

ÍNDICE LINFOCITO/MONOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LINFOMA CÉLULAS GRANDES B DIFUSO EN UN HOSPITAL NACIONAL DE LIMA-PERÚ, PERÍODO 2010-2017

INDEX LYMPHOCYTE / MONOCYTE AS A PRONOSIS FACTOR IN LYMPHOMA LARGE CELLS DIFFUSE,
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS HOSPITAL 2010-2017

Brady E. Beltran^{1,a}, Willy Ramos², Jhony A. De La Cruz-Vargas^{3,b}

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el valor pronóstico del índice linfocito monocito (ILM) en la supervivencia global de los pacientes con Linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. **Métodos:** Estudio longitudinal retrospectivo. Se incluyó a los casos de LCGBD diagnosticados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período 2010-2017. No se realizó muestreo, se trabajó con la totalidad de la población que cumplió con los criterios de selección por ser esta pequeña y accesible. Se revisó las historias clínicas de los pacientes obteniéndose información del tiempo en meses de supervivencia, del ILM así como de variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio. **Resultados:** Se incluyó en el análisis a 121 pacientes con LCGBD; de ellos, el 57% eran de sexo femenino y 66.1% eran mayores de 60 años. De acuerdo al Status Zubrod, el 66,5% correspondieron al grado de mejor pronóstico y el 59.5% presento síntomas B asociados. Cerca del 60% fueron diagnosticados en estadios I y II y el 57% presento compromiso extraganglionar. El análisis bivariado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox mostró que el ILM<2 constituyó un predictor de la supervivencia global del LCGBD (p=0,011) estimándose un HR=2.2 (IC 95%: 1.2-4.1); asimismo, un ILM< 1,7 también constituyó predictor (p=0,009) estimándose un HR=2.2 (IC 95%: 1.2-4.1). El ILM<2,7 no constituyó predictor de la supervivencia global. **Conclusión:** El ILM podría utilizarse como un índice pronóstico debido a que constituye un predictor de la supervivencia global de los pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Palabras clave: Linfoma de Células B Grandes Difuso; Pronóstico; Supervivencia. (fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

Objective: To evaluate the prognostic value of the monocyte lymphocyte index (ILM) in the overall survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma (LCGBD) of the Edgardo Rebagliati Martins Hospital. **Methods:** Retrospective longitudinal study. We included cases of LCGBD diagnosed in the National Hospital Edgardo Rebagliati Martins during the period 2010-2017. No sampling was done, we worked with the entire population that met the selection criteria because it is small and accessible. The patients' clinical histories were reviewed, obtaining information about the time in months of survival, ILM, as well as sociodemographic, clinical and laboratory variables. **Results:** 121 patients with LCGBD were included in the analysis; of them, 57% were female and 66.1% were older than 60 years. According to the Zubrod Status, 66.5% corresponded to the degree of better prognosis and 59.5% presented associated B symptoms. About 60% were diagnosed in stages I and II and 57% presented extranodal involvement. The bivariate analysis with the Cox proportional hazards model showed that the ILM <2 constituted a predictor of the overall survival of the LCGBD (p = 0.011), estimating HR = 2.2 (95% CI: 1.2-4.1); likewise, an ILM <1.7 was also a predictor (p = 0.009) with an estimated HR = 2.2 (95% CI: 1.2-4.1). ILM <2.7 was not a predictor of overall survival. **Conclusion:** The ILM could be used as a prognostic index because it is a predictor of the overall survival of patients with LCGBD of the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital.

Key words: Large Diffuse B-Cell Lymphoma; Forecast; Survival. (source: MeSH NLM)

¹ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

² Instituto de Investigaciones clínicas, Universidad Nacional de San Marcos, Lima-Perú.

³ Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.

^a Unidad de Linfomas Servicio Oncología Médica.

^b Doctor en Medicina.

Citar como: Brady E. Beltran, Willy Muñoz, Jhony A. De La Cruz-Vargas. índice linfocito/monocito como factor pronóstico en linfoma células grandes B difuso en un hospital nacional de Lima-Perú, período 2010-2017. [Artículo Original].2019;19(2):00-00. (Abril 2019). DOI 10.25176/RFMH.v19.n2.2068

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

© Los autores. Este artículo es publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma. Este es un artículo de Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International(CC BY 4.0). (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citadas. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe

INTRODUCCIÓN

El Linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) es el subtipo de Linfoma no Hodgkin más frecuente en el mundo¹ y representa hasta el 66% de todos los linfomas en nuestro medio². Es una entidad que puede curarse aún con enfermedad avanzada pero un tercio de los pacientes presentan recurrencia³. La interacción de las células malignas y el microambiente tumoral compuesto de células inflamatorias tiene implicancias en la respuesta y la supervivencia de los pacientes⁴.

El modelo pronóstico más importante para esta enfermedad, es el Índice Pronóstico Internacional (IPI) que permite identificar de acuerdo a 5 variables clínicas (edad, estadio, deshidrogenasa láctica, sitios extraganglionares y ECOG) tres categorías de riesgo: bajo, intermedio y alto⁵. Este modelo aún tiene imperfecciones. NCCN-IPI es un nuevo modelo pronóstico para LCGBD y que prioriza el valor pronóstico de la deshidrogenasa láctica y la edad⁵.

Los marcadores inflamatorios pueden contribuir a determinar el pronóstico de los cánceres, uno de estos marcadores es el índice linfocito/monocito. La linfopenia refleja una actividad inmune específica deprimida que a su vez se correlaciona con mal pronóstico en otras patologías hematológicas como Linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia aguda y Linfoma T periférico⁵⁻¹⁰. La monocitosis es un subrogado de inmunosupresión sistémica y del microambiente, lo cual ha sido identificado en LCGBD⁸.

Existen múltiples indicadores de pronóstico para el linfoma difuso de células B grandes (LCGBD), incluido el índice pronóstico internacional (IPI) y el perfil de expresión génica (GEP) para clasificar la enfermedad con centro germinal y los subtipos de células B activados, este último alberga un pronóstico inferior. Más recientemente, se encontró que los macrófagos asociados con el tumor (MAT) y la proporción de linfocitos a monocitos (ILM) tienen implicaciones pronosticas en la LCGBD. Sin embargo, aún no se ha alcanzado un consenso en términos de la importancia de cada uno¹¹.

La presente investigación tiene como objetivo evaluar el valor pronóstico del ILM en la sobrevida de los pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período 2010-2017.

MÉTODOS

Estudio longitudinal retrospectivo. Se incluyó en el estudio a los casos de LCGBD diagnosticados en el

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período 2010-2017, se excluyó a los casos con historias clínicas incompletas. No se realizó muestreo, se trabajó con la totalidad de la población que cumplió con los criterios de selección por ser esta pequeña y accesible.

Se revisó las historias clínicas de los pacientes obteniéndose información del tiempo en meses de supervivencia, del ILM así como de variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio:

- Variables sociodemográficas: Edad, sexo.
- Variables clínicas: Presencia de síntomas B, estadio clínico, compromiso extranodal, escala ECOG.
- Variables de laboratorio: Recuento leucocitario, de linfocitos, neutrófilos, monocitos y plaquetas. Concentraciones de hemoglobina, albúmina, deshidrogenasa láctica (DHL), beta-2 microglobulina, índice pronóstico internacional (IPI) y NCCN IPI.

La información obtenida fue registrada en un instrumento de recolección de datos y pasó a formar de una base de datos, luego se evaluó si el índice linfocito/monocito constituyó predictor de la sobrevida de los pacientes con LCGBD.

Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 23 para Windows. Se realizó estadística univariada basada en la obtención de frecuencias, porcentajes medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizó análisis de supervivencia empleándose la técnica de Kaplan Meier. Para el análisis bivariado de la supervivencia global se empleó el modelo de riesgos proporcionales de Cox, estimándose el hazard ratio (HR) e intervalos de confianza. Los cálculos fueron realizados con un nivel de confianza del 95%.

Con relación a los aspectos éticos, la información obtenida fue confidencial la cual ha sido usada sólo para fines del presente estudio.

RESULTADOS

Se incluyó a 121 pacientes, el 55,4% era de sexo femenino y el 66,1% eran menores de 60 años (Mediana 64 años). Respecto al status performance (Zubrod), el 64,5% correspondieron a 0/1; el 59,5% presentó síntomas B asociados. El 57% de los pacientes presentó compromiso extraganglionar y cerca del 60% se encontraba en los estadios I y II. La mediana de sobrevida global a 5 años de la población estudiada fue del 76% IC (33-118).

Tabla 1. Características de los pacientes con LCGBD del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

VARIABLES	FRECUENCIA	%
Edad		
De 60 a más años	41	33,9
Menores de 60 años	80	66,1
Sexo		
Femenino	67	55,4
Masculino	54	44,6
Zubrod		
0-1	78	64,5
2-4	41	33,9
No registrado	2	1,6
Síntomas B		
Sí	72	59,5
No	49	40,5
Estadio clínico		
I-II	71	58,7
III-IV	49	40,5
No registrado	1	0,8
Compromiso extranodal		
Sí	69	57,0
No	52	43,0

ARTÍCULO ORIGINAL

Los parámetros de laboratorio mostraron que con (23,1%), niveles séricos elevados de DHL, recuento frecuencia los pacientes presentaban anemia (45,5%), linfocitario bajo, recuento de plaquetas en el límite niveles séricos de albúmina por debajo de 4 g/dL superior o mayor, entre otras anomalías (Ver tabla 2).

Tabla 3. Análisis bivariado de la supervivencia global.

	SIG.	HR	IC 95% DE HR	
			IC SUPERIOR	IC INFERIOR
ECOG (>2-4)	0.001	2.9	1.6	5.4
EC (III-IV)	0.002	2.7	1.4	5.0
Hb (<12)	0.103	1.7	0.9	3.2
Albúmina (<4)	0.028	2.9	1.1	7.3
Leucocitos (>10000)	0.362	1.4	0.7	3.0
Linfocitos (>1000)	0.370	0.7	0.4	1.4
Neutrófilos (>7500)	0.111	1.8	0.9	3.5
Plaquetas (>400000)	0.905	1.0	0.5	1.9
DHL (>480)	0.007	2.6	1.3	5.1
IPI (IA-AR)	0.001	3.0	1.6	5.6
NCCN IPI (IA-AR)	0.001	3.5	1.7	7.1
ILM (<2.7)	0.367	1.3	0.7	2.6
ILM (<2)	0.011	2.2	1.2	4.1
ILM (<1.7)	0.009	2.2	1.2	4.1

Tabla 2. Valores de los parámetros de laboratorio.

VARIABLES		N°	%
Pacientes		121	
Hemoglobina (g/L)			
Mediana (rango)		11.7 (6.8 - 16.1)	
<12		66	54,5
>12		55	45,5
Albúmina (g/dL)			
Mediana (rango)		3.6 (1.4 - 5.0)	
<4.0		83	68,6
>4.0		28	23,1
No registrado		10	8,3
DHL			
Mediana (rango)		558 (233 - 4268)	
<480		50	41,3
>480		70	57,9
No registrado		1	0,8
Beta-2 microglobulina			
Mediana (rango)		2.3 (1.0 - 8.0)	
<1.3		8	6,6
>1.3		68	56,2
No registrado		45	37,2
Leucocitos (células por mm ³)			
Mediana (rango)		7780 (2580 - 25270)	
<4500		12	9,9
4500-10000		86	71,1
>10000		23	19,0
Linfocitos (células por mm ³)			
Mediana (rango)		1380 (250 - 10360)	
<1000		35	28,9
1000-4000		85	70,2
>4000		1	0,8
Neutrófilos (células por mm ³)			
Mediana (rango)		5070 (1750 - 17320)	
<2500		6	5,0
2500-7500		91	75,2
>7500		24	19,8
Monocitos (células por mm ³)			
Mediana (rango)		605 (160 - 2020)	
<100		-	-
100-800		81	67,0
>800		39	32,2
No registrado		1	0,8
Plaquetas (unidades por mm ³)			
Mediana (rango)		323500 (82000 - 784000)	
<150,000		5	4,1
150,000 - 400,000		85	70,3
>400,000		30	24,8
No registrado		1	0,8

El análisis bivariado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox mostró que el índice linfocito monocito (menor de 2 y menor de 1,7) constituyó un predictor de la supervivencia global del LCGBD. Otras

variables como el ECOG (>2-4), EC (III-IV), Albúmina (<4), DHL (>480), IPI (IA-AR) y NCCN IPI (IA-AR) también constituyeron predictores de la supervivencia global del LCGBD.

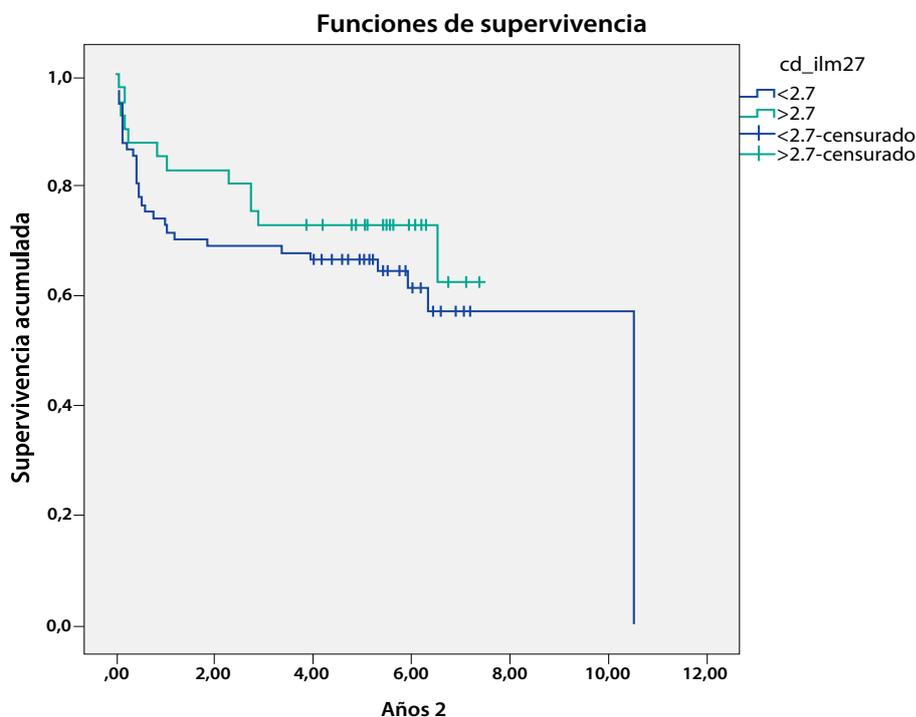


Gráfico 1. Índice linfocito monocito y supervivencia global de los pacientes con LCGBD.

DISCUSIÓN

En los últimos años, se ha identificado diversos biomarcadores para detectar pacientes con LCGBD de pobre pronóstico, dentro de ellos se tiene al perfil de expresión génica¹¹, análisis mutacional¹², detección basada en inmunohistoquímica^{13,14} y la evaluación interina con tomografía de emisión de positrones^{15,16}. El modelo pronóstico más importante para esta enfermedad, es el IPI que permite identificar de acuerdo a 5 variables clínicas (edad, estadio, deshidrogenasa láctica, sitios extraganglionares y ECOG) tres categorías de riesgo: bajo, intermedio y alto^{17,18}.

Desde la introducción del rituximab, el IPI ha sido revisado (R-IPI) para reflejar mejor la supervivencia asociada a regímenes de inmunoterapia. En contraste al IPI, NCCN IPI identifica tres grupos pronósticos distintos: muy bueno, bueno y pobre¹⁸; mientras que, Zhou introduce el NCCN IPI que prioriza el valor pronóstico de la deshidrogenasa láctica y la edad¹⁹. La ventaja del NCCN-IPI sobre el IPI, es la capacidad de discriminar los subgrupos de bajo y alto riesgo. A pesar de ello, un grupo importante de pacientes con factores desfavorables no son adecuadamente caracterizados.

Los marcadores inflamatorios como el ILM pueden constituir factores pronóstico en LCGBD²⁰ existiendo investigaciones que demuestran que ILM se correlaciona con la supervivencia global como con la supervivencia libre de progresión de los pacientes^{1,10}. El ILM depende de la linfopenia y/o monocitosis observándose que la linfopenia se correlaciona con mal pronóstico en otras patologías hematológicas como linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia aguda y linfoma T periférico^{9,21-23}; por otro lado, la monocitosis constituye un indicador de inmunosupresión sistémica, lo cual ha sido identificado en LCGBD⁸. Reportes recientes identifican a la proporción entre los recuentos de neutrófilos absolutos y el recuento de linfocitos absolutos (INL) como predictores de supervivencia en pacientes con cáncer²⁴.

La presente investigación encontró que el ILM constituye un predictor de la supervivencia de los pacientes con LCGBD por lo que constituiría un índice potencial de pronóstico que presenta las ventajas de un bajo costo y fácil obtención. Esto coincide con lo reportado por Romano et al²⁵ quienes evaluaron retrospectivamente

INL y ILM en pacientes con diagnóstico reciente de linfoma de Hodgkin PET-2 encontrando que luego de un seguimiento de 68 meses el ILM constituyó uno de los predictores independientes de supervivencia libre de progresión mediante en la etapa temprana. Los resultados obtenidos también son similares a lo reportado por Matsuki et al¹¹ y Wang et al⁴ quienes concluyen que el ILM<2,7 podría ser usado como un biomarcador de mal pronóstico, fácil de implementar y ampliamente disponible, particularmente para los pacientes con LCGBD tratados con rituximab. Esto es confirmado por un metanálisis realizado por Sun et al. que muestra que un ILM < 3 constituye un predictor de la supervivencia global (HR=1,79) y de supervivencia libre de enfermedad (HR=2,21).

La principal limitación encontrada en el presente estudio fue el pequeño número de casos participantes del análisis de supervivencia global y del análisis bivariado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox lo que impidió la realización del análisis multivariado. Es necesario continuar esta línea de investigación para una adecuada y práctica caracterización de los linfomas y poder diseñar estrategias pronósticas y terapéuticas más precisas.

CONCLUSIÓN

El ILM podría utilizarse como un índice pronóstico debido a que constituye un predictor de la supervivencia global de los pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados, preparación del manuscrito, presente trabajo de investigación.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés en la publicación de este artículo.

Recibido: 26 de diciembre de 2018

Aprobado: 19 de febrero de 2019

Correspondencia: Brady E. Beltrán

Dirección: Av. Edgardo Rebagliati 490, Jesús María 15072, Lima-Perú

Teléfono: +51 999539061

Correo: bgbrady@hotmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ho CL, Lu CS, Chen JH, Chen YG, Huang TC, Wu YY. Neutrophil/lymphocyte ratio, lymphocyte/monocyte ratio, and absolute lymphocyte count/absolute monocyte count prognostic score in diffuse large B-cell lymphoma: useful prognostic tools in the rituximab era. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e993.
- Jelicic J, Todorovic Balint M, Sretenovic DA, Balint B, Perunicic Jovanovic M, Andjelic B, et al. Enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI), Charlson Comorbidity Index and absolute lymphocyte count as predictors for survival of elderly patients with diffuse large B cell lymphoma treated by immunochemotherapy. *Neoplasma* 2015;62, 988-95.
- Belotti A, Doni E, Bolis S, Rossini F, Casaroli I, Pezzatti S, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio predicts outcome in follicular lymphoma and in diffuse large B-cell lymphoma patients in the rituximab era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:208-13.
- Wang J, Gao K, Lei W, Dong L, Xuan Q, Feng M, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio is associated with prognosis of diffuse large B-cell lymphoma: correlation with CD163 positive M2 type tumor-associated macrophages, not PD-1 positive tumor-infiltrating lymphocytes. *Oncotarget*. 2017;8(3):5414-25.
- Prochazka V, Pytlík R, Janíková A, Belada D, Salek D, Papajik T, et al. A new prognostic score for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: the prognostic role of blood monocyte and lymphocyte counts is absent. *PLoS One* 2014;9:e102594.
- Baud V, Karin M. Is NFκB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2009; 8(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2729321/>.
- Siu LL, Chan JK, Kwong YL. Natural killer cell malignancies: clinicopathologic and molecular features. *Histol Histopathol*. 2002;17:554.
- Wilcox RA, Ristow K, Habermann TM, Inwards DJ, Micallef IN, Johnston PB, et al. The absolute monocyte and lymphocyte prognostic score predicts survival and identifies high-risk patients in diffuse large-B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2011;25(9):1502-9.
- Kim DH, Baek JH, Chae YS, Kim YK, Kim HJ, Park YH. Absolute lymphocyte counts predicts response to chemotherapy and survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2007;21:2227-30.
- Beltran BE, Aguilar C, Quiñones P, Morales D, Chavez JC, Sotomayor EM, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(1):58-62.
- Matsuki E, Bohn OL, El Jamal S, Pichardo JD, Zelenetz AD, Younes A, et al. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio May Serve as a Better Prognostic Indicator Than Tumor-associated Macrophages in DLBCL Treated With Rituximab. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018 [En prensa]. Doi: 10.1097/PAI.0000000000000645.
- Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher R, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002; 346:1937-47
- Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, Sobokura Y, et al. Enhanced international prognostic index in Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Res Rep*. 2016;29;6:24-6.
- Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood*. 2007;109:4930-5.
- Tzankov A, Meier C, Hirschmann P. Correlation of high numbers of intratumoral FOXP3⁺ regulatory T cells with improved survival in germinal center-like diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma

and classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2008;93:193–200.

16. Mikhaeel NG. Interim fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early response assessment in diffuse large B cell lymphoma: where are we now? *Leuk Lymphoma*. 2009;50:1931-6.

17. Duhren U, Huttman A, Jockel KH. Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas Fthe PETAL trial. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:1757-60.

18. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.

19. Huang CE, Chen YY, Lu CH, Chen PT, Lee KD, Chen CC. Validation of an enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) in an Asian cohort of patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2015;94(6):1063-5.

20. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, Vanderplas A et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123(6):837-42.

21. Pichler M, Hutterer GC, Stojakovic T, Mannweiler S, Pummer K, Zigeuner R . High plasma fibrinogen level represents an independent

negative prognostic factor regarding cancer-specific, metastasis-free, as well as overall survival in a European cohort of non-metastatic renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 2013;109(5):1123–9.

22. Oki Y, Yamamoto K, Kato H, Kuwatsuka Y, Taji H, Kagami Y, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol* 2008;81:448–53.

23. De Angulo G, Yuen C, Palla SL, Anderson PM, Zweidler-McKay PA. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML: implications for risk stratification and future studies. *Cancer* 2008;112:407–15.

24. Beltrán BE, Castro D, De La Cruz-Vargas JA, Cotrina E, Gallo A, Sotomayor EM, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio is prognostic in patients with early stage aggressive peripheral T cell lymphoma. *Br J Haematol* 2019;184(4):650-3.

25. Romano A, Parrinello NL, Vetro C, Chiarenza A, Cerchiore C, Ippolito M, et al. Prognostic meaning of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte to monocyte ration (LMR) in newly diagnosed Hodgkin lymphoma patients treated upfront with a PET-2 based strategy. *Ann Hematol* 2018;97(6):1009-18.

Consulte la Versión Electrónica de la Revista:
Facultad de Medicina Humana
Universidad Ricardo Palma

<http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>



ARTÍCULO ORIGINAL