfoma Folicular 22%, Leucemia linfocítica crónica 6%, células del manto 6%, linfoma de células T periféricas 6%, linfomas de células B de la zona marginal, MALT 5% y el resto correspondieron al 2% de todos los casos.

Una Vez hecho el diagnóstico y estadificación, es fundamental dar el pronóstico que se realiza en base a los factores de riesgo clínicos. Los factores de riesgo usados para identificar a pacientes con riesgo son: edad < 60 años vs >60 años, estadio de la enfermedad (I-II vs III-IV), DHL sérica (nivel normal vs >normal), ECOG 01 vs 2-4 y número de sitios extranodales afectados

Por la enfermedad > 1 vs >2. Esto forma el Índice Pronóstico Internacional (IPI), puede ser usado para identificar quienes son más probables de ser curados con terapia estándar (4)

Etapa X riesgo	Puntaje	sobrevida (5ª)
Bajo	0-1	73%
Intermedio bajo	2	51%
Intermedio alto	3	43%
Alto	4 o >	26%

Se han propuesto otros factores pronósticos como el incremento de la degradación del proteosoma de la ciclina dependiente de P-27 (5), Sobre-expresión del BCL-6(6), Tiempo a la respuesta completa (7), Intensificación de la inducción de quimioterapia (8), programas de Intensidad de dosis (9), índice de proliferación nuclear (10) etc.

La intensidad de dosis es definida como la dosis por unidad en tiempo; es considerada por su importancia para el tratamiento de los linfomas. En modelos animales, la relación entre la dosis del medicamento y la muerte de las células tumorales ha sido demostrado, tanto así

que al doblar la dosis del medicamento, incrementa la muerte celular en un 10%, y la reducción del 20% de la dosis del fármaco trae como consecuencia la reducción en el rango de cura de un 50% (11).

DeVita y colaboradores han demostrado la relación entre la intensidad de dosis y la mejoría en la sobrevida libre de enfermedad (12),

Un análisis de Kwak y colaboradores evaluó en pacientes, la intensidad de dosis, esto en 115 pacientes tratados previamente con quimioterapia, con el diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de células grandes difuso mostrando una correlación entre la intensidad de dosis y la mejor sobrevida (13). En este estudio un análisis multivariado de factores pronósticos demostró que el factor más importante predictor de sobrevida fue la intensidad de dosis de la doxorubicina mayor a 75%, 100% de la dosis en un esquema de CHOP en el mejor de los casos mejoraba la sobrevida en estos pacientes.

Por lo anterior se realizó este estudio observacional, retrospectivo, longitudinal para evaluar la intensidad de dosis como factor de recaída temprana en pacientes con Linfoma No Hodgkin.

## MATERIAL Y METODOS.

Se evaluarán los pacientes entre el periodo comprendido de 1 de enero de 1989 al 31 de diciembre del 2003, con diagnóstico histológico de Linfoma No Hodgkin de células grandes difuso, sin tratamiento previo de quimioterapia y radioterapia, que se hallan tratados con esquema de CHOP a dosis estándar con parámetros clínicos suficientes para valorar el Índice Pronóstico Internacional, así como índice de masa corporal, dosis, fechas de tratamiento y evaluación del estado del paciente.

Se excluirán todos los pacientes los cuales no se obtenga la información completa de la dosis, fechas de tratamiento, esquemas diferentes a CHOP, o que no se pudiera determinar fechas de recaída.

Se evaluará el Índice Pronóstico Internacional, y por medio de un análisis multivariado valorar el peso estadístico de esta variable (intensidad de dosis), como factor de recaída temprana, como puntos secundarios la sobrevida global.

## RESULTADOS

Se estudiaron 305 pacientes de los cuales solo 26 fueron elegibles, de entre 1ro. de enero de 1989 y 31 de diciembre del 2003.

De los cuales 10 fueron hombres y 16 mujeres. La edad osciló entre 27 y 79 años con una media de 49 años. La presentación más común fue ganglionar en el 80.8%, y en el 19% de los pacientes una presentación extraganglionar: La afectación extranodal más frecuente fue a estómago un 7.7%, hígado un 7.7%, tejidos blandos 7.7%, amígdala 3.8%, nasofaringe 3.8%, parótida 3.8%, piel 3.8% y tiroides un 3.8%.

Pacientes por etapas en orden de frecuencia fueron la etapa III 38.5%, etapa IV 26.9%, etapa II 19.2% y etapa I 15.4%

El 34.6% presentó síntomas B, y el 73% tenían un ECOG de 0-1.

De acuerdo a la Working Formulation el tipo histológico más frecuente fue el de grado intermedio 84.6%, bajo grado un 11.5% y alto grado un 3.8%. El índice pronóstico internacional fue de bajo riesgo un 34.6% de intermedio bajo 26.2% de intermedio alto un 19.2% y alto grado 19.2%.

En estos pacientes se presentó recaída en un 61.6% en donde el sitio más frecuente fue a nivel ganglionar en un 49.9%, hepático 3.8%, y a partes blandas un 3.8%.

De los 10 pacientes con recaída, todo tuvieron una intensidad de dosis de epirubicina menor a 80%, con un intervalo libre de enfermedad de 18 meses y una sobrevida media de 33 meses.(p0.019) . De estos mismos pacientes con recaída tuvieron una intensidad de dosis de ciclofosfamida menor a 90%, con un intervalo libre de enfermedad de 16.26 meses con una sobrevida media de 50 meses (p=0.037).

Cuando ambos fármacos tenían una intensidad de dosis de epirubicina menos a 80% y de ciclofosfamida menor a 90% el intervalo libre de enfermedad de 12.68 meses con una sobrevida media de 39 meses.(p=0.01026)

Paciente con intensidad de dosis de epirubicina mayor a 80% tuvieron una sobrevida media de 60 meses.(p=0.2731).

### Estadísticos

#### EDAD

N	Válidos	26
	Perdidos	0
Mínimo		27.00
Máximo		79.00
Percentiles	25	54.7500
	50	67.0000
	75	69.0000

#### SEXO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00	10	38.5	38.5	38.5
	2.00	16	61.5	61.5	100.0
Total		26	100.0	100.0	

\*1:masculino

2:femenino

**SITIO PRIMARIO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00	21	80.8	80.8	80.8
	2.00	5	19.2	19.2	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

\*1:ganglionar

2.-Extraganglionar

**ETAPA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	I	4	15.4	15.4	15.4
	II	5	19.2	19.2	34.6
	III	10	38.5	38.5	73.1
	IV	7	26.9	26.9	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

**SINTOMAS B**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00	9	34.6	34.6	34.6
	2.00	17	65.4	65.4	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

\*1: Síntomas B

2: ausencia de síntomas B

**ECOG**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	.00	4	15.4	15.4	15.4
	1.00	19	73.1	73.1	88.5
	2.00	3	11.5	11.5	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

\*0: ECOG 0

1: ECOG 1

2: ECOG 2 o más

**TIPO HISTOLOGICO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00	3	11.5	11.5	11.5
	2.00	22	84.6	84.6	96.2
	3.00	1	3.8	3.8	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

\*Grado histológico

1.-Bajo grado

2.-Grado intermedio

3.-Alto grado.

**IPI**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	alto	5	19.2	19.2	19.2
	bajo	9	34.6	34.6	53.8
	intermedio alto	5	19.2	19.2	73.1
	intermedio bajo	7	26.9	26.9	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

\*Riesgo de acuerdo a índice pronóstico internacional.

### No. DE SITIOS EXTRANODALES

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AMIGDALA	1	3.8	3.8	3.8
	ESTOMAGO	2	7.7	7.7	11.5
	ESTOMAGO Y MEDULA C	1	3.8	3.8	15.4
	HIGADO	2	7.7	7.7	23.1
	NASOFARINGE	1	3.8	3.8	26.9
	NINGUNO	13	50.0	50.0	76.9
	PAROTIDA	1	3.8	3.8	80.8
	PARTES BLANDAS	1	3.8	3.8	84.6
	PIEL	1	3.8	3.8	88.5
	TEJIDOS BLANDOS	2	7.7	7.7	96.2
	TIROIDES	1	3.8	3.8	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

\*Sitios extranodales de presentación

### TIPO DE RESPUESTA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00	18	69.2	69.2	69.2
	2.00	7	26.9	26.9	96.2
	3.00	1	3.8	3.8	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

\*Respuesta a quimioterapia

1: Respuesta completa

2.- Respuesta parcial

3.- Progresión de la enfermedad

**SITIO DE RT**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	A PELVIS CAMPOS OPUESTOS	1	3.8	3.8	3.8
	ABDOMINAL	1	3.8	3.8	7.7
	CUELLO	1	3.8	3.8	11.5
	EN MANTO	2	7.7	7.7	19.2
	EN MANTO MODIFICADO	1	3.8	3.8	23.1
	INFRADIA EN PALA Y SUPRADIAF	1	3.8	3.8	26.9
	NO	19	73.1	73.1	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

**RECAIDA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	10	38.5	38.5	38.5
	Si	16	61.5	61.5	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

**SITIO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	GANGIONAR(CUELLO)	2	7.7	7.7	7.7
	GANGLIONAR(AXILA)	2	7.7	7.7	15.4
	GANGLIONAR(CERVICAL)	1	3.8	3.8	19.2
	GANGLIONAR(CUELLO)	3	11.5	11.5	30.8
	GANGLIONAR(INGLE)	2	7.7	7.7	38.5
	GANGLIONAR(CUELLO)	1	3.8	3.8	42.3
	HEPATICO	1	3.8	3.8	46.2
	NINGUNO	11	42.3	42.3	88.5
	PARTES BLANDAS	1	3.8	3.8	92.3
	RETROPERITONEO	2	7.7	7.7	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

Sitio de recaída posterior a término de la quimioterapia

## DISCUSION

Se ha estudiado muy poco en la literatura, en cuanto la intensidad de dosis como factor de recaída en el Linfoma No Hodgkin, con estudios de pocos pacientes en donde las series mas grandes son de alrededor de 115 pacientes,.

De acuerdo a la Literatura Kwak et al determinó en su estudio en 1991 (13) que una disminución del 80% de la intensidad de dosis disminuida la eficacia y con esto la sobrevida de los pacientes con linfoma, él entre otros autores ha comprobado la importancia de una intensidad de dosis adecuada como un factor en la sobrevida de los pacientes con Linfoma no Hodgkin.

## CONCLUSIONES

En este estudio se encontró una tendencia, aunque no estadísticamente significativa, que nos hace ver la importancia de dosis de los fármacos en cuanto a dosis y tiempo para evitar la recaída en pacientes con Linfoma No Hodgkin. De acuerdo al análisis estadístico la causa de la poca significancia estadística se debió a los pocos pacientes, por lo que se deberá de realizar estudios que involucren mas pacientes para poder determinar la importancia de esta variable en el tratamiento del linfoma.

Además con este estudio de corrobora lo descrito en la literatura, en donde la edad de presentación más frecuente es después de los 60 años, La presentación ganglionar es la mas común, así como las etapas III y IV son las mas frecuentes. Donde los linfomas de células B de grado intermedio son los más frecuentes de acuerdo a las estadísticas, seguido de los foliculares.

Menciona la literatura que hasta un 50% de los pacientes con Linfoma No Hodgkin recaerán a los 2 años, corroborado en esto en este estudio en donde el 60% había recaído antes de los 2 años, siendo el ganglionar el sitio mas frecuente de recaída.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Jemal A, Tiwars, Murria T., et al. Cancer stactics, 2004. Cancer J. Clini 2004;54:8-29.
- 2.-Groves FD, Linet MS, Travis LB. Et al. Cancer surveillance series: Non-Hodgkin's Lymphoma incidente by histologic subtype in the United Status from 1978 trough 1995. J. Natl cancer Inst 2000;92:1240-1251.
- 3.-Armitage JO, Weisenburger DD. New Approach to classifyfyns Non-Hodgkin's lymphoma: clinical features of the major histologic subtypes Non-Hodgkin's Lymphoma classification projkect. J. Clin. Oncol 1998;16:2780-2795.
- 4.-A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic factors Project. N. Engl J. Med. 1993;329:987-994.
- 5.-Robert Chiarle, Leo M, Budel, et al. Icreased proteasome degradation of cyclin-dependent kinasa inhibitor p27 is associated with a decreased overall survival in mantle cell lymphoma. BLOOD 15;95;2, 619-629.
- 6.-Brasten KM, Betensky R, De Lewl K. et al.: BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous sistem lymphoma. Clin cancer Res 9;1003-1069,2003.
- 7.-Armitage JO, Weisenherger DD, Hutchins M. Chemotherapy for diffuse large -cell lymphoma Rapidly res' pondings patients have more durable remissions. J. Clin Oncol 4;160-,1986.
- 8.-Shipp MA, Shuman LN, et al. Intensified induction therapy for patients with "high-risk CHOP. Am Soc Hematol. 82:332a,1993(suppl)
- 9.-Kwak LW, Olstea RA. Et al. Dose intensity(di) :Relationship to prognostics factors for diffuse large cell lymphoma J. Clin Oncol. 8:963,1990.
- 10.-Groan TM, Kippmen SM, et al. Independent prognostics significance of a nuclear proliferation antigen in diffuse large cell lymphoma as determined by the monoclonal antibody KY-67. BLOOD 71;1157-1160,1988.
- 11.-Devita VT Jr. Cancer:Pienciples and Practice of Oncology: Philadelphia JB Lippicott 2002,pp 257-285.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

12.-Devita Jr,Hubbord SM,et al. The chemothera'py of lymphoma :looking back moving forward.  
Cancer Res 1987;47:5810.

13.-Kwak LW,halpem J, et al. Prognostics significance of actual dose intensity in diffuse large cell lymphoma: Results of tree- structured Survival analysis.  
J. clin Oncol 199;8:963.1991.

14.-Registro Histopatologico de Neoplasia en México 2001. SSA.