

Linfomas no hodgkinianos de presentación sistémica e infección por VIH

Análisis clínico y de factores pronóstico en una serie tratada antes de la introducción del tratamiento antirretrovírico de gran actividad

A. Segura Huerta, P. López Tintero, B. Romera Barroso^a, A. L. Yuste Izquierdo, R. Gironés Sarrió, J. A. Pérez Fidalgo, J. Gómez Codina y J. López Aldeguer^a

Servicio de Oncología Médica y ^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Material y métodos. Estudiamos pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que desarrollaron un linfoma no Hodgkin desde enero de 1985 a octubre de 2001. **Resultados.** Cuarenta y cuatro pacientes (36 varones y 8 mujeres; mediana de edad de 34 años). Linfoma de Burkitt el 34% de los casos, linfoma difuso de célula grande B el 29,5%. Diagnóstico de sida previo en 20 casos (45%). Índice pronóstico internacional (IPI) 0-1 en 19 pacientes (43%), IPI 2 en 12 (27%) y superior a 3 en 13 (30%).

Recibieron quimioterapia el 64% de los pacientes, radioterapia el 2% y ambas el 11%. Alcanzaron criterios de remisión completa 13 pacientes (29%), hubo respuesta parcial en dos (4%) y estabilización en uno (2%). Nueve (20%) pacientes siguen vivos (5 sin enfermedad), 22 (50%) fallecieron por el linfoma no Hodgkin, 5 (11%) fallecieron por toxicidad del tratamiento y 8 por otras causas. La mediana de supervivencia fue de tres meses, proyectada al año del 24% y a los dos años del 14%. En el análisis univariante de factores pronóstico resultaron significativos el IPI 0-1 frente al 2-5 ($p = 0,000$), el *performance status* igual o inferior a 2 ($p = 0,021$) y la ausencia de síntomas B ($p = 0,012$). En el análisis multivariante mantiene la significación el IPI 0-1 ($p = 0,000$).

Conclusiones. La población VIH con linfoma no Hodgkin tiene múltiples factores de mal pronóstico. La supervivencia es escasa y la toxicidad de la quimioterapia elevada. Los pacientes con IPI bajo definen un subgrupo de mejor pronóstico.

PALABRAS CLAVE: linfomas no Hodgkin, infección por VIH, factores pronóstico.

Segura Huerta A, López Tintero P, Romera Barroso B, Yuste Izquierdo AL, Gironés Sarrió R, Pérez Fidalgo JA, Gómez Codina J, López Aldeguer J. Linfomas no hodgkinianos de presentación sistémica e infección por VIH. *Rev Clin Esp* 2004;204(6):303-7.

Non-Hodgkin lymphomas with systemic presentation in patients with HIV infection.

(Clinical and prognostic factors in a series evaluated before the introduction of the highly active antiretroviral therapy [HAART])

Patients and method. We studied patients with acquired human immunodeficiency virus (HIV) infection that developed non-Hodgkin's lymphoma (NHL) from January 1985 to October 2001.

Results. 44 patients (36 men, 8 women; median age 34 years) were included. Burkitt's lymphoma was diagnosed in 34%, and diffuse large cell B lymphoma in 29.5%. A history of AIDS diagnosis was detected in 20 cases (45%). International prognostic index (IPI) was 0-1 in 19 patients (43%), 2 in 12 (27%) and higher than 3 in 13 (30%).

Chemotherapy was used in 64% of the patients, radiation therapy in 2% and both in 11%. Criteria for partial response were reached in 13 patients (29%), for complete remission in 2 (4%) and for stabilization in 1 (2%). Nine (20%) patients are alive (5 without disease), 22 (50%) died because of NHL, 5 (11%) died because of treatment associated toxicity and 8 died because of other causes.

Median survival were 3 months, with a 1-year survival estimate of 24% and a 2-year survival estimate of 14%. In the univariate analysis of prognostic factors, IPI = 0-1 in comparison with IPI = 2-5 ($p = 0,000$), physical status (PS) ≤ 2 ($p = 0,021$) and absence of B symptoms ($p = 0,012$) were significant. In the multivariate analysis, IPI = 0-1 was also significant ($p = 0,000$).

Conclusions. Patients with HIV and NHL has multiple factors of poor prognosis. The survival is limited and chemotherapy toxicity is high. Patients with low IPI are a subgroup with better prognosis.

KEY WORDS: non-Hodgkin's lymphomas, HIV infection, prognostic factors.

Correspondencia: A. Segura Huerta.
Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21.
46009 Valencia.

Correo electrónico: segura_ang@gva.es

Aceptado para su publicación el 10 de enero de 2003.

Introducción

En 1985 los *Centers for Disease Control* (CDC) incluyeron a los linfomas no Hodgkin (LNH) de alto grado de malignidad y a los cerebrales primarios entre las enfermedades definitivas del sida. Posterior-

mente, en 1987 se añadieron los LNH de grado intermedio de malignidad¹ según los criterios de la Formulación de Trabajo (*Working Formulation*), clasificación vigente en dicho momento. La situación no se modificó en la clasificación de sida propuesta en 1992².

La introducción de la terapia antirretrovírica de gran actividad (TARGA) ha modificado la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) cambiando la incidencia y el pronóstico de infecciones y neoplasias oportunistas. La prevalencia de los LNH como enfermedad definitoria de sida en los estudios epidemiológicos realizados antes del empleo de la TARGA era del 3%-5%, aunque determinaba entre el 12%-16% de las causas de muerte de los pacientes con sida^{3,4}. Los resultados preliminares de estudios realizados tras el empleo de TARGA han demostrado una reducción significativa de la incidencia de sarcoma de Kaposi y de LNH cerebral primario⁵. Sin embargo, por el momento no se ha demostrado una disminución paralela en la incidencia de LNH sistémicos⁶.

El objetivo de nuestro trabajo es analizar las características clinicopatológicas, tratamiento antitumoral y factores pronóstico de una serie de 44 pacientes con infección por VIH y LNH diagnosticados en nuestro centro entre 1985 y 2001.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo de la serie de pacientes con LNH de presentación sistémica e infección por VIH diagnosticados entre enero de 1985 y octubre de 2001 en el Hospital Universitario La Fe de Valencia. Los pacientes con linfomas primarios del sistema nervioso central (SNC) no se han incluido en este análisis.

En todos los casos se requirió para su inclusión en el estudio una confirmación anatomopatológica del LNH mediante biopsia y una serología anti-VIH positiva (ELISA y Western Blott). Se empleó la clasificación histopatológica de la *Working Formulation*⁷ y para la estadificación se utilizó la clasificación de Ann-Arbor⁸. Como clasificación pronóstica empleamos el índice pronóstico internacional (IPI) para los LNH agresivos⁹. Asimismo se realizó la cuantificación de la carga tumoral según los criterios del MD Anderson¹⁰. La definición de caso de sida se realizó según los criterios definidos por los CDC en 1987¹ y 1992².

Los pacientes que recibieron tratamiento fueron evaluables para respuesta, si habían recibido dos o más ciclos de quimioterapia (QT) o habían finalizado la radioterapia (RT). Recibieron QT intratecal los pacientes con afectación del SNC o afectación sistémica extensa. La respuesta al tratamiento y la toxicidad se evaluaron según los criterios clásicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹¹. La supervivencia global (SG) se definió como el período de tiempo comprendido entre la fecha del diagnóstico y la de la muerte independientemente de la causa de ésta. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se ha definido como el período comprendido entre la fecha de documentación de la respuesta completa (RC) y la de la recaída.

El estudio realizado en cada paciente incluía hemograma con recuento diferencial, bioquímica básica que incluyera lactodeshidrogenasa (LDH), B2-microglobulina, estudio con tomografía axial computarizada (TAC) desde cuello hasta pelvis y aspirado-biopsia de médula ósea. Finalmente se recogió la fecha del último control con la situación de

enfermedad y la fecha del fallecimiento con las causas del mismo.

Se ha realizado un estudio descriptivo de las variables analizadas. La SG y SLE se calcularon según el método de supervivencia actuarial de Kaplan-Meier¹². Para el estudio univariante y multivariante de factores pronóstico se utilizó la prueba de Mantel-Cox¹³.

Resultados

Se han analizado 44 casos de LNH asociados a infección por VIH. La edad mediana al diagnóstico fue de 34 años. Las características de la serie se presentan en la tabla 1. El número de pacientes diagnosticados entre los años 1985-1995 es de 24 y entre los años 1996-2001 es de 21.

El 77% de los pacientes recibió tratamiento activo contra el LNH. Los pacientes que no fueron tratados se debió a que la situación clínica no permitía ofrecer tratamiento.

En 33 casos (82%) se administró QT y en 5 (15%) la asociación de QT y RT. Un caso recibió tratamiento exclusivo con RT. Los esquemas de tratamiento se presentan en un apartado de la tabla 1. El 43% de los pacientes recibió además tratamiento antirretrovírico simultáneamente, que consistió en monoterapia con un análogo de nucleósido en el 95% de los casos. Sólo un 5% de los tratamientos antirretrovíricos fueron efectuados con TARGA (empleándose de forma primordial este tratamiento desde el año 1999). Tras el mismo alcanzaron criterios de remisión com-

TABLA 1
Características de la serie

Característica	Número de pacientes (%)
Sexo: varón/mujer	36 (82%)/8 (18%)
Sida previo	20 (45,5%)
Performance status: 1/2-4	27 (61%)/17 (39%)
Presencia síntomas B	23 (52%)
Histopatología	
LNH alto grado	21 (48%)
LNH grado intermedio	13 (29%)
Otros LNH	9 (21%)
Estadio Ann Arbor: I-II/III-IV	18 (41%)/26 (59%)
Afectación extranodal	19 (43%)
IPI: 0-1/2/3-5	19 (43%)/12 (27%)/13 (30%)
Carga tumoral MDA	
Baja	21 (48%)
Intermedia	11 (25%)
Alta	11 (25%)
Cifra de linfocitos CD4	
Menor de 100×10 ⁹ /l	11 (25%)
Entre 100-500×10 ⁹ /l	20 (45%)
Mayor de 500×10 ⁹ /l	7 (16%)
LDH: normal/elevada	18 (41%)/25 (57%)
B2 microglobulina: normal/elevada	9 (20%)/14 (32%)
Esquemas de quimioterapia	
CHOP	22 (50%, 67% del total tratado con QT)
MTX a dosis altas	4 (9%, 12% del total tratado con QT)
Otros esquemas	7 (16%, 21% del total tratado con QT)
Quimioterapia intratecal: sí/no	10 (23%)/23 (52%)

LNH: linfoma no hodgkiniano; IPI: índice pronóstico internacional; MDA: M. D. Anderson; LDH: lactodeshidrogenasa; MTX: metotrexato; QT: quimioterapia.

pleta 13 pacientes (29%), respuesta parcial 2 (4%), estabilización de enfermedad uno (2%), progresión de enfermedad 7 (16%), 10 pacientes (23%) fueron no evaluables por fallecer precozmente. La toxicidad más relevante fue la hematológica; en la tabla 2 se presenta la toxicidad.

De los 14 pacientes que alcanzaron respuesta 12 presentaron recaída de la enfermedad. En la mitad de los casos se administró tratamiento de rescate con QT.

Con una mediana de seguimiento potencial de 76 meses (límites: 6-206) 9 pacientes siguen vivos (4 con enfermedad y 5 libres de enfermedad). De entre los pacientes fallecidos, 22 (50%) lo fueron a causa del LNH, 5 (11%) como consecuencia de toxicidad del tratamiento, tres (7%) por otras complicaciones asociadas al sida y 4 (9%) por otras causas.

La mediana de supervivencia de la serie es de tres meses (límites: 10 días-52 meses), proyectada al año del 24% y a dos años del 14% (fig. 1). No se encuentran diferencias en supervivencia cuando se analizan los pacientes diagnosticados antes y después de 1996 (fig. 2).

En el análisis univariante resultaron factores pronóstico favorables para la supervivencia los siguientes: IPI 0-1 ($p = 0,000$), PS 0-2 ($p = 0,021$) y la ausencia de síntomas B ($p = 0,012$). En el análisis multivariante se mantiene únicamente el IPI ($p = 0,000$).

Discusión

Los LNH representan la segunda neoplasia en frecuencia en los pacientes con infección por el VIH. Mientras el sarcoma de Kaposi ha visto reducida su incidencia desde la extensión del empleo de la TARGA⁵, la incidencia de LNH sistémicos no parece haberse reducido^{6,7}. Considerando el aumento en la esperanza de vida alcanzado en los pacientes con VIH es esperable un incremento del número de linfomas en estos enfermos^{14,15}. Cuando analizamos los períodos temporales de diagnóstico no encontramos en nuestros datos cambios importantes de la incidencia de esta patología en la última década.

Los LNH de los pacientes con infección por VIH son heterogéneos, resultando de la interacción de distintos factores patogénicos¹⁶, entre los que destacan la activación antigénica crónica de los linfocitos B, la infección por virus oncogénicos y las mutaciones de diferentes genes. Dos virus de la familia herpes virus

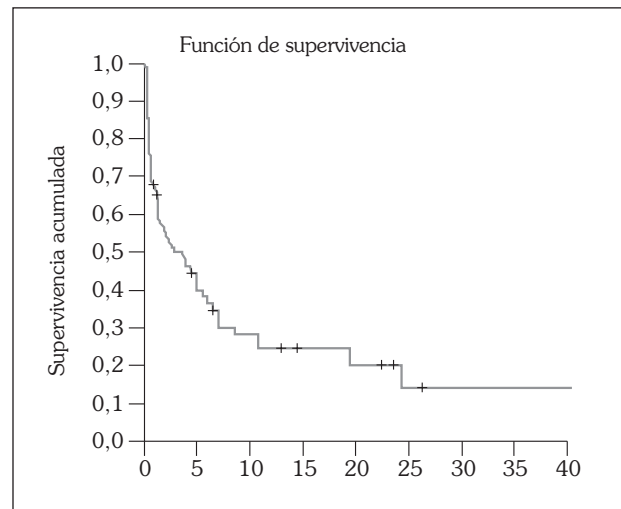


Fig. 1. Supervivencia global en meses.

se han implicado en la patogénesis de los LNH: el virus de Epstein-Barr¹⁷, con un papel especialmente relevante en los LNH primarios del SNC, y el virus herpes humano tipo 8, implicado en la patogénesis del LNH primitivo de cavidades¹⁸.

En nuestra serie el 45% presentaba diagnóstico de sida previo al de LNH. Las cifras recogidas en otros trabajos oscilan entre 17%-57%¹⁹⁻²¹. Existe importante alteración de la inmunidad celular en el 25% de nuestros casos con unas cifras de linfocitos CD4 inferiores a $100 \times 10^9/L$. En otras series el porcentaje es discretamente superior, con cifras de CD4 inferiores a $100 \times 10^9/L$ en torno al 50% de los pacientes²⁰⁻²². A diferencia de los LNH de la población general, la mayoría de los LNH asociados al sida son de alto grado de malignidad. Como en otras series^{21,22}, en la

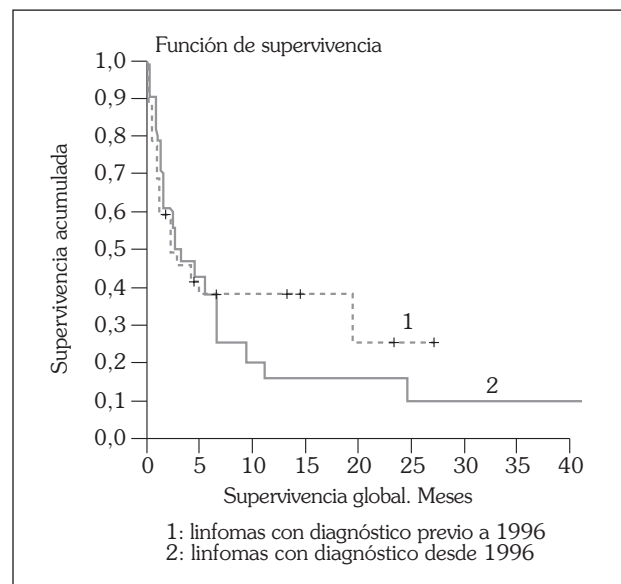


Fig. 2. Supervivencia en los pacientes diagnosticados antes y después de 1996. 1: linfomas con diagnóstico previo a 1996. 2: linfomas con diagnóstico desde 1996.

TABLA 2
Toxicidad del tratamiento

Tipo de toxicidad	Número de pacientes (%)
Toxicidad hematológica	
Grado 3	5 (15%)
Grado 4	16 (48%)
Toxicidad no hematológica	
Mucositis grado 3-4	5 (15%)
Infección grado 3-4	15 (45%)
Muertes asociadas al tratamiento	5 (15%)

nuestra la histología más frecuente correspondió al linfoma de Burkitt (34%). Los linfomas de grado intermedio representaron un 35% de los casos.

En nuestra serie la mayoría de los casos se diagnosticaron con estadios avanzados con un 59% de pacientes con estadios III-IV. Aproximadamente la mitad (43%) de los casos se presentaron con afectación extranodal. En la bibliografía existe entre un 58% a un 82% de los pacientes que se presentan con estadios avanzados²²⁻²⁴, siendo la localización extranodal más frecuente que en nuestra serie (83%-88%)^{21,22}.

Analizando factores pronóstico conocidos en los LNH se ve que la mayoría de los LNH asociados a la infección VIH presentan sintomatología B al diagnóstico. La clasificación IPI proporciona información pronóstica en los LNH agresivos⁹. Otro factor pronóstico de uso extendido, la carga tumoral medida con los criterios del M. D. Anderson¹⁰, se ha encontrado alta en el 25% de los pacientes e intermedia en otro 25%.

El tratamiento de los LNH consigue porcentajes de remisión completa y supervivencias significativamente inferiores a los de la población general²⁵. En nuestra serie conseguimos un 29% de RC referidas a pacientes con intención de tratar. Se han publicado tasas de remisión completa entre el 14%-64%^{19,23,26}.

La mayoría de pacientes recibió tratamiento con una pauta estándar (CHOP o derivados). Los tratamientos más agresivos no han mostrado beneficio sobre los esquemas clásicos con supervivencias entre 3 y 18 meses y sí mayor toxicidad²⁷⁻²⁹. La toxicidad del tratamiento es muy elevada como lo demuestra el porcentaje (15%) de muertes tóxicas, y que en torno a la mitad de los pacientes presentan toxicidad hematológica y/o infección grados 3 ó 4. Se han ensayado esquemas de tratamientos menos agresivos, que aunque pueden reducir la toxicidad no han mejorado el pronóstico³⁰⁻³².

La supervivencia de nuestra serie es de tres meses, situándose por debajo de la observada en otros estudios retrospectivos. Cuando se analiza la supervivencia según el periodo temporal del diagnóstico tampoco se encuentran diferencias; probablemente el impacto de los nuevos tratamientos en la supervivencia de estos pacientes requiere un seguimiento mayor del que tenemos en la actualidad.

El hecho de que analicemos una serie histórica con un importante número de pacientes diagnosticados durante los primeros años de aparición del sida hace que esta supervivencia sea baja. Existe un número importante de enfermos que fallecieron precozmente (un 23% de pacientes no llegaron a recibir ningún tratamiento activo) y que suele corresponder también a los diagnosticados durante los primeros años de análisis. Nuestros enfermos tienen diagnóstico de sida cuando desarrollan el LNH en un 45% de los casos; este porcentaje se encuentra en el límite alto de lo referido en la bibliografía. Este dato unido a los anteriores también ha de influir en la baja supervivencia de nuestra serie.

Del análisis de los factores pronóstico importantes en este grupo de enfermos se extrae la conclusión de que los factores empleados de forma clásica en los

LNH son los que también tienen impacto en estos pacientes (IPI, PS y síntomas B). El estado inmunológico del enfermo no ha resultado un factor pronóstico significativo en los enfermos analizados; probablemente el hecho de que el nivel de CD4 no esté recogido en un número importante de pacientes hace que el valor de esta variable se pierda. Se confirma que el uso del IPI puede servir para definir el pronóstico de los enfermos con VIH que desarrollen LNH. La facilidad de obtener este dato y su importancia hace que deba ser de empleo rutinario entre los profesionales que tratan esta patología.

En nuestra serie el 43% de pacientes recibieron tratamiento antirretrovírico durante la QT, consistente en un análogo de nucleósidos en casi la totalidad de los casos. Algunos estudios han demostrado un aumento^{33,34} de la supervivencia en los pacientes que reciben TARGA, mejorando el porcentaje de respuestas completas y la supervivencia global. El tratamiento únicamente con análogos de los nucleósidos no tiene un impacto tan claro en la mejoría del estado general de los pacientes como para facilitar el tratamiento citostático o acompañarse de un incremento en las respuestas. Debemos esperar a tener resultados del tratamiento de los LNH en pacientes afectados de VIH que hayan recibido TARGA de forma continua; la impresión clínica inicial es que el manejo de los LNH en estos pacientes puede ser más fácil desde el punto de vista de menor toxicidad, y esperamos que los resultados en cuanto a supervivencia superen a los que hemos obtenido hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987;36:1S.
- Revised classification system for human immunodeficiency virus infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41:RR17.
- Serraino D, Salamina G, Franceschi S, Dubois D, La Vecchia C, Brunet JB, et al. The epidemiology of AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the World Health Organization European Region. *Br J Cancer* 1992;66:911-6.
- Rabkin CS, Yellin F. Cancer incidence in a population with a high prevalence of infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1711-6.
- Jones SL, Hanson DL, Ward JW. Effect of antiretroviral therapy on recent trends in cancer among HIV-infected persons. Second National AIDS malignancy Conference. Bethesda 1998. *J AIDS* 1999;21(Suppl 1):S18-S22.
- Rubio R. Impacto de la terapia antirretroviral altamente eficaz en la historia de los linfomas no hodgkinianos asociados al sida. *AIDS Cyber J* 2000;3-9.
- National Cancer Institute Sponsored Study of Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. *Cancer* 1982;40:2112-35.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff k, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.
- Shipp M, Harrington D, Anderson J, Armitage J, Bonadonna G, Brittinger G, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international NHL Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.
- Jagannath S, Velasquez WS, Tucker SL, Fuller LM, McLaughlin PW, Manning JT, et al. Tumor burden assessment and its implication for a prognostic model in advanced diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1986;4:859-65.
- World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization, 1979.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimations from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
- Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972 (serie B); 3:187-220.
- Armitage Jo, Dick FR, Corder MP, Garneau SC, Platz CE, Slymen DJ, et al. Predicting therapeutic outcome in patients with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP). *Cancer* 1982;50:1695-702.

15. Porcu P, Caligiuri A. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: future directions. *Semin Oncol* 2000;27:454-62.
16. Ribera Santasusana, JM. Epidemiología, etiología y patogenia de los linfomas en pacientes infectados por el VIH. En: Díaz Mediavilla J, Berenguer Berenguer J, Miralles Martín P, editores. *Linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana*. 1.ª ed. Madrid: Ediciones Arán; 2000; p. 40.
17. Lyons SF, Liebowitz DN. The roles of human viruses in the pathogenesis of lymphoma. *Semin Oncol* 1998;25:461-75.
18. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-cased lymphomas. *N Engl J Med* 1995;332:1186-91.
19. Ziegler JL, Beckstead JA, Volderding PA, Abgrams DI, Levine AM, Lukes RJ, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. *N Engl J Med* 1984;311:565-70.
20. Levine AM. Acquires immunodeficiency syndrome related lymphoma. *Blood* 1992;80:8-20.
21. Knowles DM, Chamulak G, Subar M, Pelicci PG, Dugan M, Burke JS, et al. Clinico-pathologic, immunophenotypic, and molecular genetic analysis of AIDS associated lymphoid neoplasia. Clinical and biological implications. *Pathol An* 1988;2:33-67.
22. Rubio R, Pulido F, Pintado V, Díaz-Mediavilla J, Flores E, Serrano M, et al. Linfomas no hodgkinianos asociados al síndrome de la inmunodeficiencia adquirida. Estudio clínico multicéntrico de 77 casos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104:481-6.
23. Kaplan MH, Abrams DI, Feigal E, McGrath M, Kahn J, Neville P, et al. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA* 1989; 261:719-24.
24. Ribera JM, Tomás J, Oriol A, Raventós A, Sierre G, et al. Linfomas no hodgkinianos en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Sangre* 1994;3(6):429-34.
25. Von Gunten CF, Von Roenn JH. Clinical aspects of human immunodeficiency virus-related lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1992;4(5):894-9.
26. Knowles DM, Chamulak GA, Subar M, Burke JS, Dugan M, Wernz J, et al. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988;108:744-53.
27. Sawka CA, Shepherd FA, Brandwein J, Burkes RL, Sutton DM, Warner E. Treatment of AIDS-related non Hodgkin's lymphoma with twelve week chemotherapy program. *Leuk Lymphoma* 1992;8(3):213-20.
28. Gabarre J, Lepage E, Thyss A, Tubiana R, Bastion Y, Schlafer D, et al. Chemotherapy combined with zidovudine and GM-CSF in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1995; 6(10):1025-32.
29. Schurmann D, Grunewald T, Weiss R, Jautzke G, Pohle HD, Ruf B. Intensive treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas with the MACOP-B protocol. *Eur J Haematol* 1995;54(2):73-7.
30. Levine AM, Wernz JC, Kaplan L, Rodman N, Cohen P, Metroka C, et al. Low-dose chemotherapy with central nervous system and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma. A prospective multiinstitutional trial. *JAMA* 1991;266(1):84-8.
31. Levine AM, Tulpule A, Espina B, Boswell W, Buckley J, Rasheed S, et al. Low dose methotrexate, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and dexamethasone with zalcitabine in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. Effect on human immunodeficiency virus and serum interleukin-6 levels over time. *Cancer* 1996;78(3): 517-26.
32. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, Von Roem J, Dezule BJ, Cooley TP, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997;336(23):1641-8.
33. Vaccher E, Spina M, Santarossa S, et al. Concomitant CHOP chemotherapy (CT) and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with HIV-related non Hodgkin's lymphoma. *Int Conf AIDS* 1998;12:320 (abstract no. 22289).
34. Cingolani A, Alba L, Ammassari A, et al. Less aggressive disease and longer survival in AIDS-related lymphomas during HAART. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA; 2000.