



**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INCIDENCIA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON
LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES DIAGNOSTICADOS EN EL
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DESDE
ENERO 2012 HASTA DICIEMBRE 2014.**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios Posgrado de
Especialidades Médicas, para optar a la Especialidad de Hematología.

SILVIA ELENA ARGUEDAS VARGAS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

Dedicatoria


A mi familia, por su amor, trabajo y sacrificios todos estos años, gracias por acompañarme en este camino.

Agradecimientos

A todos los asistentes y profesores a lo largo de mi residencia, especialmente a los de los distintos servicios de Hematología con quienes tuve el agrado de compartir, gracias infinitas por su paciencia y enseñanzas.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Hematología.”

Dr. Álvaro Morales Ramírez
Decano del Sistema de Estudios de Posgrado



Dr. Fabián Jiménez Morales.
Director de tesis



Dr. Miguel Ángel Rodríguez Pineda
Asesor



Dr. Juan Richmond Navarro
Director Programa de Posgrado en Hematología



Silvia Elena Arguedas Vargas
Candidata

ÍNDICE GENERAL

Dedicatoria.....	II
Agradecimientos.....	III
RESUMEN.....	VI
ABSTRACT.....	VII
ÍNDICE DE TABLAS.....	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	IX
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Generalidades.....	1
1.2 Patogenia.....	1
1.3 Diagnóstico.....	2
1.4 Abordaje Inicial.....	3
1.5 Estadaje y Clasificación de Riesgo.....	4
1.6 Tratamiento.....	4
1.7 Evaluación de la Respuesta.....	7
1.8 Recaída o enfermedad refractaria.....	9
1.9 Pronóstico.....	10
1.10 Justificación del estudio.....	12
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 <i>Objetivo general</i>	12
2.2 <i>Objetivos específicos</i>	12
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
3.1 <i>Criterios de inclusión:</i>	13
3.2 <i>Criterios de exclusión:</i>	14
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
5. RESULTADOS.....	15
6. DISCUSIÓN.....	25
7. CONCLUSIONES.....	27
8. LIMITACIONES.....	28
9. RECOMENDACIONES.....	28
10. BIBLIOGRAFÍA.....	29
11. ANEXOS.....	Error! Bookmark not defined.

RESUMEN

Antecedentes: El linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes, es el linfoma con mayor frecuencia a nivel mundial. Por lo tanto, determinar la incidencia y valorar la respuesta al tratamiento estándar de los pacientes con dicha patología, en uno de los 3 centros hospitalarios de tercer nivel de atención de la seguridad social en Costa Rica; nos ayuda no solo a contar con una estadística propia, sino también a evaluar la calidad de la terapia empleada en nuestra institución; a la vez que permite efectuar los análisis correspondientes y generar retroalimentación en busca de mejoras en caso de que la respuesta terapéutica no fuese satisfactoria.

Objetivo: Determinar la incidencia del Linfoma Difuso de células B grandes en un periodo de 3 años en el Hospital San Juan de Dios, y evaluar la respuesta al tratamiento que se obtuvo en esta población.

Métodos: Se analizó un total de 114 pacientes con biopsia positiva por linfoma difuso de células B grandes diagnosticados por el Servicio de Patología de HSJD desde enero 2012 a diciembre del 2014. De esta población, posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión del estudio, la muestra final fue de 51 pacientes.

Resultados: La incidencia de LDCBG se estimó en 4,13/100.000 habitantes. Los cantones con más casos reportados fueron el cantón Central de San José, Pérez Zeledón y Desamparados. Hubo predominancia del género femenino (64,7%). La mayoría de los pacientes se encontraban entre la 5ta y 8va década de la vida (82,4%). El compromiso extranodal se documentó en un 49% de los casos. Un 14% de los pacientes tenían antecedente de una neoplasia B previa. En cuanto a la categorización pronóstica, un 45% de los pacientes tenían un IPI de bajo riesgo y un 65% un R-IPI de buen pronóstico.

La RC se alcanzó en 78,4% de la población. Las recaídas se observaron en 13% de los pacientes. La sobrevida global fue de 67,2% a una mediana de seguimiento de 44 meses y una SVLE del 79,7% a una mediana de seguimiento de meses 38 meses. Se documentó significancia estadística en la relación entre el estadio de ECOG y la SVLE

Conclusiones: La incidencia anual del LDCBG fue de 4,13/100 000 habitantes. Con adecuadas tasas de remisión completa. En cuanto a la SLVE y la sobrevida global, se observaron resultados satisfactorios en la población en estudio. Además, se encontró significancia estadística entre el grado de ECOG y la SVLE. No parece haber diferencia en cuanto a respuesta, pese al uso de epirubicina en vez daunorrubicina en nuestra institución.

ABSTRACT

Background: Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma is the most frequent type of lymphoma worldwide. Therefore, to determine the incidence and the response to standard therapy at one of the three third-level social-security hospitals in Costa Rica helps us not only know our own statistics, but also, perform quality controls regarding the treatment protocols followed at our institution, thus allowing further analysis and feedback in order to make the necessary adjustments in case the therapeutic response were unsatisfactory.

Objective: To determine the incidence of diffuse large B-cell lymphoma in a three-year period at the San Juan de Dios Hospital, together with the evaluation of the response to treatment in this population.

Methods: A total of 114 patients with a confirmatory biopsy for diffuse large B-cell lymphoma, diagnosed between January 2012 and December 2014 were screened. Admissibility criteria were applied to this patient population, reducing our sample to 51 patients.

Results: LDCBG incidence was estimated to be 4,13/ 100 000. The places with more reported cases were Desamparados, Pérez Zeledón and Pavas (67,4%). There was predominance of the female gender (65,2%). Most patients were between the 5th and 8th decade of life (82,4%). Extranodal involvement was documented in 49% of cases. 14% of patients had a history of previous B neoplasia. Regarding prognostic categorization, 45% of the patients had a low risk IPI and 65% an R-IPI of good prognosis. Complete remission was achieved in 78,4% of patients. Relapses were observed in 13% of patients. Global survival was 67,2 % at a median follow-up of 44 months and a SVLE of 79,7 at a median follow-up of 38 months.

Conclusions: The annual incidence of LDCBG at our center is 4,13 / 100 000 inhabitants, with good rates of complete remission. Concerning SLVE and overall survival, the results obtained were satisfactory. In addition, statistical significance was found between the degree of ECOG and the SVLE. Moreover, as far as treatment response observed despite the use of epirubicin instead of daunorubicin at our center.

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. VARIABLES UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.....	14
TABLA 2. NÚMERO DE CASOS DIAGNOSTICADOS LDCGB/ POBLACIÓN ADSCRITA AL HSJD POR AÑOS	16
TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
TABLA 4. TIPO DE TRATAMIENTO.	22
TABLA 5. RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES DIAGNOSTICADOS EN EL HSJD DE 2012-2014	22

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	14
FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN POR CANTONES DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES DIAGNOSTICADOS EN EL HSJD DESDE 2012 A 2014.	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN POR EDADES.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO.	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
FIGURA 5. DISTRIBUCIÓN SEGÚN ESCALA DE FUNCIONALIDAD ECOG.....	16
FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN NIVELES DE DHL. ...	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
FIGURA 7. NÚMERO DE SITIOS EXTRANODALES COMPROMETIDOS, EN PACIENTES CON COMPROMISO EXTRANODAL DEL LDCBG.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN SEGÚN ESTADIO DE ANN-ARBOR.	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN SEGÚN ESCALAS PRONÓSTICA IPI Y R-IPI.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
FIGURA 10. DISTRIBUCIÓN SEGÚN PRESENCIA DE NEOPLASIA B PREVIA AL DIAGNÓSTICO DEL LDCBG.	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
FIGURA 11. PORCENTAJE DE RECAÍDAS EN LA POBLACIÓN EN ESTUDIO ...	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
FIGURA 12. SOBREVIDA GLOBAL	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
FIGURA 13. SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD	24
FIGURA 14. CORRELACIÓN SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN EL GRADO DE ECOG	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC: Células B activadas

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

DHL: Deshidrogenasa láctica

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ESMO: European Society of medical Oncology

FDG: Flourodexoxiglucosa

GC: Centro germinal

Gy: Gray

HSJD: Hospital San Juan de Dios

IPI: Índice pronóstico internacional

R-IPI: Índice pronóstico internacional revisado

IMC: Índice de masa corporal

LDCBG: linfoma difuso de células B grandes

MUGA: Centellografía por adquisición de múltiples portales

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PET/CT: tomografía computarizada con emisión de positrones

RC: Remisión completa

RP: Remisión parcial

RECIL: International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma

SNC: Sistema Nervioso Central

SVLE: Sobrevida libre de enfermedad

TAC: Tomografía axial computarizada

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

El linfoma difuso de células B grandes es el linfoma más frecuente a nivel mundial y constituye el 30-58% de los linfomas no Hodgkin. Con una incidencia en Europa de 3,8/100.000 habitantes por año. (Tilly, 2015, p.116). Se presenta en todos los grupos etarios, sin embargo, su incidencia aumenta con la edad.

Dentro de los distintos factores de riesgo relacionado con la aparición de linfomas no Hodgkin se pueden citar: la historia familiar de linfoma, presencia de enfermedades autoinmunes, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis C y la masa corporal elevada. (Morton, 2014, p. 130-144)

Los linfomas difusos de células B grandes pueden presentarse tanto con afectación nodal como de tipo extranodal, siendo el tracto gastrointestinal el sitio predominantemente involucrado, pero puede afectar otros órganos y tejidos tales como sistema nervioso central, hueso, testículo, entre otros. (Vitolo, 2016, p. 91)

1.2 Patogenia

Gracias a los perfiles de expresión genética se han podido terminar dos subgrupos celulares denominados como células GC, centrogerminales (por sus siglas en inglés) y células ABC, células B activadas (de igual forma por sus siglas en inglés). Cada uno de los cuales muestran distintas características y esta clasificación determinará además un comportamiento clínico distinto. (Gutmacher, 2003, p.1778)

Las células GC muestran sobreexpresión de BCL-6 y LMO2, ambos programas transcripcionales, que le confiere a la célula una mayor actividad proliferativa. Por otro lado, las células ABC, muestran un fenotipo post-centrogerminal y presentan regulación descendente tanto de BCL-6 como LMO-2. Sin embargo, estas últimas tienen una activación constitutiva del factor nuclear kappa-beta (FNKB). Dicho factor, desempeña de igual manera, una función como elemento

transcripcional, actuando sobre genes que gobiernan programas de proliferación celular, inmortalidad y angiogénesis.

Desde el punto de vista de la biología molecular se han descrito alteraciones recurrentes tanto moleculares como citogenéticas, las cuales se vinculan de forma directa con la patogenia, estas incluyen translocaciones, amplificaciones y mutaciones puntuales.

Entre las principales translocaciones implicadas están aquellas que involucran a los genes BCL-6, BCL-2 y MYC. El primero de estos genes, es un protooncogen localizado en el cromosoma 3q27 de las células B centrogerminales normales, la proteína BCL-6 bloquea genes encargados de la progresión del ciclo celular, de forma tal que al incrementarse su concentración, por motivo de una translocación, lo que ocurre con mayor frecuencia en la región promotora del gen en cuestión, se producirá un fallo en la maduración celular, que conlleva un incremento en la inestabilidad genómica facilitando así la transformación maligna de las células.

Por otra parte, la t(14;18) causa una yuxtaposición del gen BCL-2 en la región promotora del gen que codifica por la cadena pesada de inmunoglobulina, lo cual resulta en sobreexpresión de la proteína BCL-2, una proteína con actividad anti-apoptótica. (Rodríguez, 2012, p. 450)

El microambiente también parece jugar un rol en la patogenia del LDCBG, un ejemplo de ello es que la presencia de linfocitos T en el infiltrado tumoral correlaciona con una mejor sobrevida en el paciente.

1.3 Diagnóstico

El diagnóstico de cualquier tipo de linfoma, incluyendo el linfoma difuso de células B grandes, requiere la confirmación histopatológica por parte de un hematopatólogo experto. El diagnóstico morfológico debe confirmarse en todos los casos mediante inmunofenotipo, ya sea inmunohistoquímica o citometría de flujo o ambas técnicas. El panel de inmunohistoquímica sugerido debe incluir CD20, CD79a, BCL6, CD10, MYC, BCL2, Ki67, IRF4, ciclina D1, CD5 y CD23 (Vitolo, 2016, p. 91).

1.4 Abordaje Inicial

Una vez diagnosticado el linfoma difuso de células B grandes, se procede a completar una serie de datos que provienen tanto de la historia clínica, el examen físico y estudios de gabinete. La evaluación inicial está dirigida primariamente a la detección de factores tumorales y del hospedero que puedan influir en los abordajes terapéuticos del pronóstico en general. Los factores tumorales incluyen características biológicas de la enfermedad y el estadiaje del tumor. Los factores del huésped incluyen edad, estado funcional, comorbilidades y función orgánica (Caimi, 2016, p.2). En todos los pacientes debe indagarse sobre la presencia de síntomas B y debe realizarse examen físico completo con especial atención a los nódulos linfáticos, anillo de Waldeyer, bazo e hígado (Caimi, 2016, p.2). El examen de senos, mamas en mujeres y testículos en hombres, debe realizarse ya que el compromiso de estas áreas puede tener implicaciones con respecto al riesgo de recaída del sistema nervioso central. (Fletcher, 2014, p. 2230-2231)

Los estudios de laboratorio deben incluir: hemograma con diferencial, niveles de deshidrogenasa láctica, para propósitos pronósticos, pruebas de función renal y hepática para guiar la elección y dosificación de la terapia, análisis serológicos para virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B y C. El nivel de ácido úrico es de utilidad en lo que concierne al síndrome de lisis tumoral.

Los estudios de gabinete recomendados incluyen estudios para evaluación cardiaca que puede realizarse mediante ecocardiograma o centellografía por adquisición de múltiples portales (MUGA, por sus siglas en inglés) los cuales tienen como finalidad determinar la presencia de enfermedad cardiovascular preexistente. (Caimi, 2016, p.2)

El monitoreo con biomarcadores como troponina T de alta sensibilidad pueden ser de utilidad en la detección temprana de lesión cardiaca inducida por antraciclinas (Blaes, 2015, p.593). Por otra parte, Romano (2011, p. 1667) demostró que el NT-pro BNP es otro biomarcador de utilidad para el diagnóstico temprano de daño cardiaco inducido por antraciclinas.

Además de los anteriores se deben incluir los estudios imagenológicos y la biopsia de médula ósea como parte de los estudios necesarios para el estadiaje. Según el consenso de la Internacional Conference of Malignal Lymphomas Imaging Working Group, la tomografía con emisión de positrones (PET/CT, por sus siglas en inglés) es ahora el estándar de oro para el estadiaje de los pacientes con linfoma difuso de células B grandes. La captación focal por la médula ósea con

fluorodesoxiglucosa (FDG) con o sin captación difusa incrementada es más sensible que la biopsia de médula ósea para infiltración del linfoma difuso de células B grandes y es altamente específico (Khan, 2013, p. 63). Dado lo anterior, las guías del 2015 de la práctica clínica sobre linfoma difuso de células B grandes de la Sociedad Europea de Oncología Médica avalan la no realización de la biopsia en casos con compromiso de médula ósea demostrado por PET/CT. (Tilly, 2015, p. 121)

1.5 Estadiaje y Clasificación de Riesgo

Los estudios de imagen son esenciales para el estadiaje anatómico. Actualmente, están aprobadas tanto la tomografía axial computarizada (TAC) como el PET/CT, para llevarlo a cabo mediante la obtención de imágenes de tórax, abdomen y pelvis a todos los pacientes durante su evaluación inicial, en caso de circunstancias especiales se harán necesarias imágenes de cabeza y cuello. El compromiso óseo se evalúa mejor mediante resonancia magnética y PET scan. (Hoffman, 2012, p. 1238)

Compromiso Esplénico/ Hepático

El compromiso esplénico se define mejor por PET/CT y se puede caracterizar por esplenomegalia homogénea, infiltración difusa con lesiones miliares, nodulares focales o grandes masas solitarias. De igual forma el incremento difuso o la captura focal con o sin nódulos focales o diseminados es sugestiva de compromiso esplénico. (Cheson, 2014, p. 3061)

Compromiso de Médula Ósea

Históricamente se ha utilizado la clasificación de Ann Arbor (ver anexo 1) para establecer el estadio anatómico de los linfomas y reportar los resultados (Tilly, 2015, p. 117). En conjunto con el estadiaje anatómico también se debe determinar el índice pronóstico internacional (IPI) y el IPI ajustado para la edad (ver anexos 7 y 8). (Tilly, 2015, p. 117)

1.6 Tratamiento

Linfoma Difuso de tipo nodal

La elección del tratamiento contra la enfermedad en cuestión, va de la mano de la determinación de distintos parámetros como lo son el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, el estado o capacidad funcional del individuo y los factores pronóstico. (Bachy, 2015, p. 107)

El protocolo quimioterapéutico estándar es el R-CHOP21, lo cual se determinó luego de que diferentes autores entre los que se pueden mencionar Coiffier (2002), Coiffier (2010), Habermann (2006), Pfreundschuh (2006), Sehn (2005) realizaran estudios que confirmaron su superioridad sobre el tratamiento hasta entonces utilizado: CHOP. El R-CHOP que consta de un ciclo de Rituximab 375 mg/m², Ciclofosfamida 750 mg/m², Doxorrubicina 50 mg/m², Vincristina 1.4 mg /m² (dosis máxima 2 mg) y Prednisona 100 mg por día por cinco días, el cual se repite cada veintidós días hasta un número de ciclos definido por los factores mencionados anteriormente. (Tilly, 2015, p. 118)

En el caso de pacientes adultos mayores, se ha descrito en la literatura, el uso de quimioterapia modificada, ya sea, eliminación de la antraciclina en casos de cardiopatía severa, o uso de epirrubicina en vez de doxorrubicina, en el contexto de cardiopatía leve, sin que esto, se tradujera en tasas de respuesta inferior. (Spina, 2012, pp. 838–846)

Según las guías de práctica clínica en oncología de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) los casos con enfermedad en estadio limitado, es decir, todos aquellos pacientes catalogados como estadio I según la clasificación de Ann Arbor y los estadios II en ausencia de masa bulky pueden ser tratados bajo modalidad combinada, la cual consiste de quimioterapia acortada (3 ciclos) más radioterapia de campo único, con dosis sugerida entre 30-36 Gy (Zelenetz, 2014, pp. 60,151). Sin embargo, otras guías de práctica clínica como lo son por ejemplo, las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO) para el manejo de LDCBG, concluyen que la consolidación con radioterapia a sitios no bulky no ha probado beneficio en pacientes tratados con o sin rituximab. (Tilly, 2015, p. 121)

Dada la controversia con respecto a la utilidad o no de la radioterapia en este grupo de pacientes, recientemente un conjunto de expertos se encargó de llevar a cabo el análisis de los principales estudios publicados en relación a la ventaja o no del uso de radioterapia, esto con el fin de brindar una recomendación basada en la evidencia con el peso suficiente, como para ser puesta en práctica por los clínicos que abordan este tipo de patología. Llegando a la conclusión de que con los datos disponibles en la actualidad, las indicaciones para la radioterapia en los pacientes con

LDCBG incluyen: enfermedad bulky ($\geq 7,5$ cm), compromiso esquelético y respuesta parcial a la quimioterapia para los pacientes con enfermedad no bulky. (Ng, 2016, pp. 1443-1447).

El rol del trasplante autólogo de células madre como consolidación posterior a una primera línea de tratamiento ha sido evaluado en pacientes con estratificación de riesgo intermedio-alto y alto, observándose una discordancia entre los mismos, encontrándose en algunos análisis sobrevida libre de progresión superior con el uso de esta modalidad, sin afectar los resultados en cuanto a sobrevida en general. (Stiff, 2013, pp.1681-1690) Mientras que otros fallan en demostrar algún tipo de ventaja al utilizar esta opción terapéutica (Lee, 2014, pp.107-114) por cuanto a la fecha, no es una opción válida.

Profilaxis del Sistema Nervioso Central

Se han definido factores de riesgo claros asociados a una mayor propensión de recaída a nivel del SNC, dentro de los que destacan, la presencia de compromiso de uno o más sitios extranodales y una DHL elevada. Por otra parte, los pacientes con reordenamientos de MYC podrían tener una mayor propensión, lo cual aún no queda bien establecido. (Kridel, 2011, pp. 1258-1259) Dado lo anterior las guías de la ESMO, recomiendan la profilaxis a todos los pacientes con riesgo alto e intermedio calculado por IPI, especialmente aquellos con más de un sitio extranodal comprometido o presencia de DHL elevada. (Tilly, 2015, p. 119).

Se han propuesto herramientas de estratificación de riesgo para delimitar distintos grupos de pacientes con la finalidad de definir de una forma más apropiada, la necesidad de profilaxis al SNC. Siendo así, se ha propuesto una clasificación, que discrimina 3 categorías de riesgo: alto, intermedio y bajo, basándose en características propias de la enfermedad, particularmente, presencia de reordenamientos de MYC, compromiso extranodal asociado a DHL alta o compromiso extranodal solitario de órganos específicos. (ver anexo 2) Una vez establecida la clasificación de riesgo se ha propuesto un algoritmo de manejo, cuyo pilar es la punción lumbar al momento del diagnóstico para los grupos de riesgo alto e intermedio. El líquido obtenido mediante dicha punción amerita tanto análisis citológico como de citometría de flujo y será la positividad del mismo la que defina o no la necesidad de dar profilaxis. (Fletcher, 2014, p. 2231).

El abordaje usual para la profilaxis consta de administración intratecal de metotrexato o citarabina, sin embargo, estudios demuestran que es el uso de metotrexate endovenoso el que se asocia a bajo riesgo de recurrencia a nivel de SNC. (Abramson, 2010, pp.4283-4290) Esta

disminución en la incidencia de recaída a nivel de sistema nervioso central, ha sido confirmada en estudios de tipo retrospectivo multicéntricos tanto con el uso de metotrexate como de citarabina endovenosa (Cheah. 2014, pp.1072-1079)

Linfoma Difuso de tipo Extranodal

En lo que respecta al manejo de la afectación extranodal del Linfoma Difuso de Células B Grandes, las recomendaciones más recientes son las evaluadas por la ESMO y publicadas en el 2016, donde se detalla el tratamiento inicial, el tipo de consolidación y la necesidad o no de brindar profilaxis al sistema nervioso central. Quedando las recomendaciones de la siguiente manera:

El linfoma primario de testículo se trata con R-CHOP 21 de 6-8 ciclos, con radioterapia de consolidación en el testículo contralateral con dosis de 25- 30 Gy, con necesidad de profilaxis al SNC.

El linfoma primario de SNC amerita altas dosis de metotrexate y de arabinósido de citosina. Se sugiere la utilidad de consolidación con trasplante autólogo en pacientes jóvenes como parte de ensayos clínico. En paciente adulto mayor se recomienda el uso de dosis ajustadas de metotrexato como único tratamiento.

El linfoma primario de mediastino puede ser tratado con varios esquemas dentro de los que se sugieren: R-CHOP, R-V/MACOP-B (rituximab, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisolona y bleomicina) o R-CHOP14 o DA-EPOCH-R (dosis ajustada de etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab). Este tipo de linfoma amerita radioterapia de consolidación al mediastino con dosis de 30 Gy en pacientes respondedores y esta puede omitirse en caso de respuesta metabólica completa luego de tratamiento con DA-EPOCH-R. No amerita profilaxis SNC.

El linfoma primario de mama se trata con R-CHOP 21 por 6 ciclos, con radioterapia total a mama ipsilateral con dosis de 30-36 Gy como tratamiento de consolidación.

El linfoma primario de hueso debe recibir R-CHOP 21 por 6-8 ciclos con radioterapia de consolidación a la zona involucrada con dosis de 30-40 Gy. La profilaxis al SNC sólo está indicada en el caso de compromiso óseo craneal o espinal.

1.7 Evaluación de la Respuesta

Los primeros criterios de respuesta universalmente aceptados fueron publicados en 1999 por el Grupo del trabajo del Instituto Nacional del Cáncer (Cheson, 1999, pp. 1244-1253), los cuales fueron posteriormente revisados en el año 2007 (ver anexo 3) por el Grupo Internacional del Trabajo, con el fin de incorporar el PET, la inmunohistoquímica y la citometría de flujo de la médula ósea en la evaluación de la respuesta. Además de eliminar, la remisión completa no confirmada de las categorías posibles de respuesta. (Cheson, 2007, pp. 579-586).

Para el año 2014 fue publicada la clasificación de Lugano (ver anexo 4), la cual se estableció con la intención de modernizar las recomendaciones en cuanto a evaluación, estadiaje y respuesta a tratamiento, tanto para el linfoma de Hodgkin como para el no Hodgkin. (Cheson, 2014, pp. 3059-3065)

La evaluación de respuesta en linfoma más reciente (RECIL) fue introducida y aprobada en setiembre del 2016 por el Taller internacional en Linfoma no Hodgkin. (Younes. 2017, pp. 1436-1447) (ver anexo 5)

Respuesta Temporal

El uso de imágenes a mitad del tratamiento (luego de 3 o 4 ciclos) puede utilizarse con el fin de excluir progresión. Usualmente se evalúa con el uso de TAC o PET/CT. Pese a esto, el cambio de tratamiento en base al resultado de los anteriores se desaconseja, excepto que exista una clara evidencia de progresión.

Respuesta Final

El FDG-PET/CT es actualmente, la herramienta estándar para determinar la respuesta final o post-tratamiento. Proponiéndose, distintas categorías en base a la respuesta metabólica, siendo estas: respuesta completa, respuesta parcial, no respuesta o enfermedad estable y enfermedad progresiva. La actividad metabólica ganglionar se establece en base a los criterios de Deauville. (ver anexo 6)

Dado el alto porcentaje de recaídas observadas en esta patología, se ha evaluado la utilidad de mantener una vigilancia rutinaria en todos los pacientes, una vez que han concluido de forma exitosa su tratamiento y hasta la fecha esta práctica no ha demostrado ser ventajosa en lo que respecta a sobrevida de los pacientes con recaídas. (Thompson. 2014, pp. 3506-3512)

1.8 Recaída o enfermedad refractaria

Aproximadamente el 30% de los pacientes con LDCBG sufrirá una recaída. Cualquier sospecha de recaída debe ser confirmada por biopsia antes de proceder a una segunda línea de tratamiento. Además de esto, el estadiaje será igual que para los pacientes recién diagnosticados, siempre y cuando la enfermedad se considere aún curable (Tilly, 2015, p.120). Desde que se obtuvieron los resultados del ensayo Parma, llevado a cabo en la era previa al uso del rituximab, se documentó la superioridad del uso de quimioterapia a altas dosis, seguida de trasplante autólogo versus el uso de quimioterapia estándar este ha sido el esquema a seguir en todos aquellos pacientes que presenten recaída de la enfermedad o refractariedad. (Philip. 1995, pp. 1540-1545) Pese a no existir un estudio con las mismas condiciones en la era posterior a la introducción del rituximab como parte de la terapia estándar, si hay estudios que confirman el beneficio de esta forma de manejo. De hecho, se documentado incremento significativo de la sobrevida libre de enfermedad en este tipo de pacientes. (Mounier. 2012, pp. 788-793)

El régimen quimioterapéutico idóneo previo al trasplante, es aún motivo de controversia, existen distintos esquemas utilizados, dentro de los que destacan R-DHAP (incluye rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino) R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido) y R-GDP (rituximab, gemcitabina, cisplatino, dexametasona) entre otros.

Han surgido una serie de comparaciones entre ellos, R-DHAP fue comparado con R-ICE en un estudio aleatorio prospectivo, en el cual se observó una mayor incidencia de toxicidad con el uso del primero. (Gisselbrecht. 2010, pp. 4184-4190) El régimen R-GDP fue de igual forma comparado contra R-DHAP, mostrando tasas de respuesta semejantes, junto con menor toxicidad, necesidad de hospitalización y mejor calidad de vida en los pacientes que lo utilizaron. (Crump. 2014, pp. 3490-3497).

Ya que la toxicidad es la principal diferencia entre los distintos protocolos quimioterapéuticos y no su efectividad, todos están avalados como terapia de segunda línea (Tilly. 2015, p.120).

El trasplante alogénico queda reservado para los casos de enfermedad refractaria, recaída temprana o recaída posterior a trasplante autólogo. (Glass. 2014, pp.757-766).

Dado que la posibilidad de un trasplante de células madre está limitado en gran medida por la edad del paciente, su estado funcional y la presencia o no de disfunción orgánica. Todos aquellos pacientes que no sean candidatos para recibir un régimen de tratamiento intensivo pueden

manejarse con otras terapias de salvamento como por ejemplo R-GEMOX (rituximab, gemcitabina y oxaliplatino). (Tilly, 2015, p 120)

Otros fármacos de aparición más reciente se han analizado, para su uso en este grupo poblacional, como es el caso de la bendamustina asociada a rituximab, que ha mostrado respuestas duraderas con un perfil bajo de toxicidad. (Merchionne, 2014, pp. 1446-1450)

En este contexto, lenalidomida junto con rituximab también ha sido sujeto de investigación y se ha podido documentar una actividad clínica significativa, con perfiles de seguridad manejables en pacientes adultos mayores, altamente pre-tratados. (Zinzani, 2011, pp. 462-466)

1.9 Pronóstico

En 1993 fue publicado el primer modelo para predicción de resultados en pacientes con linfoma no Hodgkin de tipo agresivo, el cual incluía 5 factores pre-tratamiento cada uno con significancia independiente: edad, estadio tumoral, número de sitios extranodales, estado funcional ECOG (ver anexo 7) y nivel sérico de deshidrogenasa láctica (DHL). Dicho modelo se denominó índice pronóstico internacional (IPI), del cual se derivó además el IPI ajustado por edad (ver anexos 8 y 9). Los índices en cuestión discriminan cuatro subgrupos de pacientes según su riesgo en: bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto (Shipp, 1993, pp. 987-994). Dado que este índice pronóstico fue validado en la era anterior al uso del rituximab, en el 2007 se publicó un artículo cuya finalidad fue evaluar el valor pronóstico del IPI en pacientes con LDCBG tratados con R-CHOP y valorar si una agrupación de los factores pronósticos distinta determinaría una mayor relevancia clínica (Sehn, 2007, p. 1858). De dicha evaluación se obtuvo un nuevo modelo pronóstico que se denominó Índice Pronóstico Internacional Revisado (ver anexo 10), que utilizando los mismos 5 factores anteriormente mencionados logró agrupar a los pacientes en tres grupos de riesgo: muy bueno, bueno y pobre, basados en el porcentaje de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida en general a 4 años. (Sehn, 2007, p. 1859)

No obstante, tanto el IPI como el IPI revisado fallan en discernir aquel grupo de pacientes con posibilidad de sobrevida menor a un 50%. (Sehn, 2007, p. 1860)

Por otro lado el NCCN, propuso un nuevo índice pronóstico (NCCN- IPI) el cual tenía la intención de valorar el riesgo de los pacientes en la era posterior al rituximab. Dicho índice incluye los mismos factores que el IPI, sin embargo, este subdivide a los pacientes en 3 grupos etarios, y en

lugar de utilizar el valor neto de DHL, valora el radio de la DHL del paciente entre el valor normal de la misma, determinándose así, dos subcategorías de DHL (Ver Anexo 11) (Zhou, 2014, pp. 837-842)

Pese a todo lo anterior, el IPI sigue siendo la herramienta pronóstica más robusta y utilizada en los estudios clínicos. (Vaidya, 2014, pp. 2128)

El perfil de expresión genética no solo es de utilidad para definir origen celular, sino que también representa un instrumento predictor de respuesta, y se han propuesto distintos modelos predictivos basados en la expresión de genes individuales, dichos modelos incorporan desde 6 a 17 genes distintos, los cuales brindan información pronóstica independiente del IPI. Los genes con mayor grado de predicción son *LMO2*, *BCL6*, *FN1*, *CCND2*, *SCYA3*, and *BCL2*. Por lo que según Lossos y colaboradores, estos 6 genes son suficientes para predecir la sobrevida en general en los casos de LDCBG. (Lossos, 2004, pp. 1928-1836)

El perfil de LDCBG centro-germinal se asocia con una mejor sobrevida en general que el perfil de célula ABC en distintas series. (Rosenwald, 2002, pp. 1937-1947) (Monti 2005, pp. 1851-1861). Por otro lado existen estudios retrospectivos, que han analizado el rol de otros factores no incluidos dentro de los índices pronósticos anteriormente mencionados.

Los reordenamientos del oncogen MYC, presentes en aproximadamente 5-10% de los LDCBG, fueron analizados, posterior al inicio del rituximab como parte del tratamiento estándar, definiéndose su presencia como una característica de alto riesgo que conlleva consigo sobrevida en general y sobrevida libre de enfermedad inferior cuando se le compara con los LDCBG con ausencia de reordenamientos de MYC. (Savage, 2009, pp. 3533-3537)

La proteína antiapoptótica BCL2, también representa un factor adverso en los LDCBG, dicha proteína se encuentra sobre-expresada en aproximadamente un 47-58% y en la era anterior a la introducción del rituximab se asociaba con una tasa mayor de recaída, junto con sobrevidas en general y libre de enfermedad menores. (Gayscone, 1997, pp 244-251) (Hermine, 1996, pp. 265-272) No obstante, la introducción del rituximab vino a aminorar el impacto negativo de la expresión BCL-2. (Mounier, 2003, pp. 4279-4284) (Iqbal, 2011, pp. 7785-7795)

Otros factores han sido analizados, tal es el caso del conteo absoluto de linfocitos al momento del diagnóstico y su relación con la predicción de los resultados del LDCBG. Y pese a que se han utilizado diferentes cortes en dichos estudios, la mayoría de ellos reporta que un mayor

conteo absoluto de linfocitos al momento del diagnóstico se asocia con mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia en general independientemente del IPI. (Vaidya, 2014, pp. 2128)

1.10 Justificación del estudio

El linfoma difuso de células B grandes, es actualmente el linfoma No Hodgkin de mayor incidencia a nivel mundial, con afección de sitios tanto nodales como extranodales, por simple observación nuestro país no escapa de esta tendencia, sin embargo, no se cuentan con estudios estadísticos que determinen la incidencia específica en nuestra población, de igual forma se desconocen las características sociodemográficas de la población afectada.

Por otro parte, pese a tratarse de un linfoma de alto grado, las tasas de respuesta con quimioterapia estándar a nivel internacional son bastante satisfactorias, no obstante, de igual forma que con la incidencia no contamos con datos propios acerca de la calidad de la respuesta en nuestros pacientes, lo cual no solo es útil para certificar la calidad de la terapéutica empleada en nuestra institución, sino que, también de no encontrarse tasas de respuesta adecuadas, esto dejaría abierto un portillo para análisis posteriores, acerca del porque no se está alcanzando la respuesta apropiada, y para proponer cambios con la intención de que estos se traduzcan en un mejor resultado para los pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 *Objetivo general*

- Determinar la incidencia del Linfoma Difuso de células B grandes en un periodo de 3 años en el Hospital San Juan de Dios, junto con la evaluación de la respuesta al tratamiento que se obtuvo en esta población.

2.2 *Objetivos específicos*

- Caracterizar a los pacientes con Linfoma Difuso de células B grandes diagnosticados en el período de estudio, mediante las principales variables sociodemográficas y factores pronósticos.
- Calcular la incidencia de la enfermedad en el periodo predicho.
- Evaluar las tasas de respuesta al tratamiento de dicha patología utilizándose para ello los criterios de Lugano.
- Determinar la sobrevida en general y sobrevida libre de enfermedad
- Correlacionar el ECOG con el resultado de los pacientes.
- Evaluar si las tasas de respuestas son adecuadas pese al uso de epirrubicina en lugar de daunorrubicina del esquema R-CHOP en nuestra institución.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron un total de 114 pacientes con biopsia positiva por linfoma difuso de células B grandes diagnosticados por el Servicio de Patología de HSJD desde enero 2012 a diciembre del 2014. De esta población, posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión del estudio, la muestra final fue de 51 pacientes. (Figura 1)

3.1 Criterios de inclusión:

- a. Rango de edad: desde los 13 años hasta un límite superior indefinido.
- b. Género: ambos.
- c. Etnia: todas.
- d. Diagnóstico de primera vez confirmado por biopsia de Linfoma No Hodgkin Difuso de células B grandes durante el período de enero 2012 a diciembre 2014.
- e. Valorados y tratados en el servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios.
- f. Con información suficiente para el cálculo de los índices pronósticos IPI e R-IPI.

3.2 Criterios de exclusión:

- a. Criterios de exclusión: falta de información necesaria para el cálculo del índice pronóstico internacional (estadio ECOG, estudios de imagen para estadiaje ya sea tomografía axial computarizada, tomografía por emisión de positrones o resonancia magnética, y cuantificación inicial de deshidrogenasas láctica).
- b. Pacientes que no iniciaron tratamiento o no completaron el protocolo de quimioterapia por motivos distintos a la progresión, recaída de la enfermedad o fallecimiento.

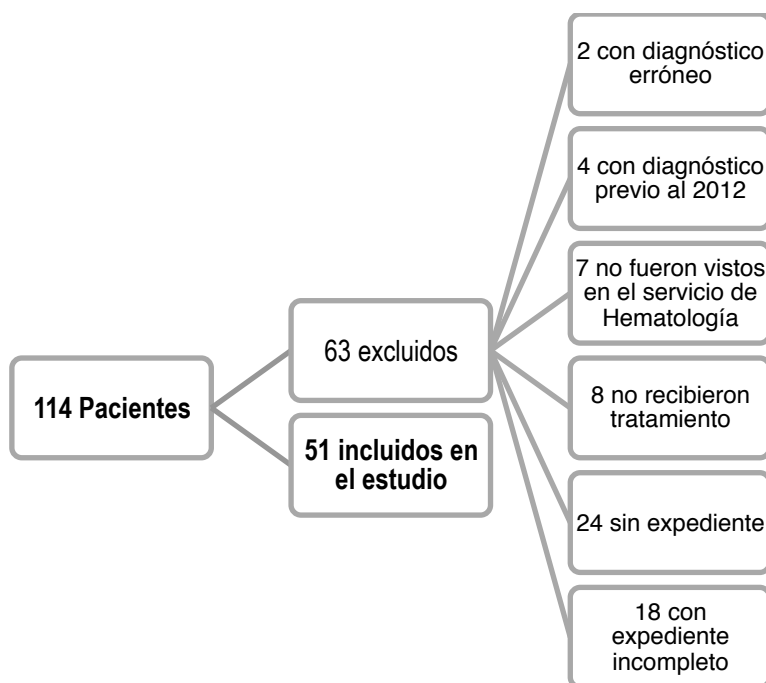


Figura 1. Flujograma de selección de la muestra

Tabla 1. Variables utilizadas en el estudio.	
Variable	Categoría
Edad	Continua
Género	Cualitativo (femenino/masculino)
Procedencia	
Índice pronóstico internacional	Continuo
Índice pronóstico internacional revisado	Continuo
Población de pacientes adscritos al HSJD durante el 2012-2014	Cuantitativa

Tipo de respuesta	Cualitativa
Tiempo en remisión (meses)	Continua
Sobrevida desde el diagnóstico (meses)	Continua

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el cálculo de la tasa de incidencia, se determinó el número de pacientes por año diagnosticados con linfoma difuso de células B grandes, durante los años 2012, 2013 y 2014, en el servicio de Patología del Hospital San Juan de Dios. Posteriormente se documentó la población adscrita a dicho hospital durante los periodos anteriormente mencionados.

En cuanto a la población de pacientes se utilizaron datos porcentuales para determinar la distribución de frecuencias de edad, género, antecedente de neoplasia B previa, índice pronóstico internacional e índice pronóstico internacional revisado y necesidad de radioterapia.

Para valorar la respuesta al tratamiento, se utilizaron los criterios de Lugano, los cuales se presentan como datos porcentuales del total de la población.

Para la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión se trazaron curvas de Kaplan-Meier. Y se utilizó la *p* como método para valorar la significancia estadística del ECOG sobre la SVLE. Es importante recalcar que con el fin de evitar un sesgo en el cálculo de la supervivencia global, para este rubro se incluyeron los 55 pacientes que fallecieron durante el tratamiento, aunque estos no están incluidos en el resto de los análisis dado que los decesos se presentaron antes de poder definir el tipo de respuesta al tratamiento.

5. RESULTADOS

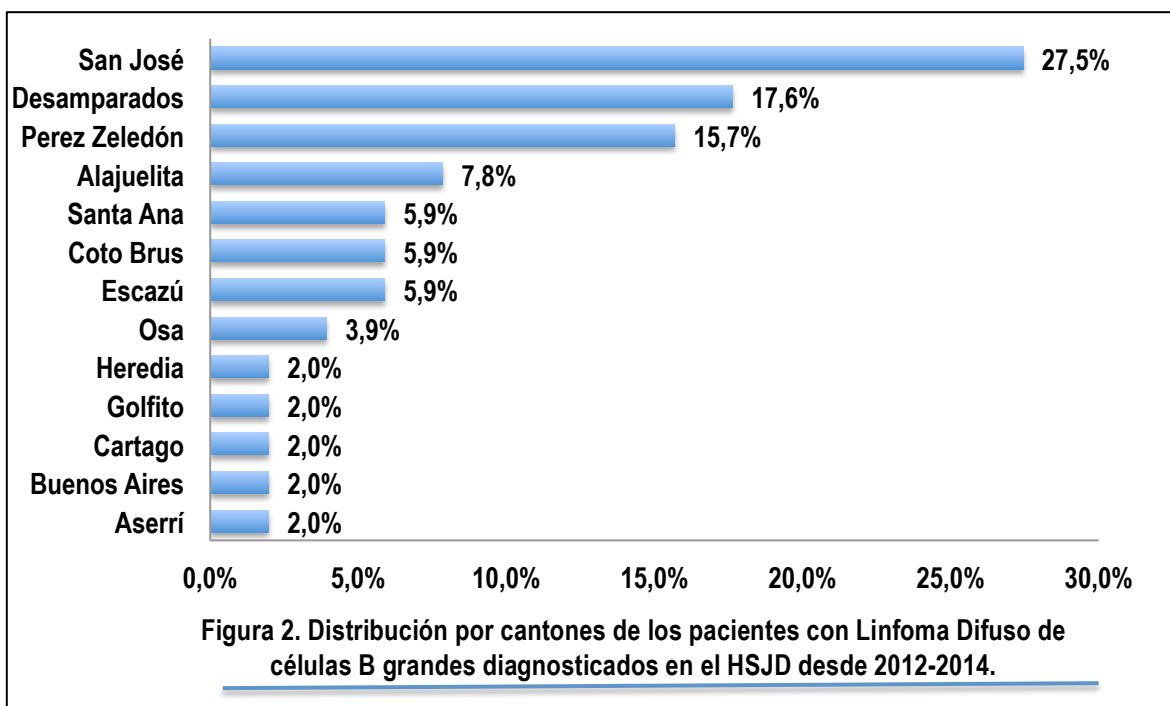
En la tabla 2, se presenta el número de casos nuevos diagnosticados por año y el número de pacientes adscritos al HSJD por cada año analizado, datos sobre los cuales se basará el cálculo de la incidencia.

Tabla 2. Número de casos diagnosticados LDCGB/ Población adscrita al HSJD por años

Años	Nº casos/ Población adscrita
2012	36 / 857.056
2013	32 / 872.239
2014	40 / 886.824

Fuentes: Caja Costarricense del Seguro Social / Base de datos

En la siguiente figura, se puede observar, la distribución, por cantones del total de pacientes diagnosticados en el Servicio de Patología del Hospital San Juan de Dios desde enero del 2012 a diciembre del 2014.



Fuente: base de datos

5.1 Características de la población

La tabla 3, mostrada a continuación detalla las características del total de la población incluida en el estudio.

Tabla 3. Características de la población.

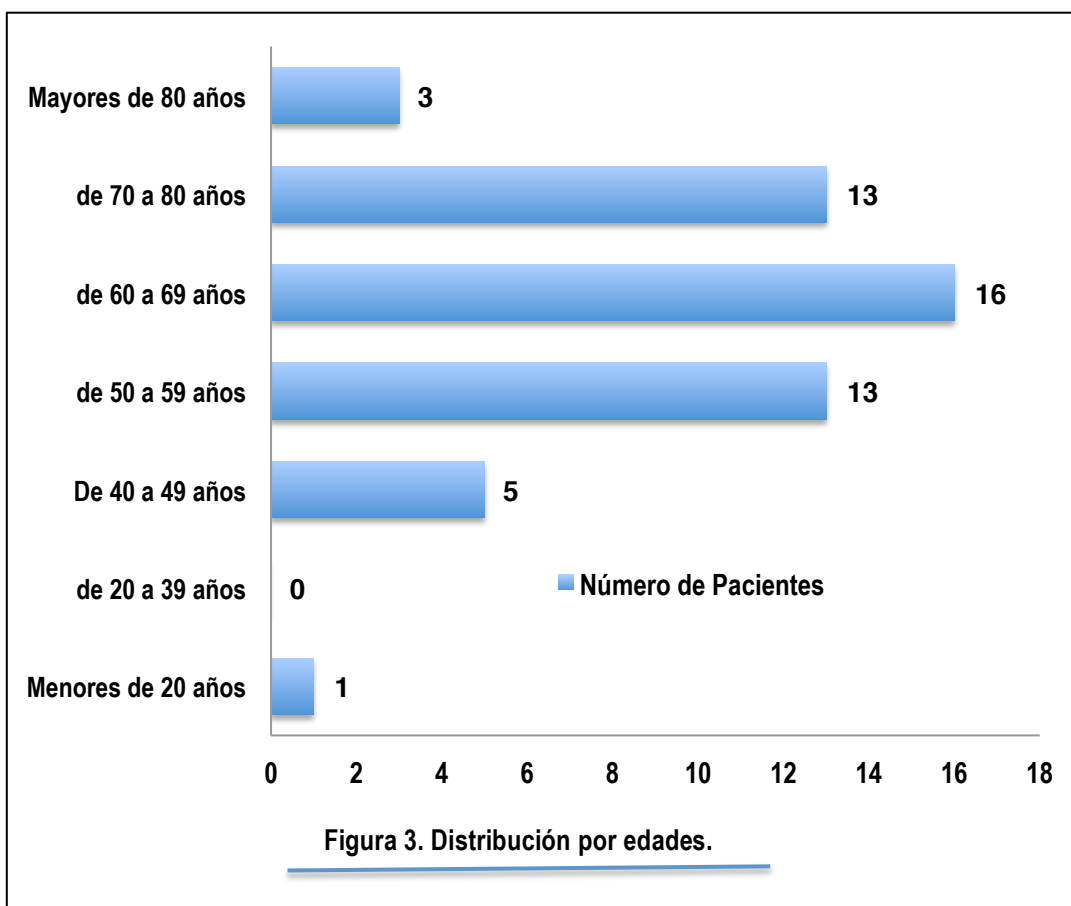
Característica	
Edad (años)	57.06 ± 7.27

< 20 – N° / N° total (%)	1 / 51 (2.0)
20 a 39 – N° / N° total (%)	0 / 51 (0.0)
40 a 49 – N° / N° total (%)	5 / 51 (9.8)
50 a 59 – N° / N° total (%)	13 / 51 (25.5)
60 a 69 – N° / N° total (%)	16 / 51 (30.9)
70-79 – N° / N° total (%)	13 / 51 (25.5)
≥ 80 – N° / N° total (%)	3 / 51 (5.9)
Género	
Femenino – N° / N° total (%)	33 / 51 (64,7)
Masculino – N° / N° total (%)	18 / 51 (35.3)
ECOG (grado)	
0 – N° / N° total (%)	22 / 51 (43.1)
1 – N° / N° total (%)	21 / 51 (41.2)
2 – N° / N° total (%)	6 / 51 (11.8)
3 – N° / N° total (%)	2 / 51 (3.9)
DHL	
Normal– N° / N° total (%)	27 / 51 (52.9)
Elevada– N° / N° total (%)	24 / 51 (47.1)
Presencia de compromiso extranodal	
Si	25 / 51 (49)
No	26 / 51 (51)
Número de sitios extranodales comprometidos	
1 – N° / N° total (%)	21 / 51 (41.2)
2 – N° / N° total (%)	3 / 51 (5.9)
3 – N° / N° total (%)	0 / 51 (0.0)
4 – N° / N° total (%)	1 / 51 (2.0)
Estadio Ann Arbor	
I – N° / N° total (%)	12 / 51 (24)
II – N° / N° total (%)	14 / 51 (27)
III – N° / N° total (%)	18 / 51 (35)
IV – N° / N° total (%)	7 / 51 (14)
IPI	
Bajo – N° / N° total (%)	23 / 51 (45)
Intermedio bajo – N° / N° total (%)	12 / 51 (24)

Intermedio alto – N° / N° total (%)	13 / 51 (25)
Alto – N° / N° total (%)	3 / 51 (6)
R-IPi	
Muy bueno – N° / N° total (%)	5 / 51 (10)
Bueno – N° / N° total (%)	31 / 51 (61)
Pobre – N° / N° total (%)	15 / 51 (29)
Neoplasia B previa	
Si – N° / N° total (%)	7 / 51 (13.7)
No – N° / N° total (%)	44 / 51 (86.3)

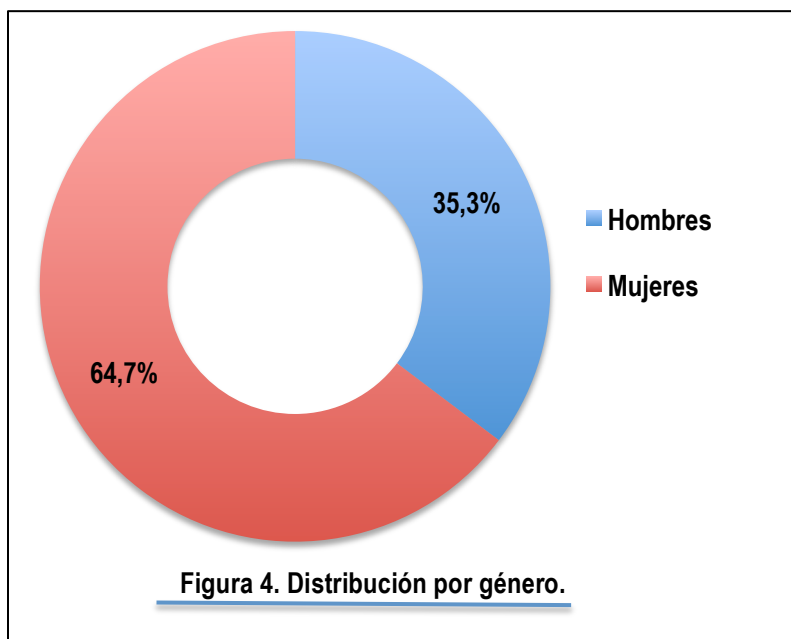
Fuente: Base de datos

A continuación, se muestra la distribución de la población por edades, la cual se agrupó por décadas, exceptuando la segunda y tercera década que se muestran juntas, por no presentar ningún caso.



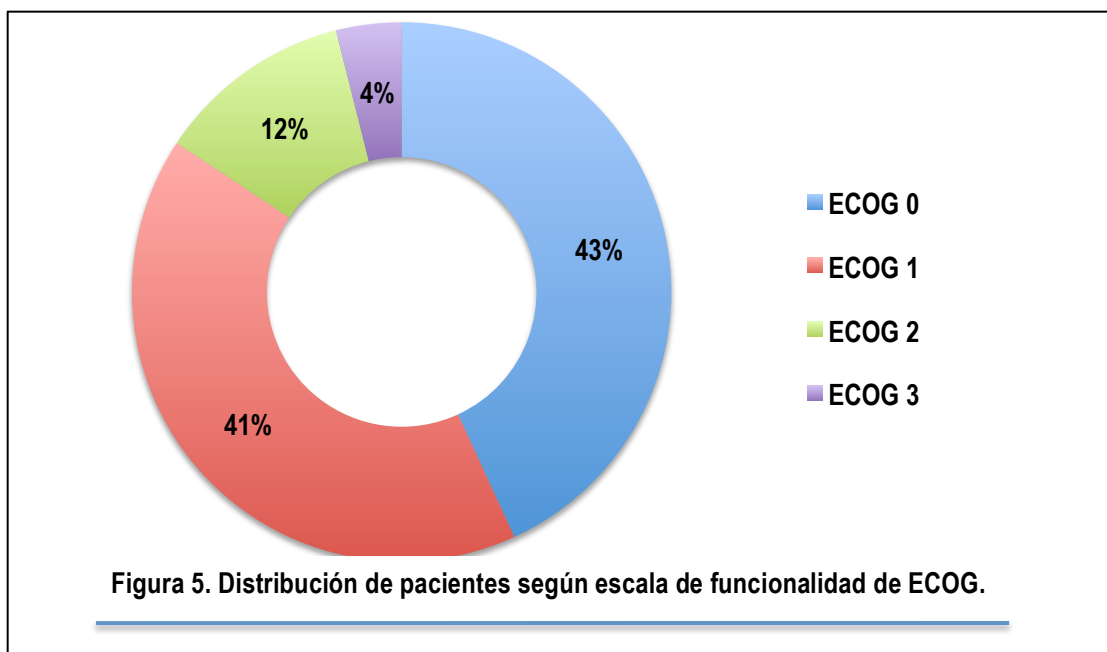
Fuente: Base de datos

En la figura 4, se muestran los datos porcentuales de la distribución por género de la población analizada



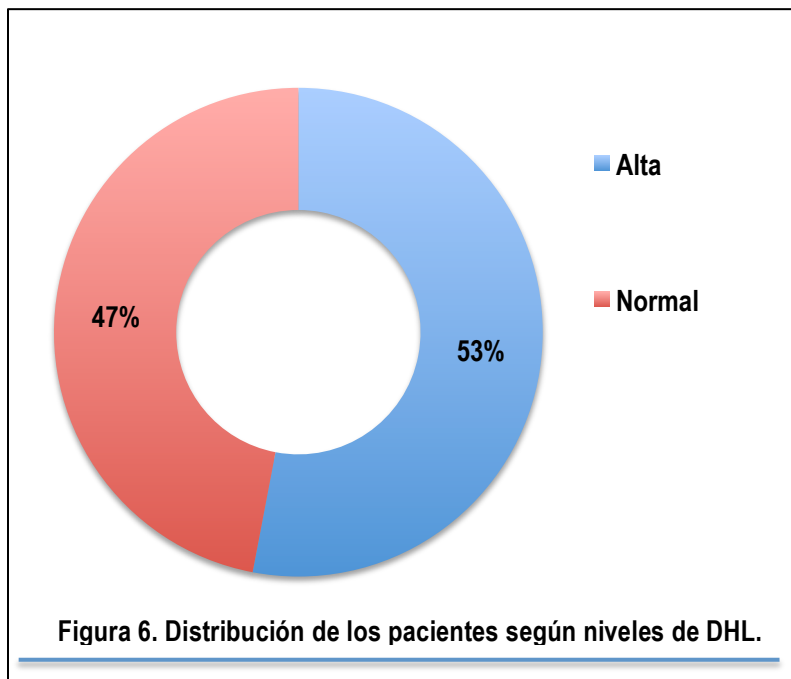
Fuente: Base de datos

La siguiente figura, presenta la distribución según la escala de funcionalidad ECOG del total de la población estudiada.



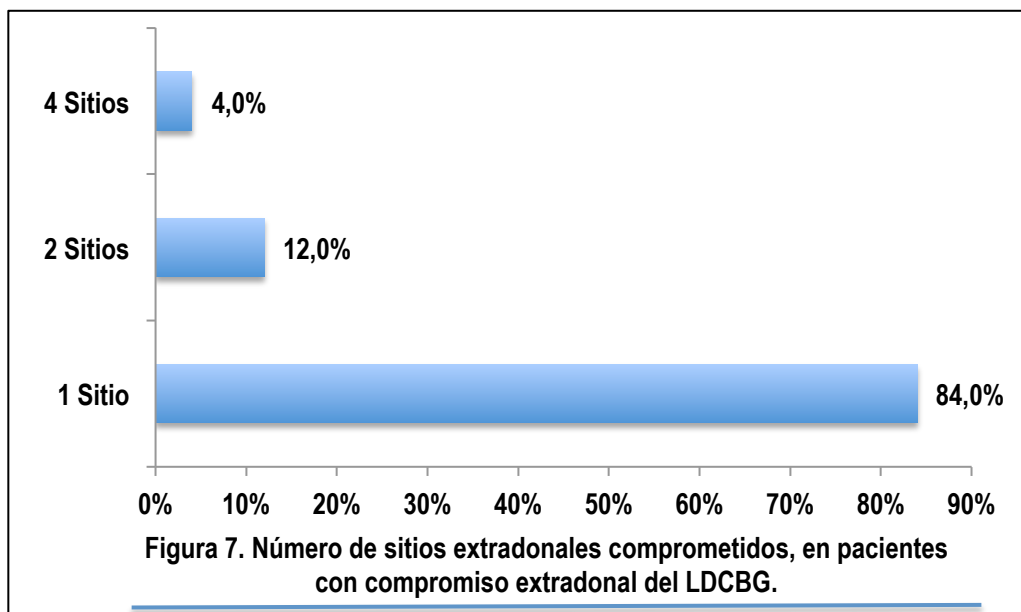
Fuente: Base de datos

La figura a continuación detalla, el valor porcentual de los pacientes que mostraron DHL al momento del diagnóstico.

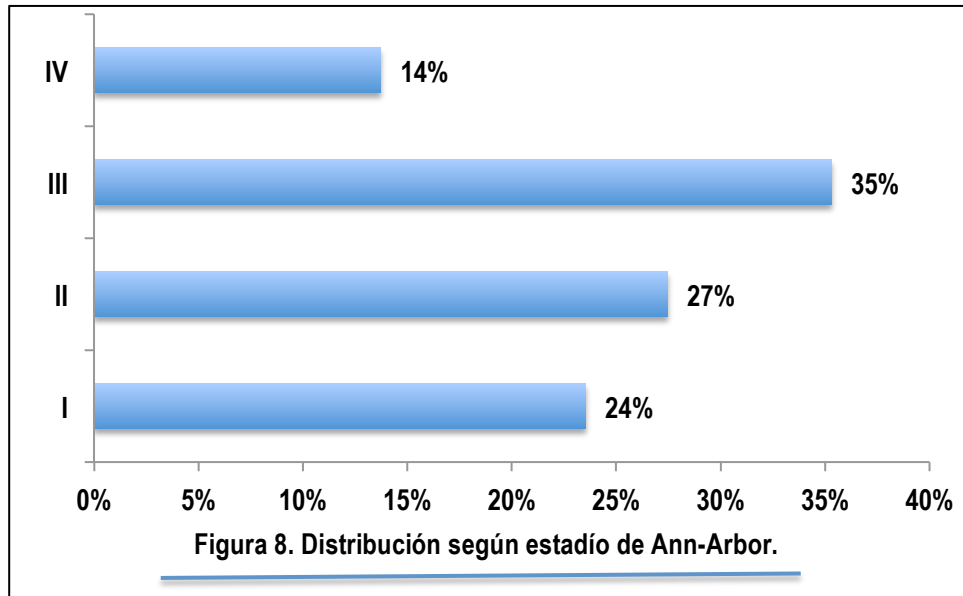


Fuente: Base de datos

En la figura 7, podemos observar del total de pacientes con compromiso extranodal, la cantidad de sitios afectados, en números porcentuales.

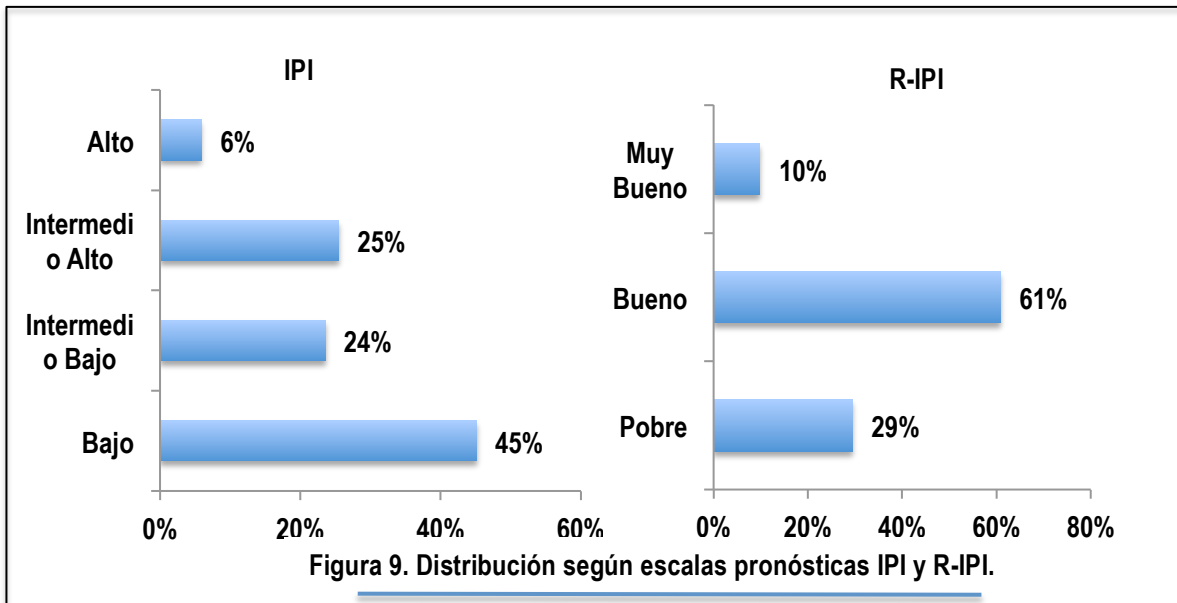


Fuente: Base de datos



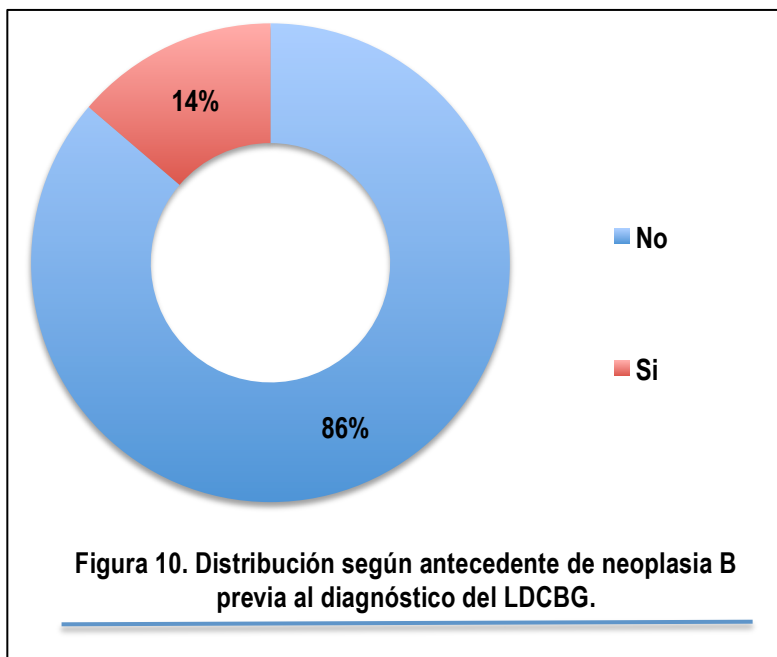
Fuente: Base de datos

En la figura 9, podemos observar la clasificación pronóstica de la población en estudio, en base a los índices IPI e R-IPI.



Fuente: Base de datos

En la siguiente figura, se detalla el porcentaje de pacientes con antecedente de neoplasia B previa, respecto a lo que no lo presentaban.



Fuente: Base de datos

5.2 Tipo de tratamiento utilizado y uso de radioterapia

La tabla 4, muestra tanto los valores totales como porcentuales, del total de la población en relación al tipo de tratamiento elegido y la necesidad de radioterapia.

Tabla 4. Tipo de Tratamiento.

Característica	
R-CHOP	N° / N° total (%)
Si	49 / 51 (96.1)
No	2 / 51 (3.9)
Radioterapia	
Si	11 / 51 (21.6)
No	40 / 51 (78.4)

Fuente: Base de datos

5.3 Respuesta al tratamiento de los pacientes

Tabla 5. Respuesta al Tratamiento en los pacientes con linfoma difuso de células B grandes diagnosticados en el HSJD de 2012-2014

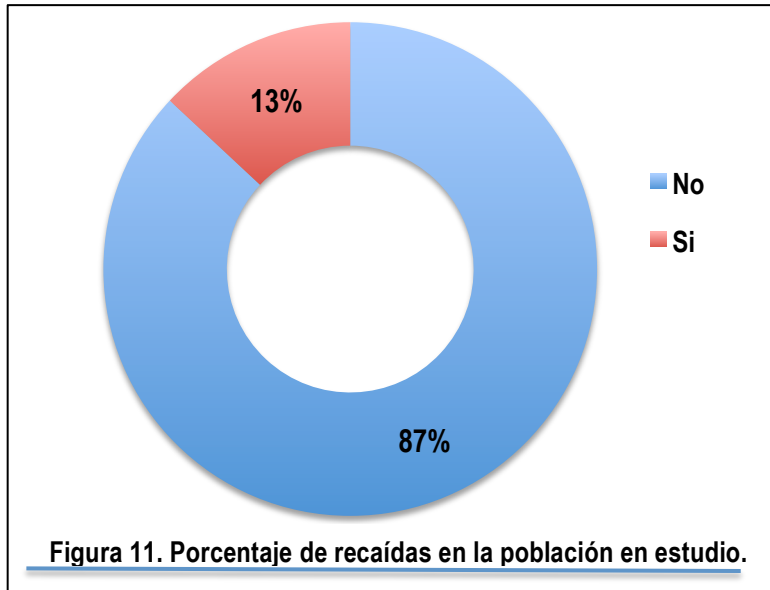
Tipo de respuesta	N° / N° total (%)
Remisión completa	40 / 51 (78.4)

Remisión parcial	3 / 51 (5.9)
Enfermedad estable	2 / 51 (3.9)
Indeterminado	6 / 51(11.8)

Fuente: Base de datos

5.4 Presencia de Recaída

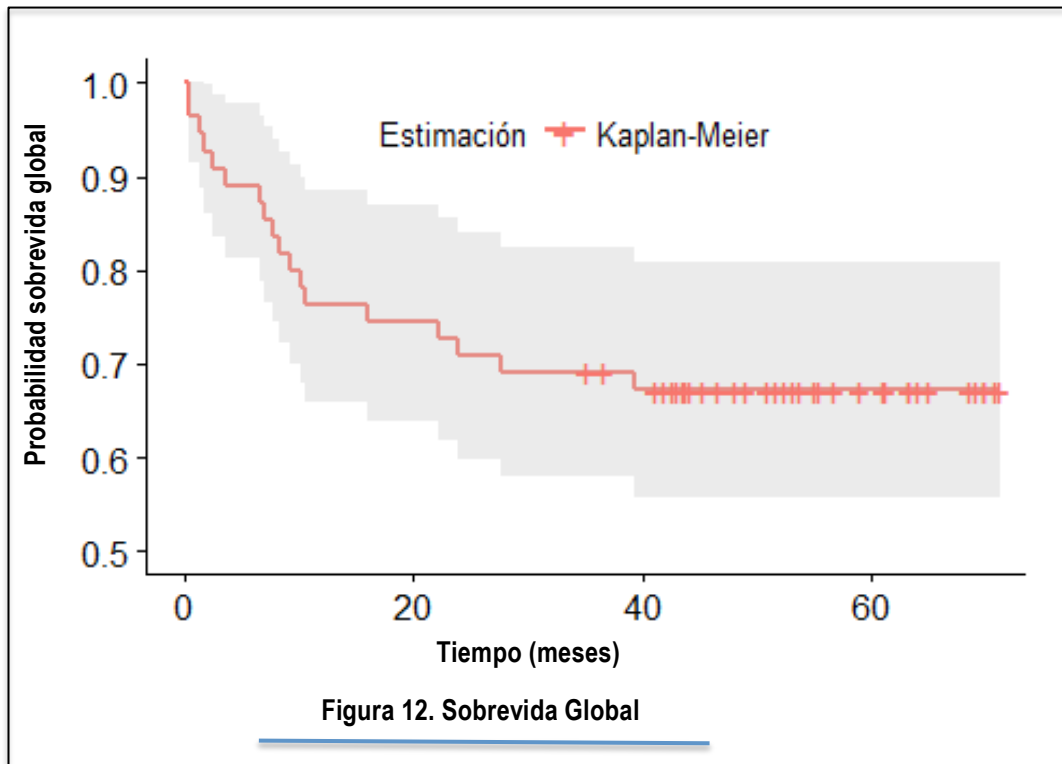
A continuación, se presenta el valor porcentual de recaídas observadas en la población analizada.



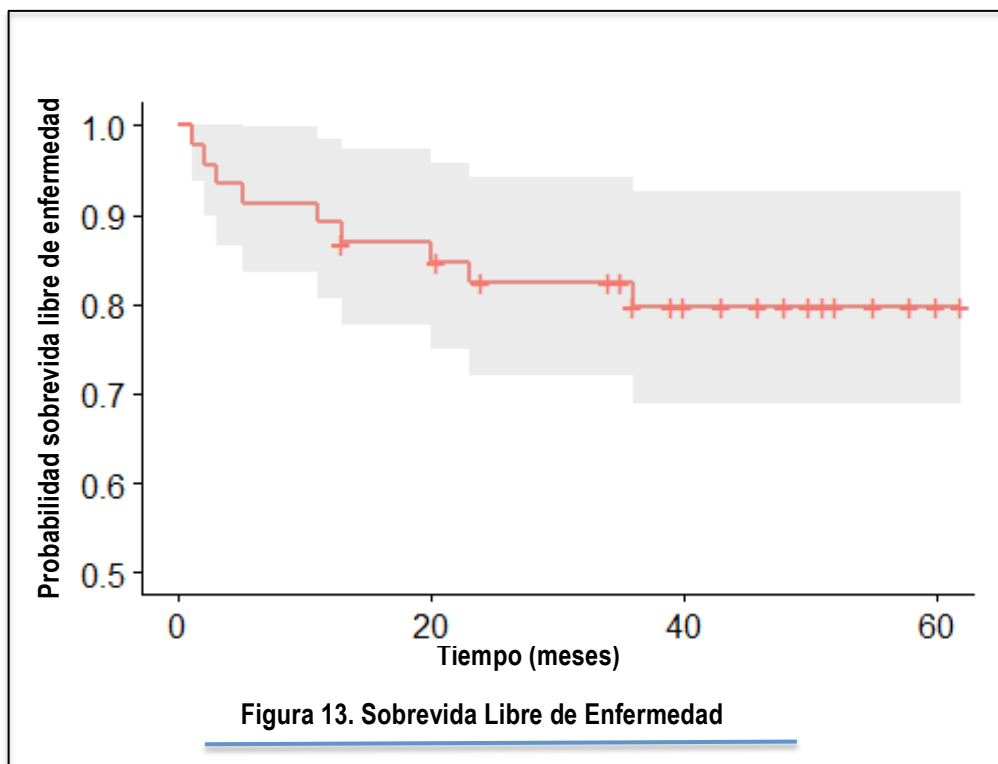
Fuente: Base de datos

5.5 Cálculo de Sobrevida Global y Sobrevida libre de enfermedad

Las figuras 12 y 13 muestran, respectivamente, la probabilidad de sobrevida global y libre de enfermedad de la población investigada.

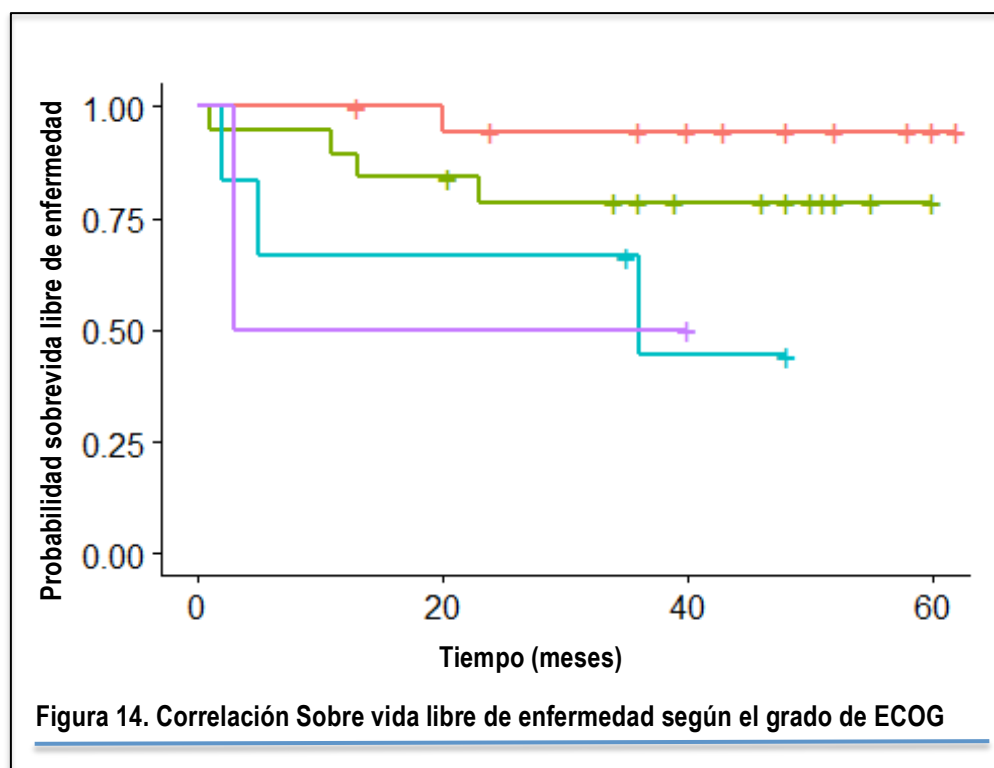


Fuente: Base de datos



Fuente: Base de datos

5.6 Correlación sobrevida libre de enfermedad con escala de funcionalidad del paciente (ECOG)



Fuente: Base de datos

6. DISCUSIÓN

Aunque se incluyeron un total de 51 pacientes, en el estudio, para el cálculo de la incidencia, se incluyeron todos los casos nuevos, es decir, se excluyeron solo aquellos pacientes con diagnóstico erróneo o quienes tenían un diagnóstico previo a los años incluidos en el estudio. Dicho esto, se obtuvo que la incidencia del linfoma difuso de células B grandes en la población analizada fue de 4,13 por cada 100 000 mil habitantes por año, dicha cifra está acorde a las reportadas en otros lugares del mundo, principalmente en Europa donde la tasa de incidencia es de 3,8 por cada 100.000 habitantes por años.

Con respecto a la distribución por cantones de la población analizada, pudimos observar (ver Figura 2) que los cantones con mayor cantidad de individuos afectados por la entidad en estudio fueron: en orden decreciente, el cantón central de San José (27,5%), Desamparados (17,6%) y Pérez Zeledón

(15,2%), tal distribución se puede explicar fácilmente, por ser estos cantones los que cuentan con las mayores cantidades poblacionales, siendo de hecho, en orden descendente, el cantón central de San José, Desamparados y Pérez Zeledón, los tres cantones más poblados de todos adscritos al área de atracción del HSJD.

Con relación a las características poblacionales pudo observarse una predominancia del género femenino, representando un 64.7% del total de la población. (Tabla 3)

Además de esto dentro de las particularidades poblacionales, se analizó la presencia y ausencia de los distintos factores que confieren algún efecto adverso sobre el pronóstico, dentro de las escalas actualmente validadas. Dentro de las características sociodemográficas, se documentó que el grupo etario de los pacientes, en el cual se presentaban la mayoría de los casos, se encontraba entre la quinta y la octava década de vida (82.4%), con un porcentaje máximo entre los 60-69 años de edad. De la población en estudio, 62.8% superaba los 60 años, siendo esto un dato de importancia pronóstica en vista que ser mayor de 60 años es un factor de riesgo adverso.

En cuanto a la escala de funcionalidad del ECOG (Figura 5), la mayoría de los pacientes tenían escalas de funcionalidad de 0 o 1, siendo estas de 43% y 41% respectivamente. Mientras que solamente un 16% de los pacientes se encuentran en estadios 3 o 4.

Desde el punto de vista de la cuantificación de deshidrogenasa láctica, casi la mitad de los pacientes (Figura 6) tiene DHL elevada.

En cuanto el compromiso extranodal, éste estaba presente en un 49% de los pacientes (Tabla 3) de los cuales el 84% solamente tenía afección de un sitio. (Figura 7)

En base al estadiaje de Ann-Arbor, la distribución de la población fue bastante uniforme con un 51% de los pacientes en estadios I y II y un 49% en estadios III y IV. (Figura 7)

Una vez definidos estos factores, que se consideran dentro de las escalas pronósticas IPI y R-IPI, podemos observar en el Gráfico 9, como la mayoría de la población cuenta con un IPI de bajo riesgo (45%) y un R-IPI de buen pronóstico, por lo cual se esperaba encontrar sobrevividas altas en dicha población.

En cuanto a la elección del tratamiento 96,1% utilizaron el protocolo R-CHOP mientras que los restantes utilizaron otros tipos de esquemas. Por otra parte, desde el punto de vista de necesidad de consolidación con radioterapia solamente un 21,6% de los pacientes la recibieron, mientras que en el 78,4% restante no fue utilizada. (Tabla 4)

La Tabla 5 muestra los porcentajes de respuesta de los pacientes incluidos en el estudio siendo el porcentaje de remisión completa de 78,4%, mientras que únicamente un 3.9% de los pacientes tuvieron enfermedad estable. Es decir, la población en estudio tuvo excelentes tasas de respuesta, más aún si unificamos la RC y la RP dándonos como resultado un 84,3% de respuesta. Claro está, que estos datos pueden contener algún tipo de sesgo, ya sea por la escasa cantidad de la muestra y porque algunos de los pacientes fallecieron sin que se les hubiese completado los estudios para valorar respuesta al tratamiento (11,8% con respuesta indeterminada), lo que puede traducirse como un falso incremento en los porcentajes de respuesta.

En relación a la estimación, tanto de la sobrevida libre de enfermedad, como sobrevida global de los pacientes. La primera se calculó en un 79,7 % a una mediana de seguimiento de 38 meses, mientras la segunda fue de 67,2% a una mediana de seguimiento de 44 meses. (Ver Gráficos 12 y 13). Cabe recalcar que para la SVLE y la sobrevida global dichos porcentaje se sostiene a partir de los 36 meses en el primero y a partir de los 39 meses en el segundo, manteniéndose estables durante el tiempo restante de seguimiento. La mortalidad entonces para la población estudiada fue de un 32,7%.

Se decidió evaluar, la significancia del ECOG en la SVLE, dado que es bien sabido que este es uno de los factores que tiene un mayor peso sobre el pronóstico de los pacientes. Como se puede ver en la Figura 14, existe una relación inversa entre el puntaje de ECOG y la Sobrevida libre de enfermedad, con una $p < 0.05$, lo que le traduce significancia estadística del ECOG sobre la SVLE en la población estudiada.

7. CONCLUSIONES

- La tasa de incidencia del linfoma difuso de células B grandes se calculó en 4,13 por cada 100 mil habitantes por año.
- En lo que se refiere a la respuesta al tratamiento de los pacientes estudiados, se pudo observar que existe un resultado adecuado a la terapéutica empleada en un porcentaje elevado de los pacientes, alcanzándose las tasas esperadas para esta patología.
- La sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global muestra números satisfactorios.
- El uso de epirrubicina en nuestro medio, en vez de la doxorubicina del protocolo R-CHOP, no parece, traducirse en cambio alguno sobre las tasas de respuesta, sobrevida global o libre de enfermedad.
- Se deben de duplicar esfuerzos para mejorar la recolección de los datos necesarios para el correcto estadiaje de los pacientes, pero sobre todo para completar los datos necesarios para aplicar los índices pronósticos validados para la enfermedad en cuestión.
- Siempre es necesaria la reevaluación constante mediante métodos estadísticos de la efectividad de los tratamientos aplicados en las distintas patologías del servicio para mantener estándares de calidad adecuados que traduzcan un beneficio clínico a la población.

8. LIMITACIONES

- Dificil acceso a expedientes de pacientes fallecidos.
- Información incompleta en los expedientes.
- Falta de información para realizar el cálculo de algunas de las variables estudiadas.

9. RECOMENDACIONES

- Son necesarios más estudios epidemiológicos a nivel nacional, para contar con muestras mayores y por ende estadísticas precisas tanto de la incidencia, las características sociodemográficas y tasas de respuesta.

- Es necesario un cambio de actitud en cuanto a la consignación de los datos en los expedientes clínicos, con lo que se podría mejorar la cantidad de la muestra no solo para estudios posteriores de la patología en cuestión si no también de otras entidades.
- Se sugiere una comunicación mayor con el servicio de patología, en cuanto a los pacientes con diagnóstico nuevo, ya sea con la finalidad de localizar a los pacientes para agendar una cita, o por lo menos asegurarnos que ya están siendo evaluados y tratados por un especialista en el campo. Esto en vista que una gran cantidad de los pacientes con diagnóstico ni siquiera contaban con expediente en nuestro hospital.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Abramson, J., Hellmann, M., Barnes, J. A., Hammerman, P., Toomey, C., Takvorian, T., Muzikansky, A. y Hochberg, E. P. (2010). Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 116 (18), 4283-4290
2. Bachy, E., Salles, G. (2015). Treatment Approach of Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Seminars in Hematology*. 52 (2), 107–118.
3. Blaes, A. H., Rehman, A., Vock, D. M., Luo, X., Menge, M., Yee, D., Missov, E., Duprez, D. (2015). Utility of high-sensitivity cardiac troponin T in patients receiving anthracycline chemotherapy. *Vascular Health and Risk Management*. 11, 591–594.
4. Caimi, P., Hill, B., Hsi, E., Smith, M. (2016). Clinical approach to diffuse large B cell lymphoma. *Blood Reviews*. 30 (6), 477-791.
5. Thompson, C., Ghesquieres, H., Maurer, M., Cerhan, J., Biron, J., Ansell, S., Chassagne-Clément, C., Inwards, D., Gargi, T., Johnston, P., Nicolas-Virelizier, E., William, R., Macon, W., Peix, M., Micallef, I., Sebban, C., Nowakowski, G., Porrata, L., Weiner, G., Witzig, T., Habermann, T., Link, B. (2014). Utility of Routine Post-Therapy Surveillance Imaging in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 32 (31), 3506-3512.
6. Cheah, C., Herbert, K., O'Rourke, K., Kennedy, G., George, A., Fedele, P., Gilbertson, M., Tan, S., Ritchie, D., Opat, S., Prince, H., Dickinson, M., Burbury, K., Wolf, M., Januszewicz, E., Tam, C., Westerman, D., Carney, D., Harrison, S., Seymour, J. (2014). A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *British Journal of Cancer*. 111 (6), 1072–1079.
7. Cheson, B., Horning, S., Coiffier, B., Shipp, M., Fisher, R., Connors, J., Lister, T., Vose, J., Grillo-López, A., Hagenbeek, A., Cabanillas, F., Klippensten, D., Hiddemann, W., Castellino, R., Harris, N., Armitage, J., Carter, W., Hoppe, R., Canellos, G. (1999). Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's Lymphomas: NCI- Sponsored International Working Group. *Journal Clinical Oncology*. 17 (4), 1244-1253.
8. Cheson, B., Pfistner, B., Juweid, M., Gascoyne, R., Specht, L., Horning, S., Coiffier, B., Fisher, R., Hagenbeek, A., Zucca, E., Rosen, S., Stroobants, S., Lister, T., Hoppe, R., Dreyling, M., Tobinai, K., Vose, J., Connors, J.,

- Federico, M., Diehl, V. (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 25 (5), 579-586.
9. Cheson, B., Fisher, R., Barrington, S., Cavalli, F., Schwartz, L., Zucca, E., Lister, T. (2014). Recommendations of Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*. 32 (27), 3059-3068.
 10. Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., et al. (2002). CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 346 (4), 235-242.
 11. Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepeu, G., Plantier, I., Castaigne, S., Lefort, S., Marit, G., Macro, M., Sebban, C., Belhadj, K., Bordessoule, D., Fermé, C., Tilly, H. (2010). Long term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients. *Blood*. 116 (12), 2040-2045.
 12. Crump, M., Kuruvilla, J., Couban, S., MacDonald, D., Kukret, V., Kouroukis, C., Rubinger, M., Buckstein, R., Imrie, K., Federico, M., Di Renzo, N., Howson-Jan, K., Baetz, T., Kaizer, L., Voralia, M., Olney, H., Turner, R., Sussman, J., Hay, A., Djurfeldt, M., Meyer, R., Chen, B., Shepherd, L. (2014). Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *Journal of Clinical Oncology*. 32 (31), 3490- 3496.
 13. Fletcher, C., Kahl, B. (2014). Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. *Leukemia & Lymphoma*. 55 (10), 2228–2240.
 14. Gascoyne, R., Adomat, S., Krajewski, S., Krajewska, M., Horsman, D., Tolcher, A., O'Reilly, S., Hoskins, P., Coldman, A., Reed, J., Connors, J. (1997). Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non- Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 90 (1), 244–251.
 15. Glass, B., Hasenkamp, J., Wulf, G., Dreger, P., Pfreundschuh, M., Gramatzki, M., Silling, G., Wilhelm, C., Zeis, M., Görlitz, A., Pfeiffer, S., Hilgers, R., Truemper, L., Schmitz, N., on behalf of the German High-Grade Lymphoma Study Group. (2014). Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncology*; 15 (7), 757–766.
 16. Grisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N. (2010). Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large b cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*. 28 (27), 4184-4190.
 17. Guttmacher, A., Collins, F. (2003). Molecular Diagnosis of the Hematologic Cancers. *New England Journal of Medicine*. 348, 1777-1785.
 18. Habermann, T., Weller, E., Morrison, V., Gascoyne, R., Cassileth, P., Cohn, J., Dakhil, S., Woda, B., Fisher, R., Peterson, B., Horning, S. (2006). Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 24 (19), 3121-3127.
 19. Hermine, O., Haioun, C., Lepage, E., d'Agay, M., Briere, J., Lavignac, C., Fillet, G., Salles, G., Marolleau, J., Diebold, J., Reyas, F., Gaulard, P. (1996). Prognostic significance of Bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 87 (1), 265–272.
 20. Hoffman, R., Benz, E., Shattil, S., Furie, B., Cohen, H., Silberstein, L., McGlave, P. (2012). *Hematology Basic Principles and Practice* (6^a ed.). Philadelphia: Elsevier.
 21. Iqbal, J., Meyer, P., Smith L., Johnson, N., Vose, J., Greiner, T., Connors, J., Staudt, L., Rimsza, L., Jaffe, E., Rosenwald, A., Ott, G., Delabie, J., Campo, E., Braziel, R., Cook, J., Tubbs, R., Gascoyne, R., Armitage, J.,

- Weisenburger, D., Chan, W. (2011). BCL2 predicts survival in germinal center B- cell-like diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like therapy and rituximab. *Clinical Cancer Research*. 17 (24), 7785–7795.
22. Khan, A., Barrington, S., Mikhael, N., Hunt, A., Cameron, L., Morris, T., Carr, R. (2013). PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 122 (1), 61-67.
23. Kridel, P., Dietrich, P. (2011). Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncology*. 12 (13), 1258–1266.
24. Lee, H., Choi, Y., Kim, S., Kim, I., Kim, Y.K, Kim Y, Lee, H., Kim, S., Kim, J., Park, B., Park, J., Shim, H., Hyeon, S., Eom, H., Lee, J., Park, S., Cheong, J., Park, K. (2014). R-CHOP chemoimmunotherapy followed by autologous transplantation for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 49 (2), 107–114.
25. Lossos, I., Czerwinski, D., Alizadeh, A., Wechser, M., Tibshirani, R., Botstein, D., Levy, R. (2004). Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *The New England Journal of Medicine*. 350, 1828–1837.
26. Merchionne, F., Quintana, G., Gaudio, F., Minoia, C., Specchia, G., Guarini, A., Quarta, G., Pavone, V., Melpignano, A. (2014). Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a retrospective analysis. *Leukemia Research*. 38 (12), 1446–1450.
27. Monti, S., Savage, K., Kutok, J., Feuerhake, F., Kurtin, P., Mihm, M., et al. (2005). Molecular profiling of diffuse large B-cell lymphoma identifies robust subtypes including one characterized by host inflammatory response. *Blood*. 105(5), 1851–1861.
28. Morton, L., et al. (2014). Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Journal of Natural Cancer Institute*. 2014 (48), 130-144.
29. Mounier, N., et al. (2003). Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2—associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood*. 101 (11), 4279–4284.
30. Mounier, N., Canals, C., Gisselbrecht, C., Cornelissen, J., Foa, R., Conde, E., Maertens, J., Attal, M., Rambaldi, A., Crawley, C., et al. (2012). Lymphoma Working Party of European Blood and Marrow Transplantation Registry (EBMT). High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 18(5), 788-793.
31. Ng, A., Dabaja, R., Hoppe, R., Illidge, T., Yahalom, J. (2016) Re-examining the Role of Radiation Therapy for Diffuse large B cell Lymphoma in the Modern Era. *Journal of Clinical Oncology*. 34 (13), 1444-1447.
32. Pfreundschuh, M., et al. (2006). CHOP like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma. *The Lancet Oncology*. 7 (5), 379-391.
33. Philip, T., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Somers, R., Van Der Lelie, H., Bron, D., Sonneveld, P., Gisselbrecht, C., Cahn, J., Harousseau, J., Coiffier, B., Biron, P., Mandelli, F., Franck, F. (1995). Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 333 (23), 1540-1545.
34. Rodrigues, G., Coelho, S., Pereira, J. (2012). Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 34(6), 447-451.
35. Romano, S., Fratini, S., Ricevuto, E., Procaccini, V., Stifano, G., Mancini, M., Di Mauro, M., Ficorella, C., Penco, M. (2011). Serial measurements of NT-ProBNP are predictive of not high dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *British Journal of Cancer*. 105 (11), 1663-1668.

36. Rosenwald, A., et al. (2002). The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 346 (25), 1937–1947.
37. Savage, K., et al. (2009). MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 114 (17), 3533–3537.
38. Sehn, L., et al. (2007). The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 109(5), 1857-1861.
39. Shipp, M., et al. (1993). A predictive model for Aggressive non Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 329 (14), 987-994.
40. Spina, M., Balzarotti, M., Uziel, L., Ferreri, A., Fratino, L., Magagnoli, M., Talamini, R., Giancalone, A., Ravaioli, E., Chimienti, E., Berreta, M., Lleshi, A., Santoro, A., Tirelli, U. (2012). Modulated Chemotherapy According to Modified Comprehensive Geriatric Assessment in 100 Consecutive Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The Oncologist*, 17 (6), 838–846.
41. Stiff, P., Unger, J., Cook, J., Constine, L., Couban, S., Stewart, D., Shea, T., Porcu, P., Winter, J., Kahl, B., Miller, T., Tubbs, R., Marcellus, D., Friedberg, J., Barton, K., Mills, G., LeBlanc, M., Rimsza, L., Forman, S., Fisher, R. (2013). Autologous Transplantation as Consolidation for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 369, 1681-1690.
42. Tilly, H., Gomes da Silva, M., Vitolo, U., Jack, A., Lopez-Guillermo, A., Walewski, J., André, M., Johnson, P., Pfreundschuh, M., Ladetto, M. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 26 (5) 116-125.
43. Vaidya, R., Witzig, T. (2014). Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Annals of Oncology*. 25 (11), 2124-2133.
44. Vitolo, U., Seymour, F., Martelli, M., Illerhaus, G., Illidge, T., Zucca, E., Campo, E., Ladetto, M. (2016). Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 27(5), 91-102.
45. Younes, A. et al. (2017) International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Annals of Oncology*. 28(7), 1436-1447.
46. Zelenetz, A., Gordon, L., Wierda, W., Abramson, J., Advani, R., Andreadis, C., Bartlett, N., Byrd, J., Czuczman, M., Fayad, L., Fisher, R., Glenn, M., Harris, N., Hoppe, R., Horwitz, S., Kelsey, C., Kim, Y., Krivacic, S., LaCasce, A., Nademanee, A., Porcu, P., Press, O., Rabinovitch, R., Reddy, N., Reid, E., Saad, A., Sokol, L., Swinnen, L., Tsien, C., Vose, J., Yahalom, J., Zafar, N., Dwyer, M., Sundar, H. (2014). Non-Hodgkin's lymphomas. *National Comprehensive Cancer Network*. 12(9), 1282-1303.
47. Zinzani, P., Pellegrini, C., Gandolfi, L., Stefoni, V., Quirini, F., Derenzini, E., Broccoli, A., Argnani, L., Pileri, S., Baccarani, M. (2011). Combination of lenalidomide and rituximab in elderly patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase 2 trial. *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia*. 11 (6), 462-466.
48. Zhou, Z., Sehn, L., Rademaker, A., Gordon, L., LaCasce, A., Crosby-Thompson, A., Vanderplas, A., Zelenetz, A., Abel, G., Rodriguez, M., Nademanee, A., Kaminski, M., Czuczman, M., Millenson, M., Niland, J., Gascoyne, R., Connors, J., Friedberg, J., Winter, J. (2014). An enhanced International Prognostic Index (NCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 123 (6), 837-842.

11. ANEXOS

1. Sistema de Estadaje de Ann Arbor

Estadio	Área de Compromiso
I	Compromiso de un único nódulo linfático o estructura linfoide
II	Compromiso de 2 o más regiones linfoides o compromiso de un sitio extranodal localizado y una región linfoide del mismo lado del diafragma.
III	Compromiso de estructuras o regiones linfoides a ambos lados del diafragma.
IV	Compromiso difuso o diseminado de uno o más órganos extralinfáticos
Sufijos	
X	Enfermedad bulky: definida como uno o más de un sitios de enfermedad >10 cm de diámetro o ensanchamiento mediastinal >1/3 del del diámetro total del tórax en una radiografía.
E	Compromiso extranodal
S	Compromiso del bazo
A	Ausencia de síntomas B
B	Presencia de síntomas B: fiebre (> 38° C) pérdida de peso (10% del peso corporal en 6 meses), sudoración nocturna.

2. Estratificación de Riesgo para Sistema Nervioso Central

Riesgo Alto

Presencia de reordenamientos MYC/ Reordenamientos Doble-hit
 Más de 1 sitio extranodal acompañado de DHL elevada
 Compromiso extranodal solitario de riñón o mama acompañado de DHL elevada
 Compromiso testicular independientemente de la DHL

Riesgo Intermedio

Más de 1 sitio extranodal sin elevación de DHL
 Compromiso extranodal solitario de riñón o mama sin elevación de DHL
 Elevación aislada de DHL

Riesgo Bajo

0-1 sitio extranodal sin elevación de DHL

3. Criterios de Respuesta

Criterios	De Respuesta	Revisados		
Respuesta	Definición	Masas Nodales	Bazo /Hígado	Médula ósea
Respuesta Completa (RC)	Desaparición de toda la evidencia de enfermedad	a) PET positivo o avido por FDG previo a tratamiento: masas de cualquier tamaño si el PET está negativo b)PET negativo o avido por FDG variable: regresión al tamaño normal en el TAC	No palpable. Desaparición de nódulos	Infiltrado aclarado si es indeterminado por morfología, inmunohistoquímica debe ser negativa
Respuesta Parcial (RP)	Regresión de enfermedad medible.	Regresión > 50% en la suma del producto	Disminución ≥ 50% en la suma del	Irrelevante, si previo al tratamiento positivo.

	No aparición de nuevos sitios	de los diámetros de más de las 6 masas dominantes mayores. No incremento en el tamaño de otros nódulos.	producto de los diámetros de nódulos (si nódulo único en el diámetro mayor transverso)	Se debe especificar tipo celular
		a) PET positivo o ávido por FDG previo a tratamiento: 1 o más PET positivos en sitios previamente involucrados	No incremento en el tamaño hepático o esplénico	
		b) Si PET negativo o avidez por FDG variable: Regresión en el TAC		
Enfermedad Estable (EE)	Falla en obtener RC, RP o EP	a) PET positivo o ávido por FDG previo a tratamiento: PET positivo en sitios previos de enfermedad y ningún sitio nuevo en TAC o PET		
		b) Si PET negativo o avidez por FDG variable: Ningún cambio en el tamaño de lesiones previas en el TAC		
Recaída o Enfermedad Progresiva (EP)	Cualquier nueva lesión o incremento $\geq 50\%$ del nadir de sitios previamente involucrados	Aparición de nuevas lesiones mayor a 1,5cm en cualquier eje. incremento $\geq 50\%$ en la suma del producto de los diámetros o más de 1 nódulo o aumento $\geq 50\%$ en el diámetro mayor de un nódulo previamente identificado Lesiones positivas en PET si son linfomas ávidos a FDG o PET positivos previo a tratamiento	Incremento $> 50\%$ del nadir en la suma del producto de los diámetros o cualquier lesión previa.	Compromiso nuevo o recurrente

4. Criterios de respuesta de Lugano

Criterios de Lugano		
Respuesta y Sitio	Basados en FDG/PET	Basados en TAC

Completa Nódulos linfáticos y sitios extra-linfáticos	Respuesta metabólica completa Score 1, 2 o 3 con o sin masa residual en 5 PS es reconocido que en sitios extranodales o anillo de Waldeyer con alta captura fisiológica o con activación dentro del vaso o la médula, la captura puede ser mayor que lo normal de mediastino y/o hígado. En estas circunstancias, la respuesta metabólica completa puede ser inferida si la captura en estos sitios de compromiso inicial no es mayor que el tejido normal circundante, e incluso si el tejido tiene alta captura fisiológica.	Respuesta radiológica completa (todos los siguientes) Nódulos/masas nodales dianas deben regresar a > 1.5 cm en LDI No sitios de enfermedad extralinfáticos.
Lesión no medida	No aplicable	Ausente
Organomegalia	No aplicable	Regresión a la normal
Nuevas Lesiones	Ninguno	Ninguna
Médula Ósea	No evidencia de enfermedad ávida por FDG en médula.	Normal por morfología, si indeterminado IHQ negativa
Parcial Nódulos linfáticos y sitios extralinfático	Respuesta metabólica parcial. Score 4 o 5 con captura reducida comparada con el basal y masa residual de cualquier tamaño. En interím, estos hallazgos sugieren enfermedad que responde. Al final de tratamiento, estos hallazgos indican enfermedad residual.	Reemisión parcial (todos los siguientes). Disminución > al 50% en la suma del producto de los diámetros de más de 6 nódulos diana y sitios extranodales medibles. Cuando una lesión es muy pequeña para medirse en tac, se asigna 5 mm x 5 mm como valor por defecto. Cuando no es más visible, 0mm x 0mm. Para un nódulo > de 5mm x 5 mm, pero más pequeño de lo normal, use las mediciones existentes.
Lesión no medida	No aplicable.	Ausente/normal regresión pero no incremento.
Organomegalia	No aplicable.	Bazo debe regresar más del 50% en longitud normal.
Nuevas Lesiones	Ninguno.	Ninguna.
Médula Ósea	Captura residual mayor que la captura en médula normal, pero reducida en comparación con el basal (captura difusa compatible con cambios reactivos por quimioterapia es permitida). Si hay cambios focales persistentes en la médula en el contexto de una respuesta nodal, se debe considerar evaluación	No aplicable.

	posterior con RMN o biopsia o reevaluación con scan.	
No respuesta o Enfermedad Estable	No respuesta metabólica	Enfermedad estable.
Nódulos/ Masas nodales y lesiones extranodales diana	Score 4 o 5 sin cambio significativo en la captura de FDG del basal en el interim o al final del tratamiento.	Disminución menor al 50% del basal en la suma del producto de los diámetros de más de 6 nódulos dominantes y sitios extranodales medibles; sin criterio para enfermedad progresiva.
Lesión no medida	No aplicable.	No incremento consistente con progresión.
Organomegalia	No aplicable.	No incremento consistente con progresión.
Nuevas Lesiones	Ninguna.	Ninguna.
Médula Ósea	No cambios del basal.	No aplicable.
Enfermedad Progresiva	Enfermedad metabólica progresiva.	Enfermedad progresiva requiere al menos uno de los siguientes
Nódulos /Masas nodales Individuales diana	Score 4 o 5 con un incremento en la intensidad de la captura desde el basal y/o	Producto del diámetro transversal mayor por el diámetro perpendicular
		Una lesión/nódulo individual es anormal si LDI > a 1.5 cm y Incremento > al 50% del PPD nadir y un incremento en LDI o SDI del nadir.
		0,5 cm para lesión > a 2 cm, 1 cm para lesiones < de 2 cm.
Lesiones extranodales	Nuevos focos ávidos por FDG consistentes con linfoma en la evaluación al interim o al final del tratamiento.	En el contexto de esplenomegalia, la longitud esplénica debe incrementarse más de un 50% de la extensión de su incremento previo basal. Si no hay esplenomegalia previa, debe incrementar al menos 2 cm del basal.
		Esplenomegalia nueva o recurrente.
		Progresión nueva o clara de lesiones no medidas persistentes
Lesión no medida		

Nuevas Lesiones	Ninguna.	Crecimiento de lesiones resueltas previamente Nódulo nuevo < a 5 cm en cualquier eje Un nuevo sitio extranodal < a 1 cm en cualquier eje si menos de 1 cm en cualquier eje su presencia debe ser inequívoca y debe atribuirse al linfoma. Enfermedad evaluable de cualquier tamaño atribuible de forma inequívocamente al linfoma.
	Nuevos focos ávidos por FDG consistentes con linfoma más que cualquier otra etiología. Si la etiología es incierta, se puede considerar biopsia o reevaluación con scan.	
Médula Ósea	Focos ávidos por FDG nuevos o recurrentes.	

5. RECIL 2017. Categorías de respuesta basadas en la evaluación de las lesiones diana

	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	Respuesta Menor	Enfermedad Estable	Enfermedad Progresiva
% de cambio desde el basal	Desaparición completa de todas las lesiones diana y todos los nódulos con longitud axial < 10mm Disminución \geq 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana (PR) con normalización del FDG-PET	Disminución \geq 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana pero no una remisión completa	Disminución \geq 10% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana pero no una remisión parcial (<30%)	Disminución < 10% o incremento \leq 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana	Incremento > 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana Para nódulos linfáticos pequeños medición < 15 mm post tratamiento, un incremento absoluto mínimo de 5mm y diámetro mayor debe exceder 15mm Aparición de nuevas lesiones
FDG-PET	Normalización del FDG-PET (Devauville 1-3)	Positivo (Devauville 4-5)	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Compromiso Médula Ósea	Sin compromiso	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Nuevas Lesiones	No	No	No	No	Si o No

6. Criterios de Deauville

Escala	Grado de captura
1	No captura
2	Captura \leq a la del mediastino
3	Captura \geq a la del mediastino pero \leq a la hepática
4	Captura moderadamente incrementada mayor hepática en cualquier sitio
5	Captura marcadamente incrementada mayor a la hepática y/o nuevos sitios de enfermedad

7. Escala de Estado Funcional ECOG

0	Asintomático, totalmente active
1	Sintomático pero completamente ambulatorio: Actividad física enérgica restringida pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo actividad de naturaleza ligera o sedentaria
2	Sintomático: Ambulatorio y capaz de autocuidado, pero incapaz de realizar cualquier labor de trabajo Encamado menos del 50% del tiempo de vigilia.
3	Sintomático: Solamente capaz de autocuidado limitado. Confinado a la cama o la silla más del 50% del tiempo de vigilia.
4	Postrado: discapacitado completamente, sin capacidad de autocuidado. Totalmente confinado a la cama o la silla.

8. Índice Pronóstico Internacional (IPI)

Parámetro	Puntaje
Edad > 60 años	1
DHL > 1 vez de lo normal	1
Estado funcional 2-4	1
Estadio Ann Arbor III/IV	1
Compromiso Extranodal > 1 sitio	1

Estratificación de Riesgo IPI

Riesgo	Puntaje	Remisión Completa	Sobrevida en General-5 años	Sobrevida libre de Progresión – 5 años
Bajo	0-1	87%	73%	70%
Intermedio-bajo	2	67%	51%	50%
Intermedio Alto	3	55%	43%	49%
Alto	4-5	44%	23%	40%

9. Índice Pronóstico Internacional ajustado para la edad

Parámetros	Puntaje
DHL > 1 vez de lo normal	1
Estado funcional 2-4	1
Estadio Ann Arbor III/IV	1

Estratificación de Riesgo IPI ajustado para la edad

Riesgo	Puntaje	Remisión Completa	Sobrevida en general-5 años	SVLE – 5 años
Bajo	0	92%	86%	83%

Intermedio-bajo	1	78%	66%	69%
Intermedio Alto	2	57%	53%	46%
Alto	3	46%	58%	32%

10. Índice Pronóstico Revisado (R-IPi)

Parámetro	Puntaje
Edad > 60 años	1
DHL > 1 vez de lo normal	1
Estado funcional 2-4	1
Estadio Ann Arbor III/IV	1
Compromiso Extranodal > 1 sitio	1

Estratificación de Riesgo R-IPi

Puntaje	Grupo Riesgo	Sobrevida en General- 4 años	Sobrevida libre de progression-4 años
0	Muy bueno	94%	94%
1-2	Bueno	79%	80%
3,4 o 5	Pobre	55%	53%

11. Índice Pronóstico Internacional – NCCN

Parámetro	Puntaje
Edad (años)	1
40-60	2
60-75.2	3
> 75.3	
DHL	1
>1- ≤ 3	2
> 3	
Estadio de Ann Arbor III-IV	1
Enfermedad Extranodal (M. ósea, sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, hígado o pulmón)	1
Estado Funcional	1

Estratificación de Riesgo IPI-NCCN

Riesgo	Puntaje	Sobrevida en General-5 años	Sobrevida libre de Progresión – 5 años
Bajo	0-1	96%	91%
Intermedio-bajo	2	82%	74%
Intermedio Alto	3	64%	51%
Alto	4-5	33%	30%