



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE PRONÓSTICO NUTRICIONAL  
CON LA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON  
LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B TRATADOS  
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA:  
DRA. EUNICE ROJAS ZALDIVAR

DIRECTOR DE TESIS  
DRA. ANA FLORENCIA RAMIREZ IBARGUEN

CIUDAD DE MÉXICO

2019





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



## **AUTORIZACIÓN**

---

**Dra. Ana Florencia Ramírez Ibarguen**  
**Presidenta de tesis / Asesora de tesis**  
**Instituto Nacional De Cancerología**

---

**Dr. Eduardo Emir Cervera Ceballos**  
**1er Vocal / Profesor titular**  
**Instituto Nacional De Cancerología**

---

**Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia**  
**Secretaria / Subdirectora de Educación Médica**  
**Instituto Nacional De Cancerología**

---

**Dra. Eunice Rojas Zaldivar**  
**Autora / Médica Residente De Tercer Grado Hematología**  
**Instituto Nacional De Cancerología**

## AGRADECIMIENTOS

### ***A Dios***

Por ponerme en este camino y guiarme siempre.

### ***A mi familia nuclear y a mis hermanas (os) no de sangre***

Por acompañarme, comprenderme, escucharme, alentarme y confiar en mí.

### ***A mi tutora***

Por compartirme sus ideas y su conocimiento durante todo este tiempo.

### ***A esa paciente que incentivó el inicio de este trabajo***

Porque no todo aprendizaje es académico y no sale siempre de las aulas

### ***A mis profesores***

Por todas sus enseñanzas.

### ***A todos aquellos seres especiales***

que estuvieron y que también marcharon, pero que son pieza fundamental de este camino.

# ÍNDICE

<b>I. Introducción</b> .....	5
<b>II. Marco teórico</b> .....	6
<b>III. Planteamiento del problema</b> .....	16
<b>IV. Justificación</b> .....	17
<b>V. Objetivos</b> .....	18
A. General .....	18
B. Específicos .....	18
<b>VI. Metodología</b> .....	19
A. Diseño del estudio.....	19
B. Población de estudio.....	19
C. Criterios de inclusión .....	19
D. Criterios de exclusión .....	19
E. Criterios de eliminación .....	19
F. Material y métodos.....	20
G. Definición y operacionalización de variables.....	21
H. Consideraciones éticas .....	25
<b>VII. Análisis estadístico</b> .....	26
<b>VIII. Resultados</b> .....	27
<b>IX. Discusión</b> .....	39
<b>X. Conclusión</b> .....	45
<b>XI. Bibliografía</b> .....	46

# **Asociación del índice pronóstico nutricional con la supervivencia global en pacientes con linfoma difuso de células grandes B tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.**

## **I. Introducción**

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es un tipo de neoplasia de células neoplásicas B maduras de mediano o gran tamaño, con un patrón de crecimiento difuso. Diferentes estudios han subdividido al LDCGB en diferentes variedades morfológicas y subtipos moleculares<sup>1</sup>, que hacen que se considere una neoplasia de comportamiento heterogéneo.

En Estados Unidos, tiene una incidencia de 7 casos por cada 100.000 habitantes por año, siendo el subtipo de linfoma no Hodgkin más frecuente con aproximadamente 30% de los casos, presentándose con una mediana de edad de 60 años y con un discreto predominio en el sexo masculino. En México existen pocas publicaciones respecto a la epidemiología de los linfomas. En 2012, un reporte describió 232 casos nuevos de linfoma, con un 51% de incidencia de este tipo de linfoma<sup>2</sup>. Acorde a cifras del Globocan 2018, en nuestro país, los linfomas no Hodgkin son la 11va neoplasia en incidencia y mortalidad<sup>3</sup>.

La herramienta pronóstica más utilizada es el Índice pronóstico internacional (IPI) el cual evalúa 5 rubros al diagnóstico que impactan en la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP): edad mayor a 60 años, nivel sérico elevado de deshidrogenasa láctica (DHL), deterioro en el estado funcional medido por ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) mayor o igual a 2 puntos, etapa clínica avanzada (estadios III y IV de Ann Arbor) y la presencia de uno o más sitios de afección extraganglionar<sup>4</sup>. En los últimos años se ha buscado evaluar otras características que con mayor efectividad ayuden a pronosticar cursos adversos en esta enfermedad, dentro de los cuales, la albumina ha destacado por su papel pronóstico<sup>5,6</sup>. De ahí que el Índice pronóstico nutricional (PNI por sus siglas en inglés) introducido para estimar el estado inmuno-nutricional preoperatorio y el riesgo quirúrgico para pacientes con cirugías gastrointestinales, que considera una relación entre la albumina sérica y la cuenta linfocitaria, se ha valorado por algunos grupos mostrando su utilidad como factor pronóstico en pacientes con LDCGB<sup>7,8</sup>.

El objetivo de este estudio evaluar la asociación del PNI con la supervivencia global en pacientes con LDCGB atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

## II. Marco teórico

### *Definición*

El linfoma difuso de células grandes B, es el subtipo de linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente. Es una neoplasia con células linfoides B de mediano a gran tamaño, con un patrón de crecimiento difuso. Se ha subdividido en tres principales variantes morfológicas: centroblastico, inmunoblastico y anaplásico; y en diferentes subtipos moleculares: centrogerminal y células-B activadas<sup>1</sup>, que muestran un comportamiento clínicamente heterogéneo.

### *Epidemiología*

En Estados Unidos, se reporta una incidencia de 7 casos por cada 100.000 habitantes por año. Acorde al Globocan 2018, en nuestro país, los linfomas no Hodgkin son la 11va neoplasia en incidencia y mortalidad, con 5 174 casos nuevos por año y 2 741 muertes<sup>3</sup>. En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) se atienden más de 150 casos nuevos de LDCGB al año.

### *Presentación clínica*

Es más prevalente en la edad adulta mayor, con una mediana al diagnóstico de 60 años. Tiene ligero predominio en el sexo masculino. Clínicamente, la mayoría de los pacientes presentan rápido crecimiento de masas tumorales que involucran uno o más ganglios linfáticos o sitios extraganglionares<sup>9</sup>. Acorde a la serie revisada, el involucro extraganglionar se presenta en el 20-40% de los casos<sup>10, 11, 12</sup>, siendo el tracto gastrointestinal la topografía de más frecuente involucro.

### *Diagnóstico*

Este linfoma se caracteriza por presentar células de tamaño grande, con un patrón de crecimiento difuso, borrando la arquitectura ganglionar normal. Puede presentar algunas áreas de esclerosis y necrosis. El índice mitótico puede ser alto y la velocidad de proliferación también. Se acompaña de un número variable de linfocitos T reactivos e histiocitos en el fondo y presentando diferentes variables morfológicas<sup>9</sup>. También se reconocen subgrupos moleculares: célula B activada y tipo centro-germinal, que tienen impacto pronóstico en estos pacientes.

El inmunofenotipo se requiere para establecer el diagnóstico en esta neoplasia. Las células tumorales expresan marcadores pan-B: CD19, CD20, CD22 y CD79a; y factores de transcripción, incluyendo PAX5, BOB.1 y OCT2. De un 50 a 70% expresan inmunoglobulina de superficie o citoplasmática, siendo la más frecuente la IgM (seguida de IgG e IgA)<sup>13</sup>.

El perfil de expresión génica (GEP por sus siglas en inglés), se ha utilizado para subdividir los casos en el subtipo de centrogerminal y de célula B activada<sup>14</sup>, reconociéndose una mejor supervivencia en aquellos con origen centrogerminal que en aquellos de célula B activada. Aunque el “gold estándar” para esta subclasificación (molecular) es el GEP, este tipo de estudio no es de uso rutinario por sus altos costos y su baja disponibilidad, por lo que se han propuesto y desarrollado diferentes algoritmos en base a la inmunohistoquímica que correlacionan con el origen celular. El algoritmo de Hans, que utiliza CD10, BCL6 y MUM-1/IRF4, desarrollado en 2004, reporta una concordancia de hasta el 76% con el GEP para detectar este origen. Se considera como centrogerminal cuando se presenta CD10+ o BCL6+/CD10-/MUM1/IRF4- y como no centro germinal aquel con CD10-/MUM1/IRF4+ con BCL6 que puede ser positivo o negativo<sup>15</sup>.

### *Tratamiento*

La terapia estándar en pacientes con LDCGB, está basada en la quimio-inmunoterapia a base de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP). Esto avalado por el Grouped’Etude des Lymphomes de l’Adulte (GELA) que en adultos mayores de 60 años, en un seguimiento de 2<sup>16</sup>, 5<sup>17</sup> y 10 años<sup>18</sup>, demostró mejoría en la SG y SLP; con una SLP a 5 años de 54% comparado con 30% con el uso de sólo quimioterapia (CHOP) y una SG de 58% contra 45% respectivamente, siendo ambos resultados estadísticamente significativos. También, este esquema fue avalado en adultos jóvenes por el MInT Group, en el que a un seguimiento casi de 3 años, la SG fue de 93% vs 84% (p=0.0001) y la supervivencia libre de evento (SLE) de 79% vs 59% (p<0.0001)<sup>19</sup> a favor de la quimio-inmunoterapia.

Otro régimen de tratamiento aprobado de primera línea por las guías de la NCCN<sup>20</sup> en esta patología, es el R-DA-EPOCH (con dosis ajustadas de doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido, el cual se añade además a este régimen), por un estudio multicéntrico fase II, del grupo CALGB (Cancer and Leukemia Group B), que incluyó 62 pacientes mayores de 18 años vírgenes a tratamiento y en un seguimiento de 62 meses, reportó una SG a 5 años

de 84% y una SLP de 84%, considerándose un tratamiento efectivo tanto para linfomas de origen centrogerminal como no centrogerminal<sup>21</sup>.

### *Evaluación de la respuesta*

En la 12ª International Conference on Malignant Lymphoma en 2013, se llevó a cabo un grupo de trabajo para la revisión de las repuestas en pacientes con Linfomas No Hodgkin y Linfomas de Hodgkin. En este grupo de trabajo, se establecieron los “criterios de Lugano” publicados en 2014 para la evaluación de la respuesta a tratamiento<sup>22</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1. Criterios revisados para valorar respuesta (Lugano 2014)**

Respuesta y sitio	Respuesta por PET-CT	Respuesta por TC
<b>Completa</b>	Respuesta metabólica completa.	Respuesta radiológica completa (todos)
<b>Nódulos linfáticos y sitios extraganglionares</b>	Puntaje 1, 2 o 3 con o sin masa residual en escala de 5 puntos (Deauville).  Se reconoce que en anillo de Waldeyer o sitios extraganglionares con alta captación fisiológica o activación en bazo o médula ósea (v.gr. con quimioterapia o factores estimulantes de colonias mieloides), la captación debe ser mayor que la captación normal en mediastino y/o hígado. En esta circunstancia, la respuesta metabólica completa se puede inferir si la captación en los sitios de compromiso inicial no es mayor que el tejido normal circundante, incluso si el tejido tiene una alta captación fisiológica.	Masas nodales o nódulos diana deben ser ≤1.5cm en el DTL.
<b>Lesiones no medibles</b>	No aplica.	Ausentes.
<b>Crecimiento de órganos</b>	No aplica.	Regresión a lo normal.
<b>Nuevas lesiones</b>	Ninguno.	Ninguno.
<b>Médula ósea</b>	No evidencia de enfermedad ávida por FDG en médula ósea.	Normal por morfología, si indeterminado con IHQ negativa.
<b>Parcial</b>	Respuesta metabólica parcial.	Remisión parcial (todas):
<b>Nódulos linfáticos y sitios extraganglionares</b>	Puntaje 4 o 5 con reducción de la captación comparado con la basal y una masa (as) residual de cualquier tamaño.  Interino, estos hallazgos sugieren enfermedad respondiendo.  Al término del tratamiento, estos hallazgos indican enfermedad residual.	≥50% de disminución en la SPD de hasta 6 ganglios diana medibles y sitios extraganglionares.  Cuando una lesión es muy pequeña para medir por TC atribuir 5x5mm como valor predeterminado.  Cuando no es visible 0x0mm.  Para un ganglio > 5x5mm, pero menor de lo normal, usar la medida real para el cálculo.
<b>Lesiones no medibles</b>	No aplica.	Ausente/normal, sin incremento.
<b>Crecimiento de órganos</b>	No aplica.	Bazo debe regresar a su tamaño normal en > 50% de su longitud.

<b>Nuevas lesiones</b> <b>Médula ósea</b>	Ninguna.  Captación residual mayor que en una médula ósea normal, pero reducida al comparar con la basal (captación difusa compatible con cambios reactivos de quimioterapia permitidos). Si hay cambios focales persistentes en la médula, en el contexto de respuesta ganglionar, considerar una evaluación adicional con RM o biopsia o un scan de intervalo.	Ninguno.  No aplica.
<b>No respuesta o EE</b> <b>Nódulos linfáticos y sitios extraganglionares</b>  <b>Lesiones no medibles</b> <b>Crecimiento de órganos</b> <b>Nuevas lesiones</b> <b>Médula ósea</b>	Sin respuesta metabólica.  Puntaje 4 o 5 sin cambios significativos en la captación por FDG del basal al interno o al término de tratamiento.  No aplica.  No aplica.  Ninguno  No cambios en relación con el basal	Enfermedad estable  < 50% de disminución del basal en SPD de hasta 6 ganglios medibles dominantes o sitios extraganglionares; no criterios para enfermedad progresiva.  No incremento consistente con progresión.  No incremento consistente con progresión.  Ninguno.  No aplica.
<b>Enfermedad progresiva</b> <b>Nódulos linfáticos y sitios extraganglionares</b>          <b>Lesiones no medibles</b>   <b>Nuevas lesiones</b>          <b>Médula ósea</b>	Enfermedad metabólica progresiva  Puntaje 4 o 5 con incremento en la intensidad de la captación desde la basal y/o  Nuevos focos con avidéz por FDG, consistente con linfoma en la evaluación interina o al final del tratamiento.          Ninguna  Nuevos focos con avidéz por FDG consistentes con linfoma más que con otra etiología (v.gr. infección, inflamación). Si la etiología de las nuevas lesiones es incierta, biopsia o scan interino deben ser considerados.       Nuevos o focos recurrentes con avidéz por FDG	Enfermedad progresiva requiere al menos 1 de los siguientes PLP progresión:  Un nódulo/lesión individual debe ser anormal con: DTL < 1.5cm e Incremento en $\geq 50\%$ del PLP e Incremento en DTL o ECP 0.5 cm para lesiones $\leq 2$ cm 1.0 cm para lesiones $> 2$ cm En el contexto de esplenomegalia, la longitud esplénica debe incrementar $> 50\%$ de su extensión previa sobre la basal. Si no hay esplenomegalia previa, debe incrementarse al menos 2cm del basal.  Esplenomegalia nueva o recurrente  Nueva o clara progresión de lesiones preexistentes no medibles  Reaparición de lesiones previamente resueltas  Un nuevo ganglio $> 1.5$ cm en cualquier eje  Un nuevo sitio extraganglionar $> 1.0$ cm en cualquier eje, si $< 1.0$ cm en cualquier eje, su presencia debe ser inequívoca y debe ser atribuible al linfoma  Enfermedad evaluable de cualquier tamaño atribuible inequívocamente al linfoma  Involucro nuevo o recurrente.

\*Abreviaturas: PET-CT=Tomografía por emisión de positrones, TC=Tomografía computada, FDG=Fluorodeoxiglucosa, IHQ=Inmunohistoquímica, SPD=, RM=Resonancia magnética, DTL=Diámetro transversal más largo de una lesión, PLP=Producto del DTL y el diámetro perpendicular, ECP=Eje más corto perpendicular al DTL, SPD=Suma del producto de los diámetros perpendiculares para múltiples lesiones.

### Índice pronóstico internacional

Con la finalidad de poder predecir resultados en base a las características clínicas de los pacientes con linfomas no Hodgkin (LNH), en 1993 por el International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, se describió el Índice pronóstico internacional (IPI), que evaluó de manera inicial a 3273 pacientes con LNH agresivos. Los factores que acorde a su modelo predictivo de supervivencia demostraron un impacto negativo en el pronóstico de estos pacientes fueron: edad >60 años, etapa clínica avanzada (Ann-arbor III-IV), elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL), deterior del estado funcional con ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) mayor o igual a 2 y la presencia de enfermedad extraganglionar en más de 1 sitio. Se confirió acorde a la presencia o no de estas variables diferentes grupos de riesgo: bajo con 0-1 punto, intermedio bajo 2 puntos, intermedio alto 3 puntos, alto 4-5 puntos. En relación con los grupos de riesgo se evaluó la supervivencia libre de recaída y SG (Tabla 2)<sup>4</sup>.

**Tabla 2. Resultados acordes a los grupos de riesgo definidos por el IPI**

Grupo de riesgo	No. de Factores de riesgo	Distribución de los pacientes	Respuesta completa		Supervivencia		
			Rango (%)	Supervivencia libre de recaída	2 años (%)	5 años (%)	
<b>Indice internacional, todos los pacientes (n=2031)</b>							
<b>Bajo</b>	0 – 1	35	87	79	70	84	73
<b>Intermedio bajo</b>	2	27	67	66	50	66	51
<b>Intermedio alto</b>	3	22	55	59	49	54	43
<b>Alto</b>	4 – 5	16	44	58	40	34	26

\*Abreviaturas: IPI=Índice pronóstico internacional

Pese a su importancia pronóstica y al gran nivel de evidencia estadística de este modelo predictivo de supervivencia, debido al advenimiento del rituximab como parte del tratamiento de estos linfomas y a que en diferentes estudios poblacionales no todos los factores descritos en el IPI han correlacionado de manera independiente con la supervivencia, se han buscado otros factores y en base a ello se han elaborado otros

modelos de predicción para estos pacientes, que incluyen cuenta de linfocitos, monocitos, neutrófilos y plaquetas, niveles de albumina, niveles de interleucinas o reactantes positivos de fase aguda, comorbilidades, índice de masa corporal, peso ideal y talla por mencionar algunos.

### *Inflamación y cáncer*

Se ha identificado un rol importante de los procesos inflamatorios en la génesis de los linfomas<sup>23</sup>. Por ejemplo, en un estudio de la Sociedad Reumatológica de Suiza, 378 pacientes con artritis reumatoide fueron evaluados para definir el riesgo de desarrollar linfomas. Se observó una asociación proporcional en el riesgo acorde a la actividad de la enfermedad en estos pacientes, presentando un riesgo de hasta 61.6 veces (IC 95% 21.0 – 181.0) cuando se encontraron en el décimo decil de actividad de la enfermedad<sup>24</sup>.

La producción de citocinas y células inflamatorias en el microambiente tumoral, promueven el crecimiento tumoral, daño al DNA, angiogénesis, supresión inmune y están asociadas a pobre supervivencia en pacientes con cáncer<sup>25,26</sup> y pacientes con LDCGB<sup>27</sup>.

### *Albumina*

La albúmina es un polipéptido único que consta de 585 aminoácidos con un peso molecular de 69kDa. La concentración de albúmina sérica es de 4-5g/kg de peso y su síntesis ocurre en los polisomas unidos al retículo endotelial de los hepatocitos<sup>28</sup>. El 40-45% de su concentración se encuentra en el espacio intravascular y el otro 60% en el espacio intersticial. Representa el 75-80% de la presión osmótica coloide del plasma. Otra importante función es su capacidad para unir varios ligandos como ácidos grasos libre, calcio, hormonas esteroides, tiroxina, bilirrubina, cobre y triptófano, para poder transportarlos e inclusive que lleven a cabo sus funciones.

Diversos procesos controlan la concentración de albúmina en el plasma, como su concentración absoluta de síntesis, su tasa catabólica fraccional, su distribución entre los compartimentos vascular y extravascular y su pérdida exógena. Su síntesis se ve afectada tanto por la nutrición como por la inflamación. Por ejemplo, se ha observado que cuando se incuban hepatocitos en la presencia de citocinas proinflamatorias, incrementa la síntesis de reactantes de fase aguda positivos: proteína C reactiva<sup>29</sup>, IL-6<sup>30</sup> mientras que disminuye la de proteínas de fase aguda negativas: albúmina<sup>29</sup>.

La reducción en sus niveles séricos se conoce como hipoalbuminemia y esta puede afectar la viscosidad de la sangre y la función de las células endoteliales debido al incremento de las concentraciones de la lisofosfatidilcolina libre, que altera la estructura de los eritrocitos e inhibe la relajación vascular mediada por óxido nítrico. La albúmina sirve como reservorio para el óxido nítrico y por lo tanto la hipoalbuminemia también puede conducir directamente a la reducción de la relajación arteriolar a través de este mecanismo. Los efectos de la inflamación en el endotelio vascular y en la estructura de las lipoproteínas, sugirieron que es principalmente el efecto de la inflamación en los niveles de albúmina la responsable de gran parte de la morbilidad y mortalidad asociados con la hipoalbuminemia<sup>31</sup>.

En pacientes con cáncer el valor pronóstico de la albúmina se ha venido estudiando en los últimos 30 años<sup>30</sup>. Anteriormente se pensaba que las concentraciones bajas en esta población se debían a una reducción en su síntesis o al incremento del escape transcapilar. Sin embargo, al compararse con personas sanas, esto se descartó. Por tanto, se empezaron a buscar otros mecanismos que explicaran la presencia de la hipoalbuminemia en esta población y se estableció que la degradación de la albúmina en el paciente oncológico podría jugar un papel importante<sup>32</sup>. También se ha corroborado una interrelación entre albúmina, masa corporal e inflamación en pacientes con tumores avanzados en donde la respuesta inflamatoria contribuye a la pérdida progresiva de la masa celular y disminuye los niveles de esta proteína, conllevando a la muerte a estos pacientes<sup>33</sup>.

El primer estudio que planteó la hipoalbuminemia como factor pronóstico independiente de supervivencia en pacientes con LDCGB, se realizó por el grupo del Moffitt Cancer Center en 2014; incluyó 124 en quienes los niveles séricos de albúmina ( $\geq 3.7$  vs  $< 3.7$ g/dl), fueron marcador pronóstico en pacientes tratados con R-CHOP, tanto para SG (HR 0.26, IC 95% 0.13 – 0.53,  $p < 0.001$ ) como para SLP (HR 0.32, IC 95% 0.16 – 0.63,  $p < 0.001$ ) en análisis multivariados ajustados a IPI<sup>5</sup>. Otro estudio que corroboró estos hallazgos fue realizado en 2016, por el Dr. Bairey y su grupo de investigadores. El objetivo de este estudio fue identificar el valor pronóstico de laboratorios de rutina para predecir supervivencia. Ellos encontraron en el análisis univariado, que tanto la hemoglobina  $\leq 12$ g/dl, como los niveles de albumina  $\leq 3.5$ g/dl presentaron una asociación pronóstica negativa para SG, sin embargo, de estos dos laboratorios evaluados, solo la albúmina mantuvo esta asociación con significancia estadística en el análisis multivariado en conjunto con el NCC-IPI (National Comprehensive Cancer Network-International Prognostic Index)<sup>6</sup>.

## *Linfocitos*

Los linfocitos son células importantes de la inmunidad los seres humanos. Existe evidencia que sostiene que la respuesta inmune del huésped, mediada por estas células, juega un papel importante en los desenlaces de los pacientes con linfoma<sup>34</sup>.

Se ha propuesto que la linfopenia, es decir los niveles séricos bajos de linfocitos, puede aparecer como consecuencia de la producción de citocinas linfólicas producidas por células tumorales<sup>35</sup> y en los linfomas, puede asociarse a inmunosupresión al diagnóstico que impacta negativamente tanto en supervivencia al diagnóstico como en recaídas<sup>36</sup>.

Estudios iniciales que evaluaron la linfopenia al diagnóstico como un marcador pronóstico para respuesta a la terapia y supervivencia en pacientes con linfoma, fueron realizados en linfoma folicular<sup>37</sup>, posterior se buscó su asociación en pacientes con LDCGB.

En 2007 en un estudio retrospectivo de 223 pacientes coreanos, el Dr. Kim y cols., determinaron que la cuenta absoluta de linfocitos  $\geq 1.0 \times 10^9/L$ , es predictiva para la respuesta a quimioterapia, especialmente con uso de R-CHOP, como un buen marcador predictivo en pacientes con LDCGB<sup>38</sup>. Por lo que concluyen que la inmunocompetencia al momento del diagnóstico es un parámetro importante del pronóstico en estos pacientes. Durante ese mismo año el Dr. Plonquet y cols., en un estudio prospectivo determinaron en 140 pacientes que la disminución en la cuenta absoluta de células NK (natural killer), y no la disminución de la cuenta total de linfocitos, se presentó como un marcador pronóstico negativo para la SLE<sup>39</sup>. Sin embargo, en 2008 el equipo de la Dra. Cox reprodujo los resultados del Dr. Kim en un análisis prospectivo con 101 pacientes en donde una cuenta  $< 0.84 \times 10^9/L$ , mostró reducción de la SG, sugiriendo además con sus hallazgos que la actividad del rituximab se reduce con linfopenia. Además, encontraron que pacientes que presentaban linfopenia, presentaron al menos dos características de pronóstico adverso (v. gr. edad  $\geq 60$  años, DHL  $>$  normal, estadios  $> 2$ , sitios extraganglionares  $\geq 2$  o ECOG  $\geq 2$ )<sup>40</sup>. Otro estudio que confirma estos mismos hallazgos es el del Dr. Oki y su grupo de investigadores<sup>41</sup>.

## *Índice pronóstico nutricional*

Desde 1980, se inició búsqueda de marcadores predictores basados en el estado nutricional de los pacientes con cirugías gastrointestinales al identificarse la malnutrición como factor potencial para el incremento de morbimortalidad en múltiples patologías. El grupo del Dr. Buzby evaluó un modelo predictivo lineal que incluyó los niveles de albúmina,

el pliegue cutáneo del tríceps, la transferrina y una prueba cutánea de reactividad, en donde se observó significativamente mayor incidencia de muerte, complicaciones, sepsis y sepsis mayor al presentar puntajes elevados de este modelo<sup>42</sup>. Parte de las características que incluyó este estudio fue población con cáncer.

Para 1894 el Dr. Onodera y cols., realizaron un estudio prospectivo en 189 pacientes con cáncer gastrointestinal para valorar el riesgo de complicaciones en el postoperatorio y la mortalidad, basados en el estado nutricional. Realizaron un modelo de predicción lineal que le llamaron Índice pronóstico nutricional (PNI por sus siglas en inglés). Este modelo se calculó con los niveles de albumina (gr/dL) multiplicado por 10 al que se sumó el producto de la cuenta total de linfocitos (cel/mm<sup>3</sup>) con una constante de 0.005 ( $PNI = 10 \times \text{albumina} + 0.005 \times \text{linfocitos}$ ). Encontraron que la resección y anastomosis del tracto gastrointestinal fue segura cuando se realizó con un índice superior a 45, peligrosa con un índice entre 45 y 40 y contraindicada con cifras menores de 40; sugirieron además que podría ser útil para el pronóstico de pacientes oncológicos con etapas avanzadas<sup>43</sup>.

Posteriormente se empezó a identificar el poder del PNI como marcador pronóstico en diferentes neoplasias: cáncer hepatocelular<sup>44</sup>, cáncer gástrico<sup>45</sup>, cáncer de células pequeñas<sup>46</sup>, cáncer de mama triple negativo<sup>47</sup> y linfoma de células T/NK extraganglionar tipo nasal<sup>48</sup>. En la literatura, existen al menos 4 estudios que hablan del valor pronóstico del PNI en pacientes con LDCGB.

El primer estudio se reportó en población china en 2016 por el Dr. Zhou y colaboradores, quienes incluyeron 253 pacientes tratados con R-CHOP o CHOP, en donde se compararon 2 poblaciones acorde a niveles bajos o altos de PNI (con punto de corte de 44.67, acorde a realización de curva ROC). En este estudio se encontró que bajos niveles de PNI, se asociaron significativamente a enfermedad agresiva clínicamente y pobre SG (HR 2.34, IC 95% 1.35 – 4.02,  $p=0.002$ ) y SLE (HR 1.59, IC 95% 1.04 – 2.43,  $p=0.031$ ), siendo un factor independiente en el grupo de tratamiento con R-CHOP al compararse con del grupo de niveles altos de PNI. No se observó esta diferencia en la población tratada sólo con CHOP<sup>8</sup>.

Un segundo estudio en 2017, liderado por la Dra. Periša Vlatka en población croata, evaluó este índice. Ellos incluyeron a 103 pacientes que valoraron de manera retrospectiva, tratados con R-CHOP ó R-CHOP-like. Partiendo de una curva ROC, su punto de corte para el PNI fue de 44.55. Se observó de igual manera diferencias significativas en la SG y SLE entre ambos grupos tanto en el análisis univariado como en el multivariado. Además, a

diferencia del estudio previo, se observó significancia estadística en la respuesta a tratamiento con peores respuestas en el grupo de PNI  $\leq 44.55$  tanto en el análisis univariado (HR 18.66, IC 95% 5.75 – 60.51,  $p=0.001$ ) como en el multivariado (HR 4.88, IC 95% 1.07 – 22.10,  $p=0.04$ )<sup>49</sup>.

Este año se publicaron dos estudios retrospectivos, uno en población coreana<sup>7</sup> y otro en población china<sup>50</sup>, que evaluaron este índice pronóstico. El primero, además de evaluar el PNI, incluyó otros parámetros para el estudio de sarcopenia (índice musculo esquelético e índice de masa corporal). Con relación al IPI, PNI y sarcopenia, se realizó un normograma predictivo de supervivencia, clasificando a la población acorde al puntaje obtenido por medio de este normograma en bajo riesgo ( $\leq 24$  puntos), riesgo intermedio-bajo (25-69 puntos), riesgo intermedio-alto (70-124 puntos) y alto riesgo ( $\geq 125$  puntos). Con estos grupos de riesgo realizaron curvas de Kaplan-Meier en donde se estimó la SG en 89.4, 38.8 y 7.0 meses en el bajo, intermedio-bajo, intermedio-bajo y alto riesgo respectivamente ( $p<0.001$ ). Igualmente, al dividir la población en bajo y alto PNI (punto de corte 40), se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones, con peor SG (HR 2.17, IC 95% 1.42 – 3.32,  $p<0.001$ ) y SLP (HR 2.028, IC 95% 1.34 – 3.05,  $p=0.001$ ) para pacientes con PNI  $< 40$  en el análisis univariado y multivariado. De la misma manera se observó más toxicidad relacionada a tratamiento con PNI bajo; los autores sugirieron que podría explicarse por la caquexia presentada en estos pacientes y consideraron que debería reducirse la intensidad de la quimioterapia en este grupo. El segundo estudio evaluó 309 pacientes que recibieron tratamiento con R-CHOP, teniendo un punto de corte para el PNI de 45. Algo añadido en este estudio fue la medición de un perfil de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL17A) además de las características basales de la población. Entre los grupos de PNI, al comparar las diferentes citocinas, únicamente el IFN- $\gamma$  fue el que presentó diferencia estadísticamente significativa, siendo mayor la concentración en pacientes con bajo PNI ( $p=0.043$ ). En el análisis univariado se reportó que el PNI bajo se asoció a peor SG a 3 años (83% vs 62%, HR 0.492, IC 95% 0.27 – 0.87,  $p=0.016$ ), sin embargo al evaluar sólo 114 casos emparejados entre los grupos y determinar el valor pronóstico independiente del PNI ajustado al NCCN-IPI, índice de masa corporal y nivel de hemoglobina, se perdió la diferencia estadística entre los grupos de PNI, presentándose resultados contradictorios con los tres reportes previos comentados.

### **III. Planteamiento del problema**

Con la introducción del rituximab al tratamiento del LDCGB, se ha reportado que la efectividad del IPI para correlacionar los grupos de riesgo con las tasas de supervivencia se ha visto mermada, ante ello se han valorado otros factores que, por ejemplo, evalúen la agresividad del tumor, para desarrollar otros modelos predictivos de supervivencia. Se ha descrito que el perfil de expresión génica, que subdivide a este linfoma por el origen de la célula tumoral, correlaciona de manera eficaz con los desenlaces de esta neoplasia, sin embargo, su costo y alcance en nuestro medio es prácticamente nulo.

El estándar de tratamiento internacional es el esquema R-CHOP. Junto con este esquema, R-DA-EPOCH, ha sido aprobado en primera línea por la NCCN para el tratamiento de esta neoplasia. En relación con las características propias del individuo y a la agresividad del tumor, se llegan a utilizar otros esquemas en segunda línea, sin observarse mayor eficacia de uno sobre otro. Actualmente diversos grupos de investigación trabajan en el desarrollo de nuevos esquemas de quimio-inmunoterapia para el tratamiento de las formas agresivas de esta enfermedad, sin embargo previo al arribo y autorización de estos esquemas, creemos que el detectar características intrínsecas del paciente que sean útiles para predecir supervivencias en las que podamos realizar alguna intervención desde el diagnóstico y que nos lleven a efectuar una terapéutica más personalizada será de gran utilidad para nuestros pacientes.

El PNI ha sido utilizado en pacientes con diferentes tipos de cáncer. A nuestro conocimiento el papel del PNI ha sido evaluado en pocos estudios de pacientes con linfoma difuso de células grandes B, de los cuales, ninguno incluye población mexicana.

Debido a que somos un centro de referencia a nivel nacional que recibe hasta más de 150 pacientes por año con esta neoplasia, siendo el linfoma más frecuente que atendemos, a que la mayor parte de nuestra población son personas con bajo nivel socioeconómico y al deseo de mejorar la atención médica de nuestros pacientes, realizamos este estudio en el que evaluamos la asociación del PNI con la SG de los pacientes con LDCGB.

#### **IV. Justificación**

Puesto que el LDCGB es el subtipo de linfoma atendido con mayor frecuencia en nuestro instituto, a que el retraso en el diagnóstico de esta neoplasia nuestro país es frecuente y a que a su llegada a nuestro instituto cerca de 70% de pacientes cuentan con etapas clínicas avanzadas, creemos que es necesario distinguir otras características al diagnóstico además de los factores ya descritos en el IPI que nos puedan ayudar a desarrollar estrategias que mejoren la tolerancia al tratamiento y que a su vez conlleven a mejorar la supervivencia de pacientes con este tipo de linfoma. Consideramos que en nuestra población el PNI podría ser una herramienta útil que nos ayude a discernir población cuyo estado nutricional podría jugar un papel fundamental en la tolerancia al tratamiento y en sus supervivencias.

## **V. Objetivos**

### **A. General**

- Demostrar la asociación del Índice pronóstico nutricional (PNI) con la supervivencia de pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B, tratados en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido entre 2011-2016.

### **B. Específicos**

- Analizar las características demográficas de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B.
- Calcular mediante el análisis de una curva ROC (receiver operator characteristic) y el índice de Youden el punto de corte óptimo para la predicción de la supervivencia del índice pronóstico nutricional en estos pacientes.
- Evaluar el valor pronóstico del PNI en la SG en el subgrupo de pacientes con involucro extraganglionar a nivel gastrointestinal.
- Contrastar el valor pronóstico de supervivencia global del índice pronóstico nutricional y el índice pronóstico internacional en pacientes con linfoma difuso de células grandes B.

## **VI. Metodología**

### **A. Diseño del estudio**

- Estudio de cohorte, observacional, retrolectivo y longitudinal.

### **B. Población de estudio**

- Pacientes atendidos en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología, con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B durante el periodo de 2011-2016.

### **C. Criterios de inclusión**

- Edad mayor a 18 años.
- Diagnóstico histopatológico confirmado compatible con Linfoma difuso de células grandes B.
- Contar con determinación de albumina sérica y linfocitos al diagnóstico.
- Contar con estudio de imagen tomografía por emisión de positrones (PET-CT) con fluorodeoxiglucosa (FDG) o tomografía computada (TC) de estadificación previo inicio de tratamiento.
- Haber recibido de tratamiento de primera línea R-CHOP o R-DA-EPOCH.

### **D. Criterios de exclusión**

- Haber iniciado tratamiento de quimioterapia de primera línea fuera del instituto.
- No haber concluido tratamiento de quimioterapia de primera línea o no haber tenido valoración de la respuesta a este tratamiento.
- Pacientes con otras patologías hematológicas u otras neoplasias al momento del diagnóstico y tratamiento de LDCGB.
- Diagnóstico de LDCGB secundario a otra neoplasia.
- Presentar al momento del inicio de tratamiento de primera línea algún proceso infeccioso agudo.

### **E. Criterios de eliminación**

- Pacientes con expediente incompleto para recabar información.

## F. Material y métodos

Se realizó una revisión del expediente clínico electrónico de pacientes con LDCGB. Para cada uno de los casos, se capturaron variables sociodemográficas; variables inherentes a las características de los pacientes al momento del diagnóstico: biometría hemática (hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas), deshidrogenasa láctica sérica, albúmina sérica, beta 2 microglobulina sérica, ELISA para VIH, estado funcional por ECOG. Respecto a las características propias la enfermedad se capturó la etapa clínica por Ann-Arbor, la presencia de enfermedad voluminosa, el origen celular acorde al algoritmo de Hans, el involucro extraganglionar contemplando el número de sitios extraganglionares y la presencia o no de involucro gastrointestinal. Con estos datos, los índices pronósticos que se evaluaron fueron el Índice pronóstico internacional (IPI) y el Índice pronóstico nutricional (PNI).

En relación con el tratamiento y las respuestas obtenidas, se capturó el tipo de tratamiento recibido de primera línea, la respuesta obtenida posterior al tratamiento de primera línea, la presencia de recaída o progresión y el sitio de recaída o progresión, si se otorgó tratamiento de segunda línea de tratamiento y la respuesta obtenida con ella. Para el cálculo de la variable de tiempo-persona, se capturó la fecha del diagnóstico por patología y la fecha de muerte o última visita.

Se consideró para el diagnóstico de LDCGB, material proveniente de biopsia escisional de ganglio linfático en la mayoría de los casos, con excepción de aquellos que por topografía requirieron realización de biopsia por trucut, siendo estos por inaccesibilidad al sitio anatómico o por el tipo de localización del linfoma. Para la correcta clasificación del tipo de linfoma, se utilizó inmunohistoquímica basada en el algoritmo de Hans con los siguientes marcadores: CD10, CD20, BCL2, BCL6 y MUM1, en base a ello se determinó el origen celular: centrogerminal y no centrogerminal.

El tratamiento de primera línea, acorde a las recomendaciones internacionales, para el LDCGB es el esquema de quimio-inmunoterapia conocido como R-CHOP con radioterapia de consolidación en los casos de enfermedad voluminosa. En algunos casos por consideración del clínico, debido a las condiciones clínicas del paciente, se podrían utilizar otros tipos de esquemas de quimioterapia, sin embargo, para homogenización de los grupos acorde al tratamiento, se seleccionaron los casos en los que únicamente el esquema de quimioterapia fuera R-CHOP o R-DA-EPOCH.

La respuesta a tratamiento se valoró con estudio de imagen (PET-CT o TC) al final del tratamiento en un lapso de 8 a 12 semanas, acorde al uso o no de radioterapia, de acuerdo con los criterios internacionales de Lugano 2014 (Tabla 1).

La recaída se definió con la presencia de datos clínicos sugestivos de recaída y confirmación de nuevas adenopatías por técnicas de imagen (PET-CT o TC), corroborado con diagnóstico histopatológico en la mayor parte de los casos. Respecto al uso de segunda línea de tratamiento, debido a que no existe un estándar de tratamiento de segunda línea en estos pacientes, sólo se capturó el uso o no de una segunda línea de quimioterapia y nuevamente se capturó la respuesta obtenida posterior a este con los criterios de Lugano 2014 (Tabla 1). De los pacientes que tuvieron respuesta a segunda línea, se capturó la consolidación con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

#### G. Definición y operacionalización de variables

<b>Variables dependientes</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Codificación</b>
Estado actual	Cualitativa dicotómica	Estado de vivo o muerto	Estado de vivo o muerto	0=Vivo 1=Muerto
Supervivencia Global (meses)	Tiempo-persona	Tiempo entre el diagnóstico histopatológico y la última visita o fecha de muerte.	Tiempo en meses	Meses
<b>Variables independientes</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Codificación</b>
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad al diagnóstico.	Años
Género	Cualitativa dicotómica	Condición orgánica masculina o femenina.	Género.	1=Femenino 2=Masculino
Niveles séricos de hemoglobina	Cuantitativa continua	Cantidad medible en suero de hemoglobina.	Cantidad sérica de hemoglobina en g/dl.	g/dl
Niveles séricos de leucocitos	Cuantitativa continua	Cantidad medible en suero de leucocitos.	Cantidad sérica de leucocitos en miles/mm <sup>3</sup> .	miles/mm <sup>3</sup>
Niveles séricos de neutrófilos	Cuantitativa continua	Cantidad medible en suero de linfocitos.	Cantidad sérica de neutrófilos en miles/mm <sup>3</sup> .	miles/mm <sup>3</sup>
Niveles séricos de linfocitos	Cuantitativa continua	Cantidad medible en suero de linfocitos.	Cantidad sérica de linfocitos en miles/mm <sup>3</sup> .	miles/mm <sup>3</sup>
Niveles séricos de monocitos	Cuantitativa continua	Cantidad medible en suero de monocitos.	Cantidad sérica de monocitos en miles/mm <sup>3</sup> .	miles/mm <sup>3</sup>

<b>Variables independientes</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Codificación</b>
Niveles séricos de plaquetas	Cuantitativa continua	Cantidad medible en suero de plaquetas.	Cantidad sérica de plaquetas en miles/mm <sup>3</sup> .	miles/mm <sup>3</sup>
Presencia de deshidrogenasa láctica (DHL) elevada	Cualitativa dicotómica	Cantidad medible en suero de deshidrogenasa láctica UI/L.	Elevación o no de DHL con respecto a valor normal de referencia	0=Normal 1=Alta
Niveles séricos de albumina	Cuantitativa continua	Cantidad medible en suero de albúmina.	Cantidad sérica de albúmina en g/dl.	g/dl
Niveles séricos de beta 2 microglobulina sérica	Cuantitativa continua	Cantidad medible en suero de beta 2 microglobulina.	Cantidad sérica de beta 2 microglobulina	mg/L
Seropositividad para infección por VIH	Cualitativa dicotómica	Individuo que ha entrado en contacto con el virus de VIH y ha producido anticuerpos contra el mismo.	Elisa para VIH positivo, con confirmación por Western blot.	0=Negativo 1=Positivo
Estado funcional (ECOG)	Cualitativa ordinal	Medida de la capacidad funcional del paciente, que se considera puede predecir supervivencia.	Escala de ECOG	0=0 Actividad normal 1=1 Con sintomatología, pero prácticamente ambulatorio 2=2 Necesidad de estar en cama <50% de un día normal 3=3 Necesita estar en cama >50% de un día normal 4=4 Incapaz de moverse fuera de cama
Estadio clínico por Ann-Arbor	Cualitativa ordinal	Identificación de los sitios de involucro del linfoma y clasificación de la extensión de la enfermedad, acorde a la clasificación de Lugano 2014	Etapas definidas acorde a la extensión de la enfermedad: I afección de un área ganglionar o extraganglionar; II afección de dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma; III afección de áreas ganglionares a ambos lados del diafragma; IV involucro extraganglionar no contiguo	1=Etapa clínica I 2=Etapa clínica II 3=Etapa clínica III 4=Etapa clínica IV
Enfermedad voluminosa (>10cm)	Cualitativa dicotómica	Masa tumoral de más de 10 cm de tamaño.	Masa tumoral de más de 10 cm de tamaño.	0=Sin enf. voluminosa 1=Con enf. Voluminosa
Origen celular del linfoma	Cualitativa nominal	Origen de la célula, acorde a la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica que reflejan la expresión génica y el comportamiento del linfoma.	Acorde al algoritmo de Hans: CD10 positivo = Origen centrogerminal. MUM1 positivo = Origen no centrogerminal	0=Centrogerminal 1=No centrogerminal 2=No clasificable

<b>Variables independientes</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Codificación</b>
Número de sitios de enfermedad extraganglionar	Cuantitativa discreta	Número de sitios involucrados de linfoma fuera de los ganglios linfáticos.	Número de sitios involucrados de linfoma fuera de los ganglios linfáticos	Números
Enfermedad extraganglionar: gastrointestinal	Cualitativa nominal	Sitios involucrados (órganos o tejidos) por linfoma fuera de los ganglios linfáticos.	Involucro por linfoma en esófago, estómago, intestino, hígado y/o páncreas documentada por incremento del metabolismo en PET/CT, realce con medio yodado por TC o por biopsia de sitio específico.	0=No 1=Si
Índice pronóstico nutricional	Cuantitativa discreta	Índice desarrollado para evaluar el riesgo de complicaciones postoperatorias después de una cirugía gastrointestinal. Se calcula: $10 \times \text{niveles séricos de albumina (g/dl)} + 0.005 \times \text{la cuenta absoluta de neutrófilos (/mm}^3\text{)}$	Índice basado en un cálculo entre niveles de albumina y linfocitos. Se calculó acorde a la definición conceptual	Números
Índice pronóstico internacional	Cualitativa ordinal	Índice desarrollado en función a la edad, etapa clínica, niveles de DHL, involucro extraganglionar y estado funcional para predecir supervivencia en pacientes con LDCGB	Índice para predecir supervivencia en pacientes con LDCGB en función a edad >60 años, etapa clínica III o IV, niveles de DHL mayores a lo normal, involucro extraganglionar en > 1 sitio y estado funcional con ECOG $\geq$ 2. Cada uno de los rubros otorga 1 punto, en función a su presencia. Se clasifica como: bajo riesgo con 0-1 punto; intermedio-bajo con 2 puntos; intermedio-alto con 3 puntos y alto con 4-5 puntos.	1=Bajo 2=Intermedio bajo 3=Intermedio alto 4=Alto
Tratamiento de primera línea	Cualitativa nominal	Tipo de tratamiento con una combinación de diferentes fármacos, cuyo objetivo es remisión de la enfermedad o reducción del tamaño tumoral.	Tratamiento de quimioterapia recibido de primera línea	1=R-CHOP 2=R-DA-EPOCH

<b>Variables independientes</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Codificación</b>
Respuesta a tratamiento de primera línea	Cualitativa nominal	Tipo de respuesta obtenida con el uso de quimioterapia de primera línea de acuerdo con criterios de Lugano 2014. Medida por PET-CT o TC.	Respuesta con el uso de quimioterapia de primera línea	0=Respuesta completa 1=Respuesta parcial 2=Progresión 3=Enfermedad estable
Recaída	Cualitativa nominal	Presencia de actividad tumoral posterior a haber recibido tratamiento y haber alcanzado remisión de la enfermedad	Presencia de actividad del linfoma posterior a haber presentado respuesta completa al tratamiento de primera línea, valorada clínicamente y/o con técnicas de imagen (TC o PET-CT)	0=No 1=Si 2=No valorada
Sitio de recaída	Cualitativa nominal	Sitio de actividad tumoral, posterior a haber recibido tratamiento y haber alcanzado remisión de la enfermedad	Actividad del linfoma a nivel ganglionar y/o extraganglionar	0=Ganglionar 1=Extraganglionar 2=Ambos
Tratamiento de 2 línea	Cualitativa dicotómica	Tipo de tratamiento con una combinación de diferentes fármacos, cuyo objetivo es remisión de la enfermedad o reducción del tamaño tumoral, posterior a la utilización de una primera línea y haber presentado recaída, progresión y/o falla terapéutica	Haber recibido tratamiento de quimioterapia de segunda línea	0=Si 1=No
Respuesta a tratamiento de 2 línea	Cualitativa nominal	Tipo de respuesta obtenida con el uso de quimioterapia de segunda línea de acuerdo con criterios de Lugano 2014. Medida por PET-CT o TC.	Respuesta con el uso de quimioterapia de primera línea	0=Respuesta completa 1=Respuesta parcial 2=Progresión 3=Enfermedad estable 4=No valorada
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Cualitativa nominal	Tipo de tratamiento de consolidación, con dosis altas de quimioterapia y uso de células progenitoras hematopoyéticas autólogas.	Utilización de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, como consolidación en segunda línea de tratamiento.	0=Si 1=No

<b>Variables independientes</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Codificación</b>
Causa de muerte	Cualitativa nominal	Causa de la imposibilidad orgánica de mantenerse con vida.	Causa de defunción, debido a enfermedad definida como progresión o persistencia, otro como causas diferentes a las no estipuladas, desconocido como causa no definida debido a que no se reportó de manera clara en el expediente, toxicidad a quimioterapia como procesos infecciosos posterior a la aplicación del tratamiento o neuropatía, neoplasia secundaria como desarrollo de un segundo tipo de neoplasia de origen o no hematológico, cardiotoxicidad como falla cardíaca.	1=Enfermedad 2=Otro 3=Desconocido 4=Toxicidad a quimioterapia 5=Neoplasia secundaria 6=Cardiotoxicidad
Necesidad de suspender tratamiento de quimioterapia por toxicidad relacionada	Cualitativa dicotómica	Suspensión de tratamiento de quimioterapia por efectos secundarios del esquema.	Suspensión del tratamiento de quimioterapia debido a fragilidad del individuo para tolerar más tratamiento, edad avanzada, neuropatía o por múltiples infecciones durante nadir de quimioterapia.	0=No 1=Si

#### H. Consideraciones éticas

La realización de este estudio no se contravino a la “Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial” de 1964, que establece los principios éticos para las investigaciones médicas en los seres humanos. Esta investigación de acuerdo con la “Ley General de Salud” de México y con su “reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud”, en su Título 2ª, Capítulo 1ª, Artículo 17, Fracción II, se consideró como “investigación de riesgo menor a mínimo”, ya que se revisaron datos del expediente clínico, sin poner en riesgo la salud de los pacientes, por lo que con ello se omitió el uso de consentimiento informado.

## VII. Análisis estadístico

Mediante el análisis de una curva ROC (Receiver operator characteristic) se calculó el valor del punto de corte óptimo para la predicción de la supervivencia del PNI en estos pacientes. El valor con el Índice de Youden máximo (Índice de Youden = sensibilidad + especificidad – 1) se consideró como el punto de corte óptimo. En relación con este punto dividió la cohorte en dos muestras independientes.

Por medio de la prueba de Kolmogórov-Smirnov, se valoró la distribución de las variables cuantitativas para determinar la normalidad de estas y se analizaron por medidas de resumen (medidas de tendencia central con media y mediana y medias de dispersión con desviación estándar y rango respectivamente, acorde a su distribución). Las variables categóricas se listaron en tablas de frecuencias.

Para comparar los grupos de PNI y determinar las diferencias entre las variables categóricas se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado o Fisher y para las diferencias entre las variables cuantitativas las pruebas *U* de Mann-Whitney o *t* de Student acorde a su distribución. Se utilizó el coeficiente de correlación de Phi, para determinar la asociación entre las variables nominales. Se realizó un análisis bivariado por medio de regresión logística binaria, para identificar las variables asociadas a mortalidad.

Para el análisis de supervivencia se construyeron curvas por el método de Kaplan-Meier y sus diferencias se compararon con la prueba de Log-rank; para ello, la SG se definió como el tiempo entre el diagnóstico histopatológico y la fecha de muerte por cualquier causa o la última visita.

Por medio del modelo de regresión de riesgos proporcionales de COX, se realizó un modelo multivariado para relacionar factores de riesgo relacionados con SG.

Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0.05$ .

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete de software SPSS, versión 23.0 para Windows.

## VIII. Resultados

### Características generales de los pacientes

El universo de estudio fueron 676 pacientes, de los cuales se descartaron 327 casos por criterios de exclusión y eliminación. Para el análisis se incluyeron un total de 349 pacientes.

Se realizó el análisis de una curva ROC (Figura 1) y junto con el valor con el Índice de Youden máximo se consideró como el punto de corte óptimo para el PNI un valor de 45.5 (sensibilidad del 60% y especificidad del 65%, AUC 0.625, IC 95% 0.559 – 0.691,  $p < 0.0001$ ). En relación con este punto dividió la cohorte en dos muestras independientes: el primer grupo con  $PNI < 45$  y el segundo grupo con  $PNI \geq 45$ .

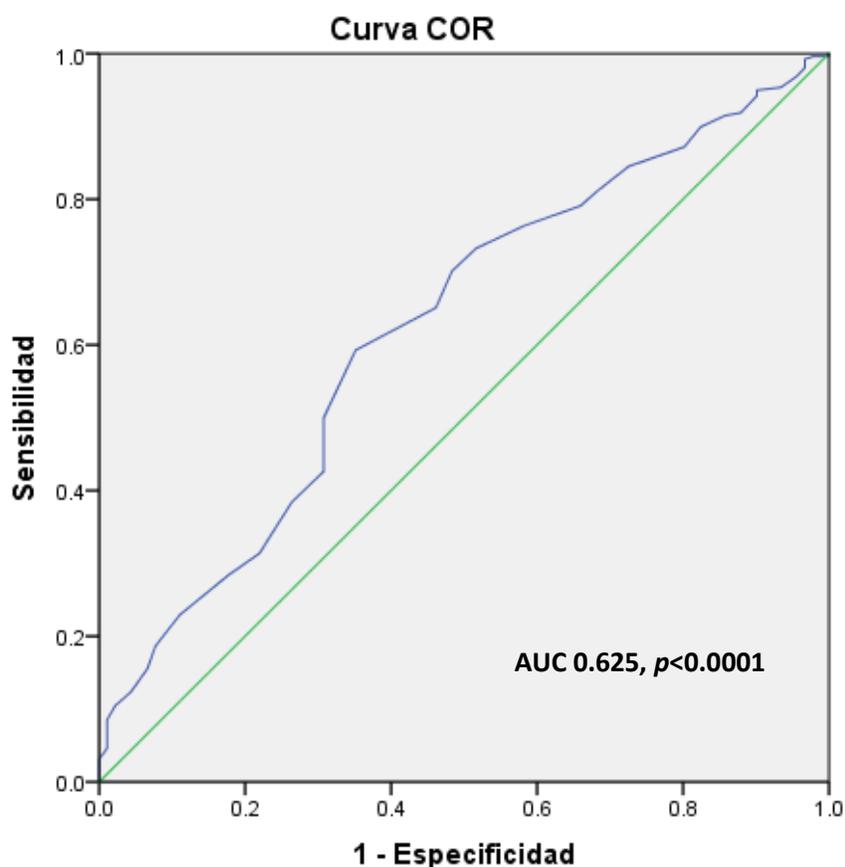


Figura 1. Análisis de curva ROC para el PNI

De los 349 pacientes la media de edad al momento del diagnóstico fue de  $56 \pm 14.3$ , siendo 145 (41%) pacientes mayores de 60 años. La relación mujer hombre fue de 1.2:1. La mediana al diagnóstico de hemoglobina fue de 13.9 g/dl (4.5-18.4), de leucocitos 7.3 miles/mm<sup>3</sup> (2.6-18.4), de linfocitos de 1.5 miles/mm<sup>3</sup> (0.2-4.7), de plaquetas 295 miles/mm<sup>3</sup> (60-975) y de beta 2 microglobulina de 2.4mg/L (1.0-11.8). La media de los neutrófilos fue de  $5.1 \pm 2.2$  miles/mm<sup>3</sup> y de monocitos de  $0.5 \pm 0.2$  miles/mm<sup>3</sup>.

En 193 pacientes se encontró la DHL elevada (56%) y en 120 (34%) se encontró un nivel de albúmina < 3.6g/L. Se consideró este nivel de albúmina, debido a que fue el mejor punto de corte determinado al realizar un análisis de curva ROC (AUC 0.620, IC 95% 0.555 – 0.684,  $p < 0.001$ ). Dieciocho pacientes (5%) presentaban coinfección con VIH. Los pacientes que presentaron ECOG  $\geq 2$  fueron 71 (20%) y 232 (66%) tenían etapas clínicas avanzadas (Ann-Arbor III y IV). Se presentó enfermedad voluminosa (> 10cm) en 169 (48%) pacientes. Respecto al origen celular en 184 (53%) pacientes el linfoma era de origen centrogerminal, en 118 (34%) no centrogerminal y no fue clasificable en 117 (33%) pacientes.

Con relación al involucro extraganglionar, 233 (67%) pacientes presentaron involucro extraganglionar a cualquier nivel y de estos 101 (29%) tenían afección a nivel gastrointestinal. Cuarenta y cuatro (13%) pacientes presentaron enfermedad primaria extraganglionar y 117 (33%) pacientes tuvieron involucro en dos o más sitios extraganglionares. Los pacientes con PNI menor a 45 fueron 139 (60%). En relación con el puntaje de PNI la cohorte se dividió en dos grupos.

Las características de los pacientes incluyendo edad, genero, parámetros de la biometría hemática, niveles séricos de beta 2 microglobulina, niveles séricos elevados de DHL, niveles séricos bajos de albúmina, coinfección con VIH, ECOG  $\geq 2$ , etapa clínica avanzada, enfermedad voluminosa, origen celular, involucro extraganglionar e índice pronóstico internacional, entre ambos grupos se muestran en la tabla 3.

Se encontraron diferencias en la proporción de pacientes con niveles séricos de albúmina < 3.6g/dl, entre los grupos de PNI ( $\chi^2 (1) = 152.854$ ,  $p = 0.0001$ ), con una proporción mayor entre los pacientes con PNI <45 (73%) en comparación con los de PNI  $\geq 45$  (9%). También la determinación de linfocitos fue diferente ( $z = -11.551$ ,  $p = 0.0001$ ) entre los grupos de PNI.

**Tabla 3. Características de la población por grupos de PNI**

Características	PNI <45 (n=139)	PNI ≥ 45 (n=210)	P
<b>Edad</b>	<b>58 ± 14.3</b>	<b>56 ± 14.3</b>	<b>0.183</b>
<b>Genero</b>			
Mujer	81 (58)	110 (52)	0.331
<b>Laboratorios</b>			
Hemoglobina (g/dl)	12.7 (4.5-17.2)	14.6 (8.7-18.4)	0.0001
Leucocitos (miles/mm <sup>3</sup> )	6.9 (2.6-18.4)	7.6 (2.8-15.9)	0.004
Neutrófilos (miles/mm <sup>3</sup> )	5.3 ± 2.6	4.9 ± 1.8	0.055
Linfocitos (miles/mm <sup>3</sup> )	1.1 (0.2-3.2)	1.9 (0.4-4.7)	0.0001
Monocitos (/milesmm <sup>3</sup> )	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.2	0.832
Plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )	341 (60-975)	288 (72-878)	0.094
B2 microglobulina (mg/L)	2.7 (1.6-4.1)	2.1 (1.0-11.8)	0.0001
<b>DHL elevada</b>	96 (70)	97 (46)	0.0001
<b>Albúmina &lt; 3.6 g/L</b>	102 (73)	18 (9)	0.0001
<b>Coinfección con VIH</b>	8 (6)	10 (5)	0.870
<b>ECOG ≥2</b>	43 (31)	28 (13)	0.0001
<b>Etapa clínica avanzada (III, IV)</b>	105 (75)	127 (60)	0.005
<b>Enfermedad voluminosa (&gt;10cm)</b>	77 (55)	92 (44)	0.044
<b>Origen celular</b>			
Centrogerminal	71 (51)	113 (54)	0.270
No centrogerminal	53 (38)	65 (31)	
No clasificable	15 (11)	32 (15)	
<b>Involucro extraganglionar</b>			
Presente en cualquier sitio	105 (75)	128 (61)	0.007
Presente a nivel GI	56 (40)	45 (21)	0.0001
Primario extraganglionar	17 (12)	27 (13)	0.994
Sitios extraganglionares ≥ 2	54 (39)	63 (30)	0.110
<b>Índice pronóstico</b>			
Bajo	29 (21)	76 (36)	0.0001
Intermedio-bajo	35 (25)	69 (33)	
Intermedio-alto	36 (26)	46 (22)	
Alto	39 (28)	19 (9)	

\*Los resultados se presentan como media ± DE; mediana (valor min-valor máx) y frecuencia (%). Abreviaturas: PNI=Índice pronóstico nutricional, DHL=Deshidrogenasa láctica, VIH=Virus de inmunodeficiencia humana, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, GI=Gastrointestinal

La determinación del IPI fue diferente ( $z = -4.7$ ,  $p = 0.0001$ ) entre los grupos de PNI. En la evaluación individual de cada una de las variables que componen el IPI, no se encontraron diferencias en la proporción de pacientes mayores de 60 años ( $\chi^2 (1) = 1.110$ ,  $p = 0.292$ ) ni en aquellos con más de un sitio de involucro extraganglionar ( $\chi^2 (1) = 2.555$ ,  $p = 0.110$ ) entre los grupos. En aquellas en las que individualmente se encontraron diferencias proporcionales entre los grupos fueron los niveles séricos elevados de DHL ( $\chi^2 (1) = 19.724$ ,  $p = 0.0001$ ), el ECOG  $\geq 2$  ( $\chi^2 (1) = 14.923$ ,  $p = 0.0001$ ) y las etapas clínicas avanzadas ( $\chi^2 (1) = 7.853$ ,  $p = 0.005$ ) con mayores proporciones en el grupo de PNI  $< 45$  (72%, 31% y 75% respectivamente) que en el grupo de PNI  $\geq 45$  (47%, 13% y 60% respectivamente).

Respecto a otros parámetros, los pacientes del grupo de PNI  $< 45$  tuvieron mayor frecuencia de enfermedad voluminosa ( $\chi^2 (1) = 4.044$ ,  $p = 0.044$ ), involucro extraganglionar a cualquier nivel ( $\chi^2 (1) = 7.376$ ,  $p = 0.007$ ), involucro extraganglionar a nivel gastrointestinal ( $\chi^2 (1) = 13.563$ ,  $p = 0.0001$ ) y recaídas ( $\chi^2 (2) = 8.757$ ,  $p = 0.013$ ) que los pacientes con PNI  $\geq 45$  (55 vs 44%, 75 vs 61%, 40 vs 21% y 38% vs 24% respectivamente).

## Respuestas a tratamiento y mortalidad

### *Primera línea*

De los 349 pacientes evaluados, 98% utilizaron tratamiento de primera línea R-CHOP y 2% R-DA-EPOCH. Doscientos quince (62%) requirieron radioterapia de consolidación por enfermedad voluminosa o por la presencia de respuesta parcial al término del tratamiento. Respecto a las respuestas 278 pacientes obtuvieron respuesta completa, 18 respuesta parcial, 52 progresaron y 1 presentó enfermedad estable. Se lograron respuestas globales en 85% de los pacientes.

Del total de la población 103 pacientes (30%) tuvieron recaída de la enfermedad, siendo más frecuente la recaída exclusivamente a nivel ganglionar, seguida por la recaída a nivel ganglionar con involucro extraganglionar y en tercer lugar la de involucro exclusivamente extraganglionar con 38, 35 y 30 casos respectivamente (correspondiendo a 11%, 10% y 9% del total de la población).

### *Segunda línea*

Noventa y tres pacientes de los que recayeron (90%) recibieron tratamiento de segunda línea, de los cuales sólo el 36% obtuvieron respuestas globales (27 pacientes tuvieron respuesta completa y 7 respuesta parcial). El 46.2% de la población que recayó, es decir, 43 pacientes progresaron y a 16 pacientes no se les pudo valorar la respuesta a la segunda línea de tratamiento (17%). De los que obtuvieron respuesta completa en segunda línea, sólo 12 pacientes se trasplantaron (12% del total de la población que presentó recaída).

Las respuestas obtenidas en primera y segunda línea acorde a los grupos de PNI, se muestran en la tabla 4.

No se encontraron diferencias en la proporción de pacientes que utilizaron R-CHOP o R-DA-EPOCH como primera línea de tratamiento, (LSD,  $p = 0.707$ ), tampoco en las respuestas globales obtenidas en primera línea ( $\chi^2 (1) = 3.792$ ,  $p = 0.052$ ) ni en las respuestas en segunda línea ( $\chi^2 (3) = 0.453$ ,  $p = 0.929$ ), ni en los sitios de recaída ( $\chi^2 (2) = 0.170$ ,  $p = 0.919$ ) ni entre aquellos con segundas respuestas completas que recibieron de consolidación trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas ( $\chi^2 (1) = 0.040$ ,  $p = 0.842$ ) entre los grupos de PNI. En los factores en los que se encontraron diferencias en las proporciones, fueron en las recaídas posterior a primera línea de tratamiento ( $\chi^2 (2) = 8.757$ ,  $p = 0.013$ ) y en la cantidad de pacientes que recibieron

tratamiento de segunda línea (LSD  $p = 0.048$ ) con una proporción mayor entre los pacientes con PNI <45.

Entre los grupos de PNI existió diferencia entre los pacientes que tuvieron que suspender el tratamiento de quimioterapia debido a toxicidad asociada con 5% en el grupo de PNI <45 en comparación con el 17% del grupo de PNI  $\geq 45$  ( $\chi^2 (1) = 4.962, p = 0.026$ ).

**Tabla 4. Respuestas a tratamiento por grupos de PNI**

Características	PNI <45 (n=139)	PNI $\geq 45$ (n=210)	P
<b>Tratamiento 1 línea</b>			
R-CHOP	137 (99)	205 (98)	0.707
R-DA-EPOCH	2 (1)	5 (2)	
<b>Respuesta global en 1L</b>			
Respuesta Completa	100 (72)	178 (85)	0.052
Respuesta Parcial	11 (19)	7 (3)	
<b>Recaída</b>	53 (39)	50 (24)	0.013
<b>Sitio de recaída</b>			
Ganglionar	19 (14)	19 (9)	0.919
Extraganglionar	15 (11)	15 (7)	
Ganglionar y extraganglionar	19 (14)	16 (8)	
<b>Recibió 2 línea de tratamiento</b>	51 (37)	42 (20)	0.048
<b>Respuesta a 2L tratamiento</b>			
Respuesta Global (RC+RP)	18 (13)	16 (8)	0.929
Progresión(P)	25 (18)	18 (9)	
<b>TAuCPH en 2 RC</b>	7 (5)	5 (2)	0.842
<b>Suspensión de tx posterior a 1RC por toxicidad</b>	24 (5)	11 (17)	0.026
<b>Mortalidad</b>	49 (35)	42 (20)	0.002
<b>Causa de mortalidad</b>			
Enfermedad	23 (47)	29 (69)	0.052
Toxicidad relacionada a tx	12 (24)	3 (7)	
Neoplasia secundaria	4 (8)	3 (7)	
Cardiopatía	1 (2)	0 (0)	
Desconocido	3 (6)	6 (15)	
Otro	6 (12)	1 (2)	

\*Los resultados se presentan como frecuencia (%). Abreviaturas: PNI=índice pronóstico nutricional, R-CHOP=Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona, R-DA-EPOCH=Rituximab, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina, 1L=Primera línea, 2L=Segunda línea, RC=Respuesta completa, RP=Respuesta parcial, TAuCPH=Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, tx=Tratamiento.

## Mortalidad

De los 349 pacientes evaluados, 35% fallecieron en el grupo de PNI < 45 y 20% del grupo de PNI ≥ 45.

Respecto a las causas de mortalidad, en el grupo de PNI <45 las tres causas más frecuentes fueron: por enfermedad (47%), por toxicidad relacionada a tratamiento (24%) y por otras causas (12%) del total de la población que falleció dentro de ese grupo de pacientes. En el grupo de PNI ≥ 45 las tres causas más frecuentes fueron: enfermedad (69%), desconocidas (15%) y toxicidad relacionada a tratamiento (7%) o neoplasias secundarias, (7%) del total de la población que falleció en este grupo de pacientes.

En un análisis bivariado, los factores con significancia estadística ( $p < 0.05$ ) asociados a mortalidad fueron: PNI <45, edad >60 años, DHL elevada, etapas clínicas avanzadas, IPI intermedio-alto y alto, hemoglobina < 10.45g/dl, albúmina sérica <3.6g/dl, enfermedad voluminosa e involucro extraganglionar a nivel gastrointestinal. (Tabla 5)

**Tabla 5. Análisis bivariado de los factores pronósticos asociados a mortalidad en los pacientes con LDCGB.**

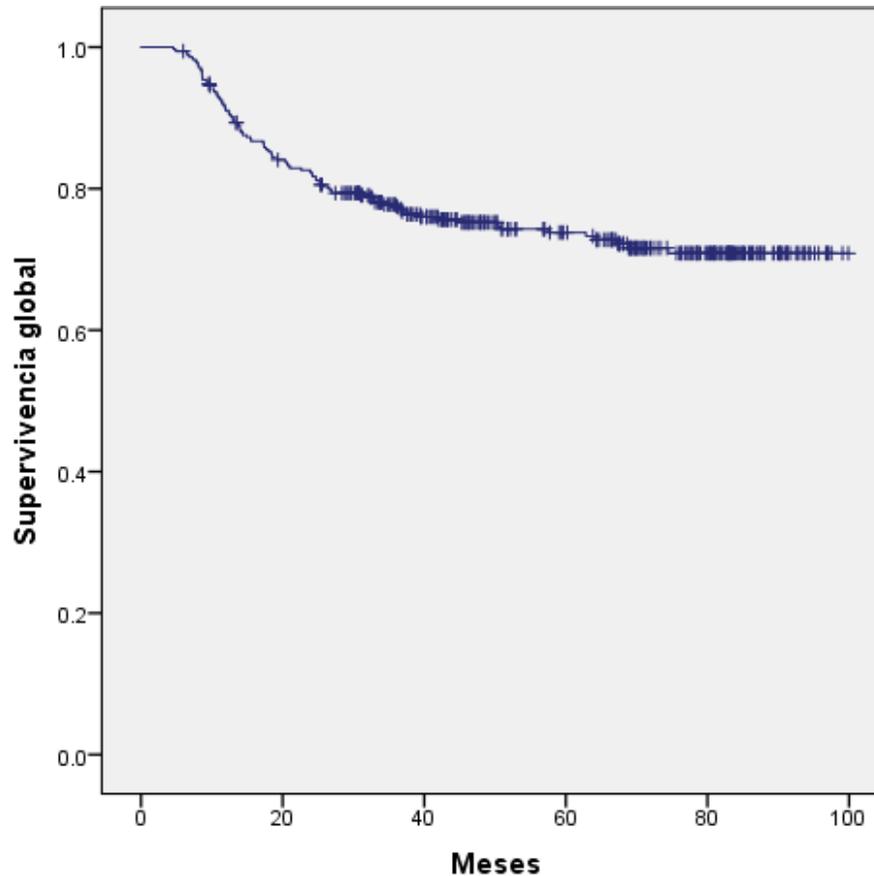
Factor	Análisis Bivariado		
	RR	IC 95%	<i>p</i>
<b>PNI &lt; 45</b>	1.76	1.24 – 2.50	0.001
<b>Edad &gt;60 años</b>	1.50	1.06 – 2.14	0.023
<b>DHL elevada</b>	1.57	1.06 – 2.32	0.020
<b>ECOG ≥2</b>	1.40	0.95 – 2.06	0.097
<b>EC III, IV</b>	1.79	1.15 – 2.79	0.007
<b>&gt;1 sitio EG</b>	1.24	0.86 – 1.77	0.246
<b>IPI IA-A</b>	1.53	1.07 – 2.17	0.018
<b>Mujer</b>	1.01	0.71 – 1.44	0.961
<b>Hb &lt;10.45g/dl</b>	2.10	1.43 – 3.07	0.001
<b>Albúmina &lt;3.6g/dl</b>	1.64	1.15 – 2.32	0.006
<b>Infección VIH</b>	1.30	0.66 – 2.56	0.471
<b>Enf. Voluminosa</b>	1.79	1.23 – 2.58	0.002
<b>Primario EG</b>	0.95	0.55 – 1.64	0.862
<b>Involucro GI</b>	1.61	1.13 – 2.28	0.009
<b>Origen NCG</b>	1.35	0.93 – 1.94	0.114

\*Abreviaturas: LDCGB=Linfoma difuso de células grandes B, RR=Riesgo relativo, IC 95%=Intervalo de confianza del 95%, PNI=Índice pronóstico internacional, DHL=Deshidrogenasa láctica, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. EC=Etapa clínica, EG=Extraganglionar, IPI=Índice pronóstico internacional, IA=Intermedio-alto, A=Alto, Hb=Hemoglobina, VIH=Virus de inmunodeficiencia humana, Enf.=Enfermedad, GI=Gastrointestinal, NCG=No centrogerminal

## Supervivencia Global

*En toda la cohorte*

La mediana de seguimiento fue de 47.23 meses (rango 4.5-99.9 meses). A 5 años de seguimiento la SG fue de 73.7% (Figura 2). Se observó una media de 78.07 meses, sin lograr alcanzarse la mediana.



**Figura 2. Supervivencia global en toda la cohorte**

De los factores evaluados por medio del método de Kaplan Meier para relacionarlos con la SG, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de supervivencia para: edad ( $\chi^2 (1) = 5.862, p = 0.015$ ), con mayor tiempo de supervivencia en los pacientes menores de 60 años (81.87 vs 70.92 meses); hemoglobina ( $\chi^2 (1) = 13.415, p = 0.0001$ ) con supervivencia de 80.47 meses con niveles mayores a 10.45g/dl contra

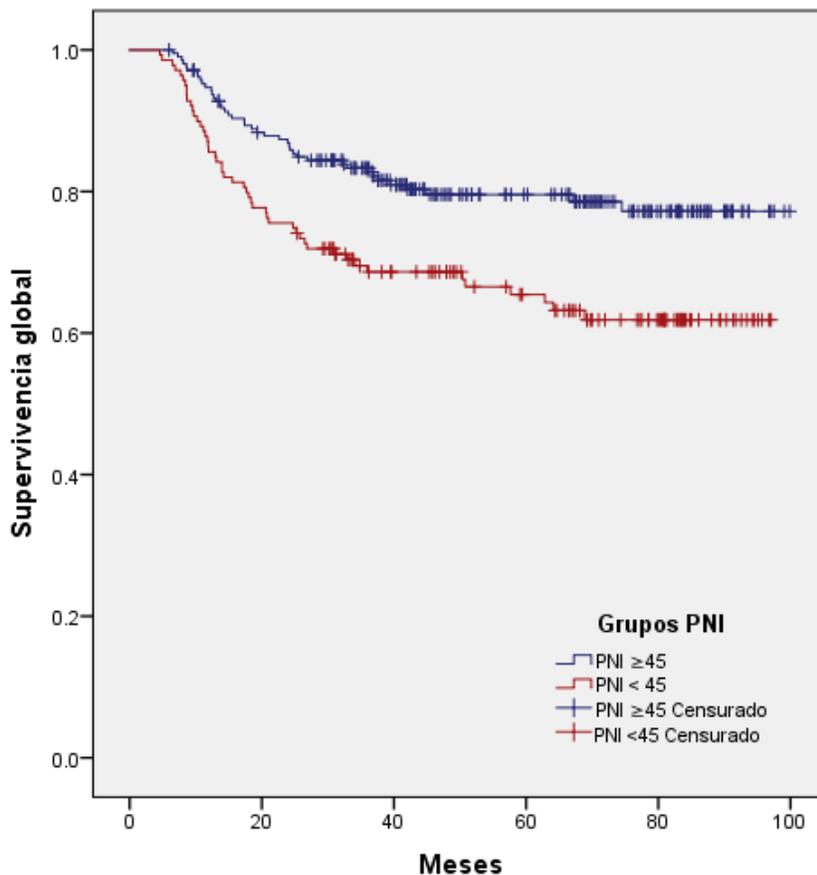
57.52 meses con hemoglobina  $\leq 10.45$ g/dl; niveles séricos de DHL ( $\chi^2 (1) = 5.295$ ,  $p = 0.021$ ) con mayor supervivencia en los que tenían niveles normales (83.01 vs 74.25 meses); albúmina sérica ( $\chi^2 (1) = 7.355$ ,  $p = 0.007$ ) con mayor supervivencia en aquellos que presentaron niveles séricos mayores a 3.6g/dl (81.97 vs 68.41 meses); PNI ( $\chi^2 (1) = 9.393$ ,  $p = 0.002$ ) con mayor tiempo de supervivencia en los pacientes con PNI  $\geq 45$  (83.04 vs 69.11 meses), ECOG ( $\chi^2 (1) = 3.893$ ,  $p = 0.048$ ) con disminución en el tiempo de supervivencia en aquellos con puntaje igual o mayor a 2 (69.70 vs 80.01 meses); enfermedad voluminosa ( $\chi^2 (1) = 11.544$ ,  $p = 0.001$ ) con disminución en la supervivencia en aquellos que la presentaban (70.47 vs 84.66 meses); etapas clínicas ( $\chi^2 (1) = 8.230$ ,  $p = 0.004$ ) con mayor tiempo de supervivencia en aquellos con etapas clínicas tempranas (86.37 vs 75.07 meses), involucro extranodal a nivel gastrointestinal ( $\chi^2 (1) = 7.407$ ,  $p = 0.006$ ) con menor tiempo de supervivencia en aquellos que lo presentaban (67.36 vs 81.42 meses) y puntaje de IPI ( $\chi^2 (3) = 13.532$ ,  $p = 0.004$ ) con supervivencias de 87.71 meses con IPI bajo, 76.05 meses con IPI intermedio-bajo, 72.88 meses con IPI intermedio-alto y 61.99 meses con IPI alto. Pese a la diferencia observada en el puntaje de IPI, no se observaron diferencias en el tiempo de supervivencia en relación con el número de sitios extraganglionares ( $\chi^2 (1) = 1.418$ ,  $p = 0.234$ ) entre el involucro de más de un sitio extraganglionar contra uno o ninguno (74.73 vs 79.15 meses). Otros factores que tampoco presentaron diferencias en relación con el tiempo de supervivencia fueron: género ( $\chi^2 (1) = 0.004$ ,  $p = 0.950$ ), coinfección con VIH ( $\chi^2 (1) = 0.928$ ,  $p = 0.335$ ), involucro primario extraganglionar ( $\chi^2 (1) = 0.112$ ,  $p = 0.738$ ) y origen celular ( $\chi^2 (2) = 3.221$ ,  $p = 0.200$ ).

Con relación a las intervenciones de tratamiento, no existió diferencia en las medias de supervivencia con relación al tipo de tratamiento de primera línea (R-CHOP vs R-DA-EPOCH) ( $\chi^2 (1) = 0.266$ ,  $p = 0.606$ ) ni tampoco con el hecho de haber recibido o no una segunda línea ( $\chi^2 (1) = 2.345$ ,  $p = 0.126$ ). Existieron diferencias estadísticamente significativas en las respuestas a primera línea ( $\chi^2 (3) = 366.094$ ,  $p = 0.0001$ ) con una media de 89.62 meses de supervivencia para los que tuvieron respuestas completas, una mediana de 62.83 meses para los de respuestas parciales, de 12.36 meses para los que progresión y 6.46 meses para aquellos con enfermedad estable. También aquellos con recaída tuvieron diferencias en la supervivencia ( $\chi^2 (1) = 195.751$ ,  $p = 0.0001$ ), en contra de aquellos que la presentaron, sin embargo, no existieron diferencias cuando se compararon los sitios de recaída ( $\chi^2 (2) = 5.654$ ,  $p = 0.059$ ) con medianas de supervivencia de 24.66 meses en quienes presentaron recaídas ganglionares, 14.93 meses en extraganglionares y 25.73

meses en quienes tuvieron ambas localizaciones. En relación con las respuestas al uso de segunda línea de tratamiento, existieron diferencias en los tiempos de supervivencia ( $\chi^2 (3) = 49.85$ ,  $p = 0.0001$ ), con una media de 82.27 meses en aquellos que presentaron respuesta completa y medianas de 39.40 meses en aquellos con respuesta parcial y 14.23 meses en aquellos que progresaron. De estos pacientes en segunda respuesta completa, los que se consolidaron con TAUCPH tuvieron mayor supervivencia contra los que no se trasplantaron ( $\chi^2 (1) = 5.845$ ,  $p = 0.016$ ) con una media de 69.23 meses para los que si se trasplantaron y una mediana de 18.46 meses para los que no lo hicieron.

*En los grupos de PNI*

Al tiempo del análisis 168 (80%) y 90 (65%) pacientes seguían vivos en los grupos de PNI  $\geq 45$  y PNI  $< 45$  respectivamente. Se estimó la media de SG de 83.04 y 69.11 meses ( $\chi^2 (1) = 9.393$ ,  $p = 0.002$ ) en cada uno de estos grupos (PNI  $\geq 45$  y PNI  $< 45$ ) siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Figura 3.



**Figura 3. Supervivencia global en los grupos de PNI**

De los factores evaluados por medio del método de Kaplan Meier, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de PNI < 45 en las medias de supervivencia para: edad ( $\chi^2 (1) = 6.476, p = 0.011$ ), con mayor tiempo de supervivencia en los pacientes menores de 60 años (75.78 vs 59.86 meses); hemoglobina ( $\chi^2 (1) = 6.097, p = 0.014$ ) con supervivencia de 72.92 meses con niveles mayores a 10.45g/dl contra 53.78 meses con hemoglobina  $\leq 10.45$ g/dl; involucro extranodal a nivel gastrointestinal ( $\chi^2 (1) = 6.636, p = 0.010$ ) con menor tiempo de supervivencia en aquellos que lo presentaban (58.75 vs 75.76 meses) y puntajes de IPI altos ( $\chi^2 (1) = 4.994, p = 0.025$ ) con supervivencias de 62.29 meses contra 76.77 meses con IPI bajos. El resto de los factores evaluados en la supervivencia global para toda la cohorte se valoraron también, sin embargo, no mostraron significancias estadísticas.

En el grupo de PNI  $\geq 45$ , los factores que mostraron significancia estadística con menores medias de supervivencia fueron: coinfección con VIH ( $\chi^2 (1) = 4.362, p = 0.037$ ) con 60.26 meses contra 84.02 meses en quienes no la tenían; enfermedad voluminosa ( $\chi^2 (1) = 7.382, p = 0.007$ ) con 75.14 meses contra 88.75 meses en quienes no la presentaban y etapas clínicas avanzadas ( $\chi^2 (1) = 4.274, p = 0.039$ ) con 77 meses contra 89 meses en quienes tenían etapas tempranas. De igual manera el resto de los factores se evaluaron sin mostrar significancias estadísticas.

#### *Análisis multivariado*

A través del modelo de regresión de riesgos proporcionales de COX, se realizaron dos modelos multivariados para predicción de supervivencia.

El primero se realizó con las características que evalúa el IPI: edad, DHL, ECOG, Etapa clínica y sitios extraganglionares (Tabla 6).

**Tabla 6. Modelo de regresión de COX para SG con características que evalúa el IPI**

Características	B	SE	Wald	gl	p	Exp (B)	IC 95% para Exp (B)	
						ó RM	Inferior	Superior
Edad (>60 años)	0.559	0.215	6.789	1	0.009	1.750	1.149	2.665
DHL (elevada)	0.363	0.235	2.387	1	0.122	1.437	0.907	2.278
ECOG ( $\geq 2$ )	0.331	0.248	1.779	1	0.182	1.392	0.856	2.265
Etapa clínica (avanzada)	0.624	0.286	4.780	1	0.029	1.867	1.067	3.268
Sitios EG (>1)	0.037	0.238	0.024	1	0.877	0.964	0.604	1.537

\*Abreviaturas: DHL=Deshidrogenasa láctica, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, EG=Extraganglionar, SE=Error estándar, gl=Grados de libertad, RM=Razón de momios, IC=Intervalo de confianza.

El segundo se realizó con el PNI, edad y etapa clínica (variables significativas en el primer modelo) y el involucro extraganglionar a nivel gastrointestinal (significativa por el modelo de Kaplan-Meier en el grupo de PNI bajo), el cual se muestra en la tabla 7.

**Tabla 7. Modelo de regresión de COX para supervivencia global con características significativas del IPI y PNI bajo**

Características	B	SE	Wald	gl	p	Exp (B)	IC 95% para Exp (B)	
						ó RM	Inferior	Superior
Edad (>60 años)	0.506	0.211	5.732	1	0.017	1.658	1.096	2.509
PNI (<45)	0.458	0.215	4.527	1	0.033	1.581	1.037	2.411
Etapa clínica (avanzada)	0.608	0.256	5.647	1	0.017	1.836	1.112	3.030
Involucro EG GI	0.501	0.218	5.227	1	0.022	1.651	1.076	2.532

\*Abreviaturas: PNI=índice pronóstico nutricional, EG=Extraganglionar, GI=Gastrointestinal, SE=Error estándar, gl=Grados de libertad, RM=Razón de momios, IC=intervalos de confianza.

En el primer modelo, edad mayor a 60 años confiere un riesgo de mortalidad de hasta 75% (IC 95% 1.14 – 2.66,  $p=0.009$ ) y las etapas clínicas avanzadas de 86% (IC 95% 1.06 – 3.26,  $p=0.029$ ). Los niveles séricos de DHL elevada y el ECOG  $\geq 2$  pierden de manera independiente su significancia estadística en este modelo. Al igual que lo observado por el método de Kaplan-Meier el involucro de más de un sitio extraganglionar no fue predictor de mortalidad.

En el segundo modelo que realizamos todas las características incluidas conservaron de manera independiente su significancia estadística como predictores de mortalidad. Los pacientes con edad mayor a 60 años tuvieron un riesgo de mortalidad de 1.65 veces (IC 95% 1.09 – 2.50,  $p=0.017$ ), con respecto a los menores de 60 años. Con PNI < 45 el riesgo de mortalidad fue de 1.58 veces (IC 95% 1.03 – 2.41,  $p=0.033$ ) comparado con los que tuvieron puntajes más altos. Pacientes que presentaron etapas clínicas avanzadas tuvieron un riesgo de mortalidad de 1.83 veces (IC 95% 1.11 – 3.03,  $p=0.017$ ), diferente de aquellos que se diagnosticaron con etapas clínicas tempranas. Finalmente, aquellos que tuvieron involucro extraganglionar a nivel gastrointestinal tuvieron un riesgo de mortalidad de 1.65 veces (IC 95% 1.07 – 2.53,  $p=0.022$ ) contrastado con aquellos que no presentaron enfermedad a este nivel.

## **IX. Discusión**

En este estudio evaluamos 349 pacientes con LDCGB; encontramos que en nuestra cohorte existieron diferencias en algunas de las características generales acorde a lo reportado en la literatura de manera habitual: predominio de género femenino discretamente mayor (razón 1.2:1) y menor edad al diagnóstico (media 56 años)<sup>9</sup>.

El IPI desde su desarrollo, se posicionó como el modelo predictivo de supervivencia por excelencia en pacientes con LNH. En nuestra cohorte, cuando evaluamos en un modelo por regresión de COX cada uno de los 5 rubros que evalúa este índice, solo conservaron su valor pronóstico independiente la edad y la etapa clínica, contrario a lo reportado por el Dr. Shipp y cols.<sup>4</sup>, por lo que podemos afirmar que todos los rubros del IPI en nuestra población no son útiles para discriminar supervivencia.

Algo que llamó la atención fue la baja frecuencia de estado funcional deteriorado en nuestra cohorte en comparación con la alta frecuencia de etapas clínicas avanzadas. Es posible que debido a que los datos se recolectaron de manera retrolectiva, se haya infraestimado el valor del ECOG por el médico que atendió de primera vez al paciente al momento de su llegada a nuestro instituto.

El GEP, utilizado con la finalidad de subdividir de manera molecular al LDCGB en centrogerminal y de célula B activada<sup>14</sup> para predecir desenlaces de supervivencia, es un estudio costo y no disponible dentro del área clínica en nuestra población. Aunque se ha observado alta concordancia del algoritmo de Hans con el GEP<sup>15</sup> para determinar el origen molecular y consecuentemente predecir supervivencias, en nuestra población, el origen celular del linfoma no mostró asociaciones significativas en cuanto a supervivencia. Estos datos nos hacen suponer que en nuestra población el algoritmo de Hans podría tener una baja concordancia con el GEP o bien que el origen celular simplemente no tiene impacto en la supervivencia global de nuestra población.

Debido a que recientemente en diversas neoplasias<sup>43-47</sup> se ha estimado la utilidad del PNI como factor predictivo independiente de supervivencia, así como a que su determinación utiliza parámetros ampliamente disponibles y es de cálculo sencillo, decidimos valorar este índice en pacientes vírgenes a tratamiento con LDCGB. Incluimos únicamente pacientes tratados con R-CHOP o R-DA-EPOCH, con el objetivo de reducir las diferencias para el análisis al dividir a nuestra población por grupos de alto o bajo PNI acorde al punto de corte

que estimaríamos. Además, eliminamos pacientes con procesos infecciosos agudos al diagnóstico con la intención de reducir el sesgo en la asociación del PNI con la SG.

En este estudio identificamos al PNI como factor pronóstico para la supervivencia global en pacientes con LDCGB. Definimos en nuestra población que el nivel de PNI con mejor sensibilidad y especificidad fue de 45.5. Debido a que no fue un número entero, decidimos tomar como punto de corte 45 para dividir a nuestra población de estudio. Este punto de corte se mantuvo dentro de rangos similares a los estudios que evaluaron este índice con curvas ROC<sup>8,49</sup> en pacientes con LDCGB. Demostramos que pacientes con PNI < 45 presentaban disminución de la supervivencia global, comparados con aquellos con puntajes mayores a 45 de manera significativa. lo cual es similar a lo reportado en la mayor parte de estudios previos<sup>7,8, 49</sup> que evalúan este índice en esta neoplasia hematológica, difiriendo sólo con los resultados del Dr. Yu<sup>50</sup>.

Niveles bajos de PNI se asociaron a la presencia de comportamientos tumorales más agresivos reflejado por niveles altos DH y etapas clínicas avanzadas, así como desde el punto de vista clínico por peores estados funcionales con ECOG  $\geq 2$  como en el estudio del Dr. Zhou<sup>8</sup>. Niveles altos de beta 2 microglobulina, presencia de enfermedad voluminosa e involucro extraganglionar igualmente se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con PNI bajo. De esta manera podríamos sugerir que el PNI puede correlacionar con el potencial de crecimiento e invasión del linfoma, así como con un estado clínico más deletéreo en los pacientes con LDCGB.

Aunque no existieron diferencias en los grupos de PNI en cuanto a las respuestas obtenidas con la primera línea de tratamiento, si observamos mayor cantidad de recaídas en el grupo de PNI bajo, así como mayor frecuencia de uso de segundas líneas de tratamiento y requerimiento de suspensión de estas segundas líneas por toxicidad relacionada a tratamiento. Todos estos resultados con diferencias estadísticas entre ambos grupos. No podemos comparar nuestros resultados con los de otros estudios, pues ninguno estos hacen referencia a la parte de recaídas y necesidad de uso de segundas líneas de tratamiento.

Los niveles de albúmina como indicador del estado nutricional<sup>6</sup> e inflamatorio de los pacientes oncológicos se ha establecido<sup>29,32</sup>. Ya que bajos niveles del PNI correlacionan de bajos niveles de albúmina, consideramos hubiera sido valiosa la determinación de citocinas inflamatorias que apoyaran en nuestro estudio la asociación entre albúmina e inflamación

como lo han hecho otros investigadores<sup>33,50,51</sup>. Igualmente, ya que la hipoalbuminemia puede reflejar malnutrición en el paciente con cáncer consideramos que la desnutrición en nuestra población podría ser causa de la disminución de la SG en pacientes con PNI bajo y afirmamos que influye en una menor tolerancia a tratamiento.

La cuenta absoluta de linfocitos también se ha utilizado para predecir supervivencia en pacientes con LDCGB<sup>40,41</sup>. Se ha descrito que la linfopenia es consecuencia de un estado de inmunocompromiso preexistente, sugiriendo que en el paciente linfopénico existe una reacción antitumoral inadecuada; también se describe que puede ser consecuencia de la producción de citocinas linfóticas producidas por el mismo linfoma<sup>41</sup>. En nuestra cohorte, los niveles séricos de linfocitos, también se encontraron más bajos en el grupo de PNI < 45, que podría explicar también la disminución en la SG por los mecanismos ya antes descritos.

Se ha descrito que ambas, la hipoalbuminemia y la linfopenia, pueden causarse por el incremento de las citocinas proinflamatorias liberadas por el tumor<sup>30,33,41</sup>, debido a ello consideramos útil la determinación de citocinas proinflamatorias en estudios posteriores.

Con toda la evidencia presentada, podemos inferir que el PNI es un índice que traduce el estado nutricional e inflamatorio sistémico de los pacientes con LDCGB, así como de su respuesta inmune pre-tratamiento, que influirá sobre sus supervivencias. Bajo este razonamiento, deducimos que es posible que una intervención temprana a nivel nutricional pueda contribuir a mejorar la tolerancia al tratamiento y reducir su toxicidad asociada, mejorando de esta forma además de su supervivencia, su calidad de vida.

Desde que se estableció un vínculo entre la radiación solar, la producción de vitamina D y la disminución de la mortalidad por cáncer de colon, se han realizado estudios para investigar la asociación entre el estado de la vitamina D y muchos tipos de neoplasias, incluyendo al LDCGB en donde se ha reportado tanto in vitro como en ensayos clínicos el impacto de esta asociación. Se reporta que los efectos autocrinos y paracrinos del metabolismo extrarrenal de la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) mantienen la regulación de las células en proliferación a través de incremento en la transcripción de p21 y p27 (ambos reguladores negativos del ciclo celular), inducción de apoptosis e incremento en las señales de diferenciación celular<sup>52</sup>. En un estudio de 2014 por el grupo del Dr. Pfreundschuh, se investigó en la cohorte del RICOVER-60 study y del RICOVER-noRTh study el impacto de la deficiencia de la vitamina D en los desenlaces de pacientes mayores con LDCGB. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLE y SG de población con

niveles deficientes de vitamina D (niveles menores a 8ng/ml) tratados con rituximab en un seguimiento de 3 años, con peores desenlaces para aquellos que tuvieron deficiencia de esta vitamina, manteniéndose su significancia en análisis multivariado ajustado a los factores del IPI; no siendo esta asociación reproducible cuando no se trataron con rituximab<sup>53</sup>. En este estudio, además, de manera in vitro evaluaron la actividad de las células NK en 8 pacientes sanos que fueron suplementados con vitamina D y sugieren que la deficiencia de vitamina D deteriora el mecanismo de respuesta celular citotóxica del rituximab, por lo que comentan que la sustitución de vitamina D podría mejorar la eficacia del rituximab (teniendo en consideración que este es el principal mecanismo por el que actúa este anticuerpo monoclonal).

Otro estudio en 2015 refiere como antecedente que, aunque la presencia de macrófagos es característica de los linfomas de alto grado, los macrófagos asociados a tumores (MAT) regularmente no ejercen funciones citotóxicas directas. En este estudio se demuestra in vitro que los macrófagos inflamatorios M1 destruyen células de linfoma de Burkitt que se encuentran proliferando mediante la liberación de catelicidina, un péptido antimicrobiano, por una vía dependiente asociada a los niveles de vitamina D; describen que la catelicidina induce muerte celular por interacción sobre las mitocondrias de las células neoplásicas. Además, refieren que los macrófagos antiinflamatorios M2 y los MAT, producen menor cantidad de catecidina que afecta su capacidad apoptótica; sin embargo, al suplementarse con la forma activa de vitamina D (1,25 (OH)<sub>2</sub>D) se induce la producción de catelicidina y se desencadena la actividad antitumoral de estas células. También describen que con esto se mejora la eficacia de la actividad celular citotóxica del rituximab, como lo sugirió el estudio previo<sup>54</sup>.

Con estos referentes el Dr. Hohaus y colaboradores el año pasado, publicaron un ensayo clínico en donde se suplementó con 25(OH)D a 116 pacientes con LDCGB, que presentaron deficiencias de esta vitamina. Ellos describen que niveles < 20ng/ml al diagnóstico se asocian de manera independiente a menor SLE y que su persistencia por debajo de 30ng/mo pese a la suplementación les sigue confiriendo menor SLE, siendo ambos resultados estadísticamente significativos<sup>55</sup>. Ante ello y con los datos obtenidos en nuestro estudio consideramos que una posible estrategia que podríamos utilizar al diagnóstico con nuestros pacientes es la determinación de los niveles séricos de vitamina D y su suplementación en pacientes que además presenten niveles bajos de PNI, con el objetivo de mejorar sus desenlaces.

La vitamina C ha sido ampliamente estudiada en los últimos 50 años en pacientes oncológicos a partir de los estudios de Cameron y Pauling, que reportaron incremento en la supervivencia hasta de 4 veces en pacientes con neoplasias terminales. Se ha descrito que la vitamina C tiene concentraciones intracelulares hasta 100 veces más en los linfocitos que otras células<sup>56</sup> y también, el papel que juega por tanto en procesos inflamatorios y en el cáncer. En ambos rubros, se han descrito múltiples situaciones en las que juega un rol importante, por ejemplo, con concentraciones bajas, se ha visto que se contribuye a la regulación a la alza de la activación de factores inducibles por hipoxia (HIF), lo cuales en neoplasias activan las vías de glicolisis, angiogénesis y resistencia a quimioterapia promoviendo el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis, esto por ejemplo a través del incremento de monocitos M2; que incrementan la expresión de proteínas pro-tumorales como arginasa 1, iNOS (óxido nítrico sintetasa inducible) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), así como la inducción en la expresión de moléculas PD-L1 (Programmed Death-ligand 1); otro ejemplo relevante en ambos rubros es el papel que su deficiencia juega a nivel de los granulocitos en donde se ha demostrado que incrementan la generación de NET's (neutrophil extracellular traps)<sup>57</sup>. Además se ha descrito inclusive que en algunos linfomas, la vitamina C juega un papel epigenético, regulando la actividad de proteínas mutadas de TET (familia de proteínas: ten-eleven traslocation), incrementando su actividad in vitro, lo que permite al desmetilación del DNA, incrementando la expresión de genes supresores de tumores y la sensibilidad a la quimioterapia<sup>58</sup>. La vía óptima para conseguir concentraciones micromolares que puedan ayudar a la destrucción de células neoplásicas por medio de su efecto de oxidación, es la vía intravenosa y no la oral<sup>59</sup>. Pese a la gran cantidad de años de estudio de esta vitamina en cáncer, existen pocos estudios con amplio poder metodológico en linfomas que evalúan su papel. En este metaanálisis del año pasado que evalúa el papel de múltiples micronutrientes en los pacientes con neoplasias hematológicas, finalmente no se incluyen estudios que evalúen el papel de la vitamina C en pacientes con linfomas<sup>60</sup> y realizando una búsqueda de estudios particularmente entre el LDCGB y esta vitamina, no encontramos ninguno, por lo que creemos que evaluar además la suplementación de vitamina C en pacientes con bajos niveles de PNI podría ser una adecuada estrategia.

Como anteriormente se mencionó, ya que al momento de reproducir un modelo pronóstico de supervivencia con todas las variables que conforman el IPI, sólo la edad y la etapa clínica conservaron su valor como factores pronósticos independientes; así como a la asociación significativa que observamos del PNI con la SG, decidimos realizar un modelo pronóstico

de supervivencia en el que discriminamos el nivel de significancia estadística de la edad, PNI, etapa clínica e involucro gastrointestinal. Observamos que cada uno de estos factores en este modelo fue independiente para predecir la SG de manera significativa. Ante ello recomendamos el uso de PNI en la práctica clínica rutinaria.

Dentro de las limitaciones de este estudio, se encuentra que los datos se recabaron de manera retrolectiva lo cual puede influir en los resultados que obtuvimos, al infraestimarse por el médico datos subjetivos como el ECOG. Aunque somos centro de referencia a nivel nacional ya que los resultados que aquí presentamos sólo corresponden a población de nuestro instituto, no son reflejo absoluto de la correlación de este índice en toda la población mexicana; por lo que creemos nuestros resultados deberán confirmarse y validarse con una cohorte independiente multicéntrica.

Dentro de las ventajas que confiere este estudio es que, a nuestro conocimiento, es pionero en evaluar el PNI en población mexicana. Aunque por el ranking del Banco mundial de este año somos una nación de ingresos medios-altos, la mayor parte de la población que atendemos en nuestro instituto tiene un nivel socio-económico bajo, por lo que se vuelve sumamente valioso utilizar un índice predictivo de supervivencia que correlaciona de manera significativa con la SG de pacientes con LDCGB y que es económico, pues se determina a partir de laboratorios que se les solicita de manera rutinaria a los pacientes al diagnóstico. Otro rubro que podemos considerar ventajoso en nuestro estudio es que, aunque podríamos considerar que el tamaño de nuestra muestra es relativamente pequeña, en relación a los estudios publicados que avalan la asociación del PNI con pobre supervivencia en esta patología, nuestro número de pacientes fue mayor.

A partir de nuestros resultados consideramos hacer las siguientes propuestas: determinar el PNI en pacientes con LDCGB al momento del diagnóstico en nuestro instituto; considerar en pacientes con PNI bajo intervenciones nutricionales como la determinación de niveles séricos de vitamina D y su suplementación que se ha visto en ensayos clínicos, coadyuva al tratamiento para mejorar las supervivencias; realizar estudios prospectivos en población mexicana que puedan reproducir nuestros resultados; hacer investigaciones que expliquen la relación entre el PNI con la inflamación, el estado nutricional y los desenlaces de los pacientes con LDCGB pues aunque existen estudios de asociación los mecanismos causales aún no quedan totalmente esclarecidos; considerar la realización de estudios in vitro con vitamina C en líneas celulares de LDCGB y posteriormente incluso evaluar en

ensayos clínicos el impacto de la suplementación de esta vitamina en pacientes con LDCGB y PNI bajo.

## **X. Conclusión**

Con este estudio podemos argumentar que el PNI se asoció de manera independiente, como factor pronóstico, a la supervivencia global en pacientes con LDCGB tratados en nuestro instituto. Se estimó que el mejor punto de corte del PNI para predicción de supervivencia en nuestra población fue de 45.5, con una sensibilidad del 60% y especificidad del 65%.

Además, nuestro estudio fue útil para analizar las características demográficas de los pacientes con LDCGB vírgenes a tratamiento que acuden a recibir atención médica en nuestro instituto.

Logramos contrastar el impacto en la SG del PNI y el IPI, considerando el PNI de gran utilidad para discriminar supervivencia global en nuestra población.

## **XI. Bibliografía**

1. Gascoyne RD, Campo E, Jaffe ES, Chan WC et. al. Diffuse large B-cell Lymphoma, NOS. In: Sherdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES et. al., ed. *World Health Organization Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. France: International Agency for Research on Cancer; 2017:291-297.
2. Cruz-Contreras, Diego, Elba Nydia, Reyes-Pérez, Aurelio, Mendoza-García, Alejandro, Limón-Flores, Claudia, Gutiérrez-Quiróz, Miguel, Pérez-Corro, Carlos, Castillo-Canto, Dante D-M. Frecuencia y variedades de linfomas en un hospital de concentración público mexicano de tercer nivel. *Rev Hematol Mex*. 2015;16(1):9-16.
3. International Agency for Research on Cancer WHO. *Mexico. Source: Globocan 2018*. Vol 283.; 2019.
4. Shipp et. al. A Predictive Model For Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-994.
5. Dalia S, Chavez J, Little B, et al. Serum albumin retains independent prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma in the post-rituximab era. *Ann Hematol*. 2014;93(8):1305-1312. doi:10.1007/s00277-014-2031-2
6. Bairey O, Shacham-Abulafia A, Shpiberg O, Gurion R. Serum albumin level at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma: an important simple prognostic factor. *Hematol Oncol*. 2016;34(4):184-192. doi:10.1002/hon.2233
7. Go S II, Park S, Kang MH, Kim HG, Kim HR, Lee GW. Clinical impact of prognostic nutritional index in diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2019;98(2):401-411. doi:10.1007/s00277-018-3540-1
8. Zhou Q, Wei Y, Huang F, et al. Low prognostic nutritional index predicts poor outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Int J Hematol*. 2016;104(4):485-490. doi:10.1007/s12185-016-2052-9
9. Li S, Young KH, Medeiros J. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74-87. doi:10.1007/s12254-018-0457-2
10. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Am J Hematol*.

2014;89(3):310-314. doi:10.1002/ajh.23638

11. Takahashi H, Tomita N, Yokoyama M, et al. Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer*. 2012;118(17):4166-4172. doi:10.1002/cncr.27381
12. Hui D, Proctor B, Donaldson J, et al. Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(9):1658-1667. doi:10.3109/10428194.2010.504872
13. Korkolopoulou P, Vassilakopoulos T, Milionis V, Ioannou M. Recent Advances in Aggressive Large B-cell Lymphomas: A Comprehensive Review. *Adv Anat Pathol*. 2016;23(4):202-243. doi:10.1097/pap.000000000000117
14. Alizadeh AA, Boldrick JC, Elsen MB, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503-511. doi:10.1038/35000501
15. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275-282. doi:10.1182/blood-2003-05-1545
16. Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with Diffuse large-B cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-242.
17. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4117-4126. doi:10.1200/JCO.2005.09.131
18. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. 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: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040-2045. doi:10.1182/blood-2010-03-276246.An
19. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus

- rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379-391. doi:10.1016/S1470-2045(06)70664-7
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas. 2019.
  21. Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al. A cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica.* 2012;97(5):758-765. doi:10.3324/haematol.2011.056531
  22. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3067. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
  23. Loong F, Chan ACL, Ho BCS, et al. Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation as an incidental finding and new clinical scenarios. *Mod Pathol.* 2010;23(4):493-501. doi:10.1038/modpathol.2009.168
  24. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):692-701. doi:10.1002/art.21675
  25. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet.* 2001;357(9255):539-545. doi:10.1016/S0140-6736(00)04046-0
  26. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell.* 2010;140(6):883-899. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025
  27. Takahashi K, Sivina M, Hoellenriegel J, et al. CCL3 and CCL4 are biomarkers for B cell receptor pathway activation and prognostic serum markers in diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2015;171(5):726-735. doi:10.1111/bjh.13659
  28. Margaron M., Soni N. Serum albumin: Touchstone or totem? *Anaesthesia.* 1998;53(8):789-803. doi:10.1046/j.1365-2044.1998.00438.x
  29. Kowalski-Saunders PWJ, Winwood PJ, Arthur MJP, Wright R. Reversible inhibition of albumin production by rat hepatocytes maintained on a laminin-rich gel

- (Engelbreth-Holm-Swarm) in response to secretory products of Kupffer cells and cytokines. *Hepatology*. 1992;16(3):733-741. doi:10.1002/hep.1840160320
30. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 2010;9(1):1-16. doi:10.1186/1475-2891-9-69
  31. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: Relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial*. 2004;17(6):432-437. doi:10.1111/j.0894-0959.2004.17603.x
  32. Fearon KCH, Stuart Falconer J, Slater C, McMillan DC, Ross JA, Preston T. Albumin synthesis rates are not decreased in hypoalbuminemic cachectic cancer patients with an ongoing acute-phase protein response. *Ann Surg*. 1998;227(2):249-254. doi:10.1097/0000658-199802000-00015
  33. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin Concentrations Are Primarily Determined by the Body Cell Mass and the Systemic Inflammatory Response in Cancer Patients With Weight Loss. *Nutr Cancer*. 2001;39(2):210-213. doi:10.1207/S15327914nc392
  34. Stjernswärd J, Levin A. Delayed hypersensitivity-induced regression of human neoplasms. *Cancer*. 1971;28(3):628-640. doi:10.1002/1097-0142(197109)28:3<628::AID-CNCR2820280315>3.0.CO;2-7
  35. Strand S, Müller M, Stremmel W, et al. Lymphocyte apoptosis induced by CD95 (APO-1/Fas) ligand-expressing tumor cells - A mechanism of immune evasion? *Nat Med*. 1996;2(12):1361-1366. doi:10.1038/nm1296-1361
  36. Wei X, Wei Y, Huang F, et al. Lymphopenia predicts preclinical relapse in the routine follow-up of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(5):1261-1265. doi:10.3109/10428194.2014.949258
  37. Siddiqui M, Ristow K, Markovic SN, et al. Absolute lymphocyte count predicts overall survival in follicular lymphomas. *Br J Haematol*. 2006;134(6):596-601. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06232.x
  38. Kim DH, Baek JH, Chae YS, et al. Absolute lymphocyte counts predicts response to chemotherapy and survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2007;21(10):2227-2230. doi:10.1038/sj.leu.2404780

39. Plonquet A, Haioun C, Jais JP, et al. Peripheral blood natural killer cell count is associated with clinical outcome in patients with aalPI 2-3 diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2007;18(7):1209-1215. doi:10.1093/annonc/mdm110
40. Cox M, Nofroni I, Ruco L, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse-large-B-cell-lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(9):1745-1751. doi:10.1080/10428190802226425
41. Oki Y, Yamamoto K, Kato H, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol.* 2008;81(6):448-453. doi:10.1111/j.1600-0609.2008.01129.x
42. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg.* 1980;139(1):160-167. doi:10.1016/0002-9610(80)90246-9
43. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984;85(9):1001-1005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6438478>.
44. Pinato DJ, North B V., Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: The prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer.* 2012;106(8):1439-1445. doi:10.1038/bjc.2012.92
45. Jiang N, Deng JY, Ding XW, et al. Prognostic nutritional index predicts postoperative complications and long-term outcomes of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(30):10537-10544. doi:10.3748/wjg.v20.i30.10537
46. Hong S, Zhou T, Fang W, et al. The prognostic nutritional index (PNI) predicts overall survival of small-cell lung cancer patients. *Tumor Biol.* 2015;36(5):3389-3397. doi:10.1007/s13277-014-2973-y
47. Kwon J, Eom K-Y, Koo TR, et al. A Prognostic Model for Patients with Triple-Negative Breast Cancer: Importance of the Modified Nottingham Prognostic Index and Age. *J Breast Cancer.* 2017;20(1):65. doi:10.4048/jbc.2017.20.1.65
48. Chen KL, Liu YH, Li WY, et al. The prognostic nutritional index predicts survival for patients with extranodal natural Killer/T cell lymphoma, nasal type. *Ann Hematol.*

2015;94(8):1389-1400. doi:10.1007/s00277-015-2361-8

49. Periša V, Zibar L, Knezović A, Periša I, Sinčić-Petričević J, Aurer I. Prognostic nutritional index as a predictor of prognosis in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Cent Eur J Med*. 2017;129(11-12):411-419. doi:10.1007/s00508-016-1077-7
50. Yu W, Guo Q, Wang Z, et al. Clinical Significance of Prognostic Nutritional Index for Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Nutr Cancer*. 2019;71(4):569-574. doi:10.1080/01635581.2018.1540718
51. Brenner DA, Buck M, Feitelberg P, Chojkier M. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia. *J Clin Invest*. 1990;85(1):248-255. doi:10.1172/JCI114419
52. Kelly JL, Friedberg JW, Calvi LM, van Wijngaarden E, Fisher SG. Vitamin D and Non-Hodgkin Lymphoma Risk in Adults: A Review. *Cancer Invest*. 2009;27(9):9. doi:10.1371/journal.pone.0178059
53. Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B, et al. Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3242-3248. doi:10.1200/JCO.2013.53.4537
54. Bruns H, Büttner M, Fabri M, et al. Vitamin D-dependent induction of cathelicidin in human macrophages results in cytotoxicity against high-grade B cell lymphoma. *Sci Transl Med*. 2015;7(282):1-13. doi:10.1126/scitranslmed.aaa3230
55. Hohaus S, Tisi MC, Bellesi S, et al. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med*. 2018;7(1):270-281. doi:10.1002/cam4.1166
56. van Gorkom G, Klein Wolterink R, Van Elssen C, Wieten L, Germeraad W, Bos G. Influence of Vitamin C on Lymphocytes: An Overview. *Antioxidants*. 2018;7(3):41. doi:10.3390/antiox7030041
57. Ang A, Pullar JM, Currie MJ, Vissers MCM. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans*. 2018;46(5):1147-1159. doi:10.1042/bst20180169

58. Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC, Yun J. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(5):271-282. doi:10.1038/s41568-019-0135-7
59. Blaszcak W, Barczak W, Masternak J, Kopczynski P, Zhitkovich A, Rubis B. Vitamin C as a modulator of the response to cancer therapy. *Molecules*. 2019;24(3):1-10. doi:10.3390/molecules24030453
60. Psaltopoulou T, Ntanasis-Stathopoulos I, Tsilimigras DI, Tzanninis IG, Gavriatopoulou M, Sergentanis TN. Micronutrient Intake and Risk of Hematological Malignancies in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *Nutr Cancer*. 2018;70(6):821-839. doi:10.1080/01635581.2018.1490444