



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA
ESPECIALIDAD DE OAXACA**

**CORRELACIÓN ENTRE
INMUNOHISTOQUÍMICA Y SOBREVIVENCIA EN
PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN
DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE
ALTA ESPECIALIDAD DE OAXACA DE ENERO
DE 2016 A DICIEMBRE DE 2020.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
JAVIER ANTONIO MÉNDEZ LÓPEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. GABRIEL BARRAGÁN
IBÁÑEZ

ASESOR METODOLÓGICO: M. EN C. SERGIO GARCÍA
MÉNDEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX. MX. MARZO, 2023.





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.

DRA. LILIAM IRASEMA GARCÍA PÉREZ
DIRECTORA DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JORGE ARTURO REYES LOAEZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DR. GABRIEL BARRAGÁN IBÁÑEZ
DIRECTOR DE TESIS

M. EN C. SERGIO GARCÍA MÉNDEZ
ASESOR METODOLÓGICO

I. TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN

**“CORRELACIÓN ENTRE INMUNOHISTOQUÍMICA Y SOBREVIDA
EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE
CÉLULAS GRANDES B ATENDIDOS EN EL HOSPITAL
REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE OAXACA DE ENERO
DE 2016 A DICIEMBRE DE 2020”**

AGRADECIMIENTOS

A DIOS,

Por recordarme todos los días que sin humildad, amor y fe nada soy.

A MI PAPÁ, ING. JAVIER C. MÉNDEZ PÉREZ,

Por sacrificarse para que yo me realizara, por ser fiel testimonio de despojo, generosidad, humor y responsabilidad.

A MI MAMÁ, CONCEPCIÓN ANTONIA LÓPEZ LEYVA,

Por la eterna dulzura, paciencia infinita y amor incondicional que diario me prodiga para brindarle paz a mi alma y tranquilidad a mi espíritu.

A MI HERMANO DANIEL FERNANDO:

Por ser mi mayor ejemplo de nobleza, disciplina y lealtad que un hermano puede encontrar.

A MI HERMANA ITZEL NUNDEHUI:

Por su ternura y alegría que me recuerda que nada es tan grave como para olvidarse de reír.

A MIS HERMANOS ITA ANDEHUI, DONAJÍ, DANIEL JAVIER Y CANDY NAYELI:

Por ser mis hermanos y viva imagen de perdón, amor y consuelo.

A MI TÍA IRMA LÓPEZ LEYVA

Por su cariño, su pensamiento y oración que siempre está conmigo.

A MIS MAESTROS,

Por compartir la sabiduría de la ciencia, el rigor de la investigación y el arte de la medicina.

A TI, JAVIER ANTONIO,

Por no rendirte y llegar hasta aquí, por conservar la calma y la fe aún en los momentos de ansiedad y desesperación.

ÍNDICE

I.	TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN.....	3
II.	RESUMEN	6
III.	MARCO TEÓRICO.....	7
A.	DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	7
B.	ANTECEDENTES	9
C.	JUSTIFICACIÓN.....	12
IV.	HIPÓTESIS.....	16
A.	HIPÓTESIS NULA	16
B.	HIPÓTESIS ALTERNA.....	17
V.	OBJETIVOS.....	17
A.	OBJETIVO PRINCIPAL	17
B.	OBJETIVO SECUNDARIO	17
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
A.	TIPO DE ESTUDIO	18
B.	DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	18
C.	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	18
D.	DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN	19
E.	DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL	19
F.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	19
G.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
H.	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	20
I.	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA	20
J.	RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	25
K.	PRUEBA PILOTO.....	25
L.	DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN	25
VII.	ASPECTOS ÉTICOS.....	26
VIII.	RESULTADOS	27
IX.	DISCUSIÓN	29
X.	CONCLUSIÓN	31
XI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
XII.	ANEXOS.....	36
	ANEXO I. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	36
	ANEXO II. TABLA 1.....	37
	ANEXO III. TABLA 2.....	39
	ANEXO IV. FIG. 1.....	40
	ANEXO V. FIG 2.....	41
	ANEXO VI. CARTA DE APROBACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	42

II. RESUMEN

ANTECEDENTES: El linfoma no Hodgkin (LNH) es un grupo heterogéneo de neoplasias del tejido linfoide. El tratamiento consta de ocho ciclos de R - CHOP (rituximab, ciclofosfamida, hidroxirrubicina, vincristina, prednisona). Existen subtipos histológicos con pobre respuesta al tratamiento. Entender la biología del LNH difuso de células grandes B (LNHDCGB) permite identificar aquellos pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico, retrospectivo de pacientes con LNHDCGB atendidos en Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca (HRAEO). Objetivo primario: conocer sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad a cinco años.

RESULTADOS: Revisamos 31 expedientes, 58% mujeres y 42% hombres. La edad promedio fue 52 años. Los IPI score más frecuentes fueron bajo e intermedio bajo (en ambos 35.5%). El estadio Ann Arbor más frecuente fue IVB (36%). Se identificó LNHDCGB No centro germinal en 11 pacientes (35.5%), centrogerminal en 13 pacientes (42%), no fue posible identificar en 7 pacientes (22.5%). El tiempo desde el diagnóstico hasta la pérdida de seguimiento o muerte fue en promedio 68 meses. La sobrevida global a cinco años fue 89.3%. La sobrevida libre de enfermedad a cinco años fue 69.2%.

CONCLUSIONES: En pacientes adultos con LNHDCGB en el HRAEO, la sobrevida global a 5 años fue de 89.3% y la sobrevida libre de progresión fue de 58%.

PALABRAS CLAVE:

Linfoma no Hodgkin, sobrevida global, sobrevida libre de progresión.

III. MARCO TEÓRICO.

A. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El linfoma no Hodgkin (LNH) es un grupo heterogéneo de neoplasias del tejido linfoide, caracterizadas por un incremento en la proliferación y/o en la reducción de la apoptosis, con la consecuente acumulación de tejido linfoide en un sitio nodal o extranodal ¹. El LNH incluye un amplio y diverso espectro de cánceres del sistema inmunológico. Cerca del 85 – 90% de los LNH se originan en células B, en tanto que los linfomas restantes tienen su origen en células T o células NK ². La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha redefinido la clasificación de los linfomas en su revisión más reciente de 2016, basada en las características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas, moleculares y genéticas, entre las cuales, el linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B, no especificado en otra parte (LNHDCGB, NOS) es el más común.³

El LNH corresponde al 90% de todas las neoplasias linfoides, el 10% restante pertenece al linfoma de Hodgkin. En el mundo, la incidencia de los casos de LNH ha ido en aumento. Tan sólo en Estados Unidos (EEUU) se calculó una incidencia de 72 580 casos nuevos en 2013². La incidencia estimada actual es de 150,000 casos nuevos, de los cuales el linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B (LNHDCGB) representa casi el 30% de todos los casos de linfoma no Hodgkin ⁴. En México, el LNH es la novena causa de cáncer, alrededor del 3.1% de todos los cánceres. En 2012, existía una prevalencia de 8,700 casos, una incidencia de 4632 nuevos casos reportados y 2558 muertes atribuibles a esta enfermedad¹. Sin

embargo, un estudio reciente encontró que la prevalencia del LNHDCGB podría ser más elevada en nuestro país a comparación de lo reportado en la literatura mundial. Hernández – Ruiz et al, encontraron que la prevalencia del LNHDCGB en México se eleva hasta el 69.3% ¹. A nivel global, la mediana de edad al diagnóstico del LNHDCGB está en la séptima década de la vida.⁴ En nuestro país, la mediana de edad es de 59 años, donde el 50.2% de los pacientes son mujeres y el 89.5% de los casos son debidos a linfomas de células B.¹

El LNHDCGB puede ser clasificado según su origen celular en dos subgrupos moleculares basado en su perfil de expresión génica (GEP, *gene expression profiling*): derivado de células similares a los linfocitos B activados (ABC, *activated B cell-like*) y de células similares a los linfocitos B del centro germinal (GCB, *germinal center B cell-like*) ⁵, además de otro grupo intermedio que no puede ser clasificado en ninguna de las otras dos categorías, también llamado no clasificado en otra parte (NOS, *not otherwise specified*)³. Separar los subtipos ABC y GCB tiene importantes implicaciones clínicas ya que el subtipo ABC tiene una pobre respuesta al tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) aunque son más sensibles al ibrutinib⁵.

Ante la evidencia que sugiere una mayor prevalencia del linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B en nuestro país a comparación de lo reportado a nivel mundial, y dada la relevancia de poder separar los subtipos de dicho linfoma debido a la diferencia clínica en cuanto a pronóstico se refiere, surgió el deseo de conocer cuál era la sobrevivencia global y el periodo libre de enfermedad entre la población de

pacientes hematológicos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B. Por ende, la pregunta que guió la presente investigación fue la siguiente:

¿Cuál es la sobrevida global y sobrevida libre de progresión a cinco años en pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca de enero 2016 a diciembre 2020?

Con ello se esperó obtener una respuesta que permitiera orientar de forma anticipada un esquema quimioterapéutico temprano distinto al establecido, el cual podría beneficiar al subtipo ABC del LNHDCGB, conocido por presentar una menor respuesta al esquema de quimioterapia establecido (R-CHOP).

B. ANTECEDENTES

Como se comentó antes, los dos subgrupos del linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B, ABC y GCB, difieren en sus alteraciones cromosómicas, en la activación de las vías de señalización, tienen distintos perfiles genómicos y están asociados con diferentes desenlaces clínicos.^{3,5} Por ello, entender la biología del LNHDCGB es esencial para identificar a los pacientes que tienen pocas probabilidades de alcanzar respuesta al tratamiento con R-CHOP ⁶.

El LNHDCGB resulta de la transformación maligna de células B maduras que han experimentado la reacción del centro germinal ⁷. Una característica fundamental de esta reacción centrogerminal es su proceso dinámico. Una vez que se ha iniciado la activación de las células B inducidas por antígeno, se inicia la reacción

centrogerminal en los tejidos linfoides secundarios. A nivel celular, las células B centrogerminales migran entre compartimentos microanatómicos donde sufren ciclos de hipermutación somática (SHM, *somatic hypermutation*) de los genes codificadores de la región variable de las cadenas ligeras (IgV, *immunoglobulin variable region*)⁸. Este proceso resulta en la generación de clones mutantes que poseen un amplio espectro de afinidades por un antígeno inmunógeno. El centro germinal es además el sitio primario para la maduración de la afinidad y para la expansión clonal, donde las células B se diferencian en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas y en células B de memoria⁹. Dichas células B de memoria específicas de antígeno y las células plasmáticas aparecen una semana después del contacto con el antígeno, lo cual indica que la reacción centrogerminal es altamente eficiente¹⁰.

El centro germinal está compuesto por dos zonas anatómicas distintas donde las células B circulan de forma bidireccional: la zona oscura (DZ, *dark zone*) conformada por células proliferativas que maduran su región variable a través del proceso de hipermutación somática, ya mencionado; y la zona clara (LZ, *light zone*) donde las células B son seleccionadas para convertirse en células plasmáticas o en células B de memoria según su afinidad por el antígeno, además de sufrir un proceso de recombinación de cambio de clase (CSR, *class switch recombination*)⁷. Estos dos eventos, la recombinación de cambio de clase y la hipermutación somática mediada por activación inducida por la citidina desaminasa (AID *activation-induced cytidine deaminase*) son eventos críticos para la evolución del linfoma¹¹. El

rol del centro germinal como la estructura diana donde ocurre la transformación maligna del linfoma está sustentada en la evidencia de que el LNHCGBD presenta genes de inmunoglobulina (IgG) con hipermutación somática, la ocurrencia de lesiones genéticas que son consecuencia de errores en el remodelado del DNA específicos del centro germinal y la similitud fenotípica entre los dos principales subtipos moleculares de la enfermedad ⁷.

Sin embargo, existen otras características fenotípicas, moleculares y citogenéticas que tienen implicación clínica, por ejemplo, el factor de transcripción *MYC*. Dicho factor de transcripción pertenece a una familia de proto-oncogenes y está involucrado en numerosos procesos fisiológicos, entre ellos, la apoptosis. Los rearrreglos de *MYC* se han encontrado en el 5 – 14% de los LNHCGB, NOS ¹², a menudo asociadas con el fenotipo GBC (aproximadamente 70%)⁵. La mitad de los LNHCGB también tienen traslocaciones de *BCL2* o *BCL6* ¹² (también llamados doble hit o triple hit, respectivamente) los cuales han sido reclasificados como linfomas de células B de alto grado con rearrreglos de *MYC* y *BCL2* y *BCL6* en la clasificación de la OMS del 2016^{3,7}.

La coexpresión de proteínas *MYC* y *BCL2* en el LNHCGB, conocido como doble expresor, posee un fenotipo ABC y se ha asociado con una supervivencia inferior aún en ausencia de traslocaciones ¹³. Por su parte, el linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B – centro germinal (GCB-LNHCGB) expresa genes altamente expresados de forma normal por el centro germinal, tales como *CD10* y *BCL6*. En contraste, el linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B de linfocitos B

activados (ABC-LNHDCGB) tiene un perfil génico similar a los linfocitos B periféricos activados in vitro, principalmente *MYC*, *BCL2*, *MUM1*, *CD44*, *FLIP*, *ciclina D2*, *NF- κ B*.¹⁴.

No obstante, aunque los subtipos *ABC* y *GBC* confieren cierta tendencia respecto al desenlace clínico, estos subtipos no predicen de forma confiable el pronóstico del paciente. Además, resulta impráctico realizar de forma rutinaria el perfil de expresión génica en todos los pacientes. Por ello, el uso de los algoritmos basados en la inmunohistoquímica (IHQ) se considera aceptable^{3,14}. La IHQ utiliza varios paneles de anticuerpos, con los cuales se han propuesto algoritmos como elementos para predecir el curso clínico de pacientes con LNHDCGB¹⁴. Entre estos algoritmos, el más famoso es el algoritmo de Hans, descrito por Christine Hans en 2004, donde se utilizaron los marcadores de anticuerpos *CD10*, *BCL6* y *MUM1* para clasificar a los LNHDCGB en centro germinales y no centrogerminales (éstos últimos incluyen al ABC-LNHDCGB y la mayoría de los casos inclasificables⁴), encontrando que la expresión de *CD10* o *BCL6* se asociaba con un mejor pronóstico, con una supervivencia global (*OS, overall survival*) a 5 años del 74% y 69%, respectivamente, en tanto la expresión de *MUM1* se asoció con un peor pronóstico, con una supervivencia global a 5 años del 36%, sin diferencia respecto a la expresión de *BCL2*, con una supervivencia global a 5 años del 50%¹⁵.

C. JUSTIFICACIÓN

Debido a la extensa población con enfermedad hematológica a la que brinda atención el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca y tomando en cuenta

que en nuestro país la prevalencia del linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B puede alcanzar hasta el 69%¹, se consideró de suma importancia realizar un registro exacto del número de pacientes atendidos con el objetivo de conocer su sobrevida global (*OS, overall survival*) así como la sobrevida libre de progresión (*PFS, progression-free survival*), además de indagar si dichos factores estaban asociados o no con los marcadores de inmunohistoquímica según el algoritmo de Hans. Ya que el diagnóstico del linfoma depende de la obtención de tejido por medio de una biopsia excisional para su análisis morfológico y de inmunohistoquímica¹⁶ aunado al hecho que nuestro hospital cuenta con dichas herramientas en el abordaje inicial de todo paciente con sospecha de este síndrome linfoproliferativo, se consideró viable y factible su aplicación en este estudio.

Históricamente, el sistema de estadificación de Ann Arbor ¹⁷ con la posterior modificación realizada por Cotswolds ¹⁸ ha sido utilizado para estadificar a los pacientes. Hoy en día, el estadio es tan solo uno de los factores que conforman los índices pronósticos cuyo uso ha ido en aumento para la estratificación del riesgo antes del tratamiento y para la selección del mismo, de los cuales el índice pronóstico internacional (*IPI, International Prognostic Index*) continúa siendo el más utilizado predecir el desenlace clínico¹⁹. Dicho índice valora la presencia de los siguientes factores: edad, niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH), estadio Ann Arbor III o IV, estado funcional según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) y el número de sitios extranodales, asignando una de las siguientes cuatro categorías de riesgo: riesgo bajo (ninguno o solo un factor), riesgo

intermedio – bajo (dos factores), riesgo intermedio alto (tres factores), riesgo alto (cuatro o cinco factores) ^{4,19}. Se ha reportado que la sobrevida libre de progresión a 5 años es de 81% para el grupo de bajo riesgo, 67% para el grupo de riesgo intermedio-bajo, 58% para el grupo de riesgo intermedio-alto y 46% para el grupo de riesgo alto, en tanto que la sobrevida global a 5 años es de 88% para el grupo de bajo riesgo, 76% para el grupo de riesgo intermedio-bajo, 67% para el grupo de riesgo intermedio-alto y 54% para el grupo de riesgo alto. De forma desafortunada, aproximadamente el 70% de los pacientes se presenta en estadios avanzados.⁴ Por ende, se deseó conocer si la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global reportada a nivel mundial fue similar o semejante a la población atendida en el HRAEO.

El tratamiento del linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B se sustenta en la quimioterapia sistémica. De forma histórica, el tratamiento con ocho ciclos de CHOP (ciclofosfamida, hidroxirrubicina, vincristina y prednisona) fue establecido como el régimen quimioterapéutico preferido ⁴. La adición del rituximab (R), un anticuerpo quimérico monoclonal anti CD20 se tradujo en una mejoría significativa en la supervivencia global, con una tasa de respuesta global del 76% en el grupo con R-CHOP vs 63% en el grupo con CHOP ²⁰. Se han intentado otros regímenes, como las dosis ajustadas de etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina con rituximab (DA-EPOCH-R), sin mejorar la sobrevida global ni el periodo libre de progresión y sí con mayor toxicidad ²¹. Por ende, evaluar nuevos tratamientos para enfermedad resistente es una prioridad. Un estudio fase 3 que

comparó ibrutinib y RCHOP vs RCHOP en pacientes con LNHDCGB no GCB (con base en el perfil de inmunohistoquímica) no mostró una diferencia significativa respecto al desenlace entre ambos grupos, sin embargo, un análisis secundario sugirió un beneficio con la adición de ibrutinib para aquellos pacientes menores de 60 años de edad ²². Aproximadamente el 10 – 15% de los pacientes tratados con R-CHOP tienen enfermedad refractaria primaria, definida como una respuesta incompleta o una recaída dentro de los 6 meses después del tratamiento, y un 20 – 25% adicional tendrán recaída después de una respuesta inicial, de forma típica en los primeros 2 años desde el diagnóstico ²³. Se han llevado a cabo otros protocolos terapéuticos, entre ellos R-ICE (rituximab, etopósido, carboplatino e ifosfamida) y R – ESHAP (rituximab, etopósido, solumedrol o metilprednisolona, altas dosis de citarabina y prednisona) como tratamiento de rescate para el linfoma difuso de células grandes B con recaída. Un estudio multicéntrico investigó la eficacia del protocolo R ICE en pacientes con DLBCL que alcanzaron remisión completa después de 6 – 8 ciclos, pero presentaron recaída, para valorar la tasa de respuesta total, la sobrevida libre de progresión a dos años y la sobrevida global a 2 años. Después de tres ciclos de tratamiento de rescate, 50% alcanzaron remisión completa y 28.1% alcanzaron remisión parcial. La tasa de respuesta total fue de 78.1% ²⁴. Otro estudio evaluó la eficacia del protocolo R ESHAP para el tratamiento del LNH difuso de células grandes B agresivo en recaída o refractariedad. Se evaluaron 13 pacientes, donde 7 pacientes mostraron respuesta completa, 3

pacientes respuesta parcial, para una tasa de respuesta objetiva del 77%, con una duración de respuesta en promedio de 14 meses ²⁵.

Por lo anteriormente comentado, se consideró que el presente estudio podría aportar conocimiento acerca del comportamiento de esta enfermedad en la población atendida en nuestro hospital, si la respuesta al esquema quimioterapéutico se acercó a la reportada a nivel mundial o por el contrario, si el porcentaje de pacientes con enfermedad refractaria primaria fue mayor al registrado en otros países. Además, se consideró factible su aplicación dado que el hospital tiene una gran demanda de recursos generados por los pacientes con dicho diagnóstico, no implicó un gasto adicional al generado por la sola atención del paciente, su duración englobó un periodo de tiempo razonable para conocer la evolución de esta enfermedad y la prevalencia en nuestra población permitió obtener una muestra adecuada para su interpretación.

IV. HIPÓTESIS

A. HIPÓTESIS NULA

Ho: Los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B de origen centrogerminal (que expresan los marcadores CD10 y/o BCL6 por inmunohistoquímica) no tuvieron una mayor sobrevida global (OS) y sobrevida libre de progresión (PFS) que los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B de origen no centrogerminal (que expresan los marcadores BCL2 por inmunohistoquímica).

B. HIPÓTESIS ALTERNA

Ha: Los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B de origen centrogerminal (que expresan los marcadores CD10 y/o BCL6 por inmunohistoquímica) sí tuvieron una mayor sobrevida global (OS) y sobrevida libre de progresión (PFS) que los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B de origen no centrogerminal (que expresan los marcadores BCL2 por inmunohistoquímica).

V. OBJETIVOS

A. OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad a cinco años de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B con los distintos esquemas de tratamiento administrados a través de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

B. OBJETIVO SECUNDARIO

Identificar el grupo etario más frecuentemente afectado con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B.

Determinar la frecuencia del linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B de origen centrogerminal y no centrogerminal.

Conocer el tratamiento más usado en los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B.

Identificar el sitio más frecuente de recurrencia del linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B.

Relacionar el IPI inicial con la sobrevida global y sobrevida libre de progresión de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

A. Tipo de estudio

Estudio observacional, analítico y retrospectivo, de una cohorte de pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

B. Definición del universo

Pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca en el periodo comprendido de enero de 2016 a diciembre de 2020.

C. Tamaño de la muestra

Muestreo por conveniencia de todos los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B atendidos en el Hospital Regional de Alta

Especialidad de Oaxaca en el periodo comprendido de enero de 2016 a diciembre de 2020.

D. Definición de las unidades de observación

Expedientes clínicos en físico y expedientes clínicos en electrónico de pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca en el periodo comprendido de enero de 2016 a diciembre de 2020.

E. Definición del grupo control

No requirió un grupo control al no ser un estudio experimental, aleatorizado, controlado por placebo.

F. Criterios de Inclusión

Expediente clínico completo de pacientes hombres y mujeres, mayores de 18 años.

Que fueron atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca en el periodo de enero de 2016 a diciembre de 2020.

Que contaran con el diagnóstico confirmado para linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B por estudio de histopatología e inmunohistoquímica.

Que contaran con el score IPI de forma inicial.

Que recibieron al menos 3 ciclos de quimioterapia con alguno de los siguientes esquemas: CHOP, R-CHOP, ICE, R – ICE, ESHAP, R-ESHAP.

Que completaron el número de ciclos de quimioterapia planificados según su etapa clínica por IPI score inicial.

G. Criterios de exclusión

Expedientes clínicos de pacientes que hayan iniciado tratamiento en otra unidad hospitalaria.

Expedientes clínicos de pacientes que hayan continuado su tratamiento en otra unidad hospitalaria.

Expedientes de pacientes que hayan recibido esquema de tratamiento a base de radioterapia.

Expedientes de pacientes que hayan fallecido durante los primeros tres meses de quimioterapia

H. Criterios de eliminación

Expedientes de pacientes físicos o electrónicos sin información suficiente.

I. Definición de las variables y unidades de medida

Variable	Definición operacional	Clasificación	Unidad	Análisis
Edad	Duración de la existencia de una persona expresada en términos del periodo transcurrido desde el nacimiento y hasta un momento determinado consignado en el expediente médico.	Cuantitativa continua	Años	Las variables cuantitativas serán analizadas con: media, mediana, Desviación estándar, rango intercuartilar, contraste de variables con pruebas paramétricas y no paramétricas, análisis de regresión para ponderación de
Sexo	Características anatómicas que diferencian al hombre de la mujer, consignado en el expediente médico.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino	
Comorbilidad	Definido operacionalmente como la presencia de enfermedad coexistente o adicional con referencia a un diagnóstico inicial, para fines de este estudio se consideró como positivo si existió	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	

	el antecedente de diabetes mellitus, obesidad o hipertensión.			asociación de variables. Las variables cualitativas serán analizadas con: Proporción, porcentaje, contraste de variables con pruebas paramétricas y no paramétricas, análisis de regresión para ponderación de asociación de variables.
No centro germinal	Con base en el algoritmo de Hans, se consideró no centro germinal aquellos linfomas que por inmunohistoquímica expresen CD10 -, BCL 6 -, MUM 1+.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	
Centro germinal	Con base en el algoritmo de Hans, se consideró centro germinal aquellos linfomas que por inmunohistoquímica presenten CD10 +, BCL + y MUM 1 --	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	
IPI score	Índice pronóstico internacional para pacientes con el diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B, estima la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Evalúa la edad, el estado de Ann Arbor, el estado funcional según ECOG, nivel de LDH > 1 veces el normal, y extensión >1 sitio extranodal (médula ósea, tracto gastrointestinal, hígado, cerebro, piel, testículo, anillo de Waldeyer).	Cualitativa ordinal	Bajo Intermedio bajo Intermedio alto Alto	
Estadio clínico de Ann Arbor	Sistema de estadificación utilizado en linfoma que toma en cuenta el crecimiento de uno o más grupos de ganglios linfáticos, por arriba o debajo del diafragma, con extensión a un sitio extranodal.	Cualitativa ordinal	Estadio IA. Estadio IB. Estadio IIA. Estadio IIB. Estadio IIIA. Estadio IIIB. Estadio IVA. Estadio IVB.	
Estado funcional según ECOG	Escala que describe el nivel de funcionalidad en pacientes oncológicos en términos de la capacidad de cuidar de sí mismo, realizar actividades de la vida diaria y actividad física. Son 6 grados, donde el grado 0 describe un paciente completamente activo y el grado 5 un paciente muerto.	Cualitativa ordinal	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5	
LDH	Enzima tetramérica que cataliza la conversión de lactato y piruvato. Para fines de este estudio, se considerará como positivo si su nivel es > 1 veces el límite normal.	Cualitativa dicotómica	No Sí	
Extensión extranodal	Definida como la penetración de las células metastásicas provenientes de ganglio linfático a través de la cápsula del nodo. Para fines de este estudio, se consideró como extensión extranodal la presencia de actividad tumoral en cualquiera de los siguientes órganos: médula ósea, tracto gastrointestinal, hígado, cerebro,	Cualitativa dicotómica	No Sí	

	piel, testículo, anillo de Waldeyer).			
CD 10	También denominado antígeno de la leucemia linfoblástica común, o CALLA, es una proteína que se expresa en precursores linfoides no diferenciados, en linfocitos B activados y proliferantes en el centro germinal en los neutrófilos.	Cualitativa dicotómica	No Sí	
BCL-2	Proteína que ayuda a controlar la supervivencia o destrucción de una célula al impedir un tipo de muerte celular que se llama apoptosis.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	
BCL-6	Gen que codifica un inhibidor de la transcripción necesario para la formación de los centros germinales en los ganglios linfáticos.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	
MYC	Familia de genes que elaboran proteínas que participan en la multiplicación, la maduración y la muerte de las células. Los miembros de la familia de genes MYC son C-MYC, L-MYC y N-MYC.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	
MUM1	La proteína MUM1 (oncogen de mieloma múltiple-1) es una proteína de 50 kD codificada por el gen MUM1 que originalmente fue identificado debido a su implicación en la translocación t(6;14) (p25;q32)	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	
Ki-67	La proteína Ki-67 (también conocida como MKI67) es un marcador celular de proliferación. Es un marcador utilizado para determinar la fracción de crecimiento de una población celular determinada.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	
Primer esquema de quimioterapia.	Esquema de quimioterapia administrado por primera vez con intención de alcanzar la remisión, pudiendo constar de ciclofosfamida, hidroxirubicina, vincristina y prednisona con (R CHOP) o sin rituximab (CHOP).	Cualitativa dicotómica	CHOP R CHOP	
Completó primer esquema de quimioterapia.	Para fines de este estudio se consideró que completó primer esquema de quimioterapia aquel paciente que recibió de 4 a 6 ciclos planificados.	Cualitativa dicotómica	No Sí	
Alcanzó respuesta completa con el primer esquema de quimioterapia	La respuesta completa se basa en tomografía axial computarizada, y se define como una disminución a < 1.5 cm de diámetro mayor, no localizaciones extraganglionares visibles, lesiones no medibles ausentes, normalización del tamaño de órganos, y con morfología normal en médula ósea.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	

Alcanzó respuesta parcial con el primer esquema de quimioterapia	La respuesta parcial se basa en tomografía axial computarizada, y se define como una disminución \geq 50% de la suma del producto de los diámetros perpendiculares de múltiples lesiones de hasta 6 localizaciones ganglionares o extraganglionares medibles; esplenomegalia nueva o recurrente $>$ 2 cm sobre la basal o crecimiento $>$ 50% del incremento sobre la longitud normal, nuevo nódulo mayor de 1.5 cm en cualquier eje o una lesión extranodal nueva $>$ 1 cm en cualquier eje o afectación nueva o recurrente de médula ósea.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	
Requirió segundo esquema de quimioterapia	Para fines de este estudio se consideró que requirió segundo esquema de quimioterapia aquel paciente que, tras recibir de 4 a 6 ciclos planificados, no alcanzó respuesta completa o parcial o bien, presentó actividad de la enfermedad por estudio histopatológico y de inmunohistoquímica.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	
Segundo esquema de quimioterapia.	Esquema de quimioterapia administrado por segunda vez, posterior a una primer recaída, con intención de alcanzar la remisión, pudiendo constar de CHOP, R CHOP, ICE, R ICE, ESHAP, R ESHAP o algún otro.	Cualitativa ordinal	CHOP R-CHOP ICE R-ICE ESHAP R-ESHAP Otro	
Alcanzó respuesta completa con el segundo esquema de quimioterapia	La respuesta completa se basa en los criterios de Cheeson de 2014, mediante el uso de tomografía axial computarizada, y se define como una disminución $<$ 1.5 cm de diámetro mayor, no localizaciones extraganglionares visibles, lesiones no medibles ausentes, normalización del tamaño de órganos, y con morfología normal en médula ósea.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	
Alcanzó respuesta parcial con el segundo esquema de quimioterapia	La respuesta parcial se basa en los criterios de Cheeson de 2014, mediante el uso de tomografía axial computarizada, y se define como una disminución \geq 50% de la suma del producto de los diámetros perpendiculares de múltiples lesiones de hasta 6 localizaciones ganglionares o extraganglionares medibles; esplenomegalia nueva o recurrente $>$ 2 cm sobre la basal o crecimiento $>$ 50% del incremento sobre la longitud normal, nuevo nódulo mayor de 1.5 cm en cualquier eje o una lesión extranodal nueva $>$ 1 cm en cualquier eje o afectación nueva o recurrente de médula ósea.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	

Requirió tercer esquema de quimioterapia.	Para fines de este estudio se consideró que requirió tercer esquema de quimioterapia aquel paciente que, tras recibir segundo esquema de quimioterapia, no alcanzó respuesta completa o parcial o bien, presentó actividad de la enfermedad por estudio histopatológico y de inmunohistoquímica.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	
Tercer esquema de quimioterapia	Esquema de quimioterapia administrado por tercera vez, posterior a una segunda recaída, con intención de alcanzar la remisión, pudiendo constar de CHOP, R CHOP, ICE, R ICE, ESHAP, R ESHAP o algún otro.	Cualitativa ordinal	CHOP R-CHOP ICE R-ICE ESHAP R-ESHAP Otro	
Alcanzó respuesta completa con el tercer esquema de quimioterapia	La respuesta completa se basa en los criterios de Cheeson de 2014, mediante el uso de tomografía axial computarizada, y se define como una disminución a < 1.5 cm de diámetro mayor, no localizaciones extraganglionares visibles, lesiones no medibles ausentes, normalización del tamaño de órganos, y con morfología normal en médula ósea.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	
Alcanzó respuesta parcial con el tercer esquema de quimioterapia	La respuesta parcial se basa en los criterios de Cheeson de 2014, mediante el uso de tomografía axial computarizada, y se define como una disminución \geq 50% de la suma del producto de los diámetros perpendiculares de múltiples lesiones de hasta 6 localizaciones ganglionares o extraganglionares medibles; esplenomegalia nueva o recurrente > 2 cm sobre la basal o crecimiento > 50% del incremento sobre la longitud normal, nuevo nódulo mayor de 1.5 cm en cualquier eje o una lesión extranodal nueva > 1 cm en cualquier eje o afectación nueva o recurrente de médula ósea.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	
Sobrevida global	Tiempo en meses transcurrido desde el inicio de la quimioterapia y la presentación de la muerte.	Cuantitativa discontinua	Número de años, meses, días.	
Sobrevida libre de progresión	Proporción de pacientes que se mantienen sin progresión de la enfermedad, entendiéndose ésta como la recaída de la enfermedad.	Cuantitativa discontinua	Número de años, meses, días.	

J. Recolección de la información

La información se obtuvo de los expedientes clínicos físicos y de los expedientes clínicos electrónicos de los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca de enero de 2016 a diciembre de 2020. Se elaboró una tabla de recopilación de datos en Excel con el propósito de registrar las variables arriba mencionadas.

K. Prueba piloto

Al ser un estudio observacional, no requirió prueba piloto.

L. Definición del plan de procesamiento y presentación de la información

Los datos obtenidos y registrados en el archivo electrónico de Excel fueron migrados a una base de datos diseñada en el programa estadístico IBM SPSS V 21, con ayuda de dicho programa se realizó el análisis estadístico para el análisis descriptivo acorde al tipo de variable estudiada (medias con desviación estándar, medianas con rangos intercuartilares, porcentajes), análisis comparativo de variables mediante pruebas paramétricas (T de Student), no paramétricas (U de Mann-Whitney, prueba de Wilcoxon y Chi Cuadrada), medición riesgos y valor pronóstico de las variables medidas ponderada por análisis de regresión univariable y multivariable. Se estimó la probabilidad de supervivencia por métodos no paramétricos mediante el método de Kaplan-Meier.

VII. ASPECTOS ÉTICOS

Con base en el REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se dio cumplimiento a los artículos siguientes; artículo 13, en toda investigación en que el ser humano sea objeto de estudio, prevalecerá el criterio de respeto a su dignidad y la protección de los derechos y bienestar; artículo 14, la presente investigación se desarrollará conforme a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, en la contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica; artículo 16, se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación; artículo 17, artículo I, se considera una investigación sin riesgo al ser un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en este estudio, tales como revisión de expedientes clínicos; artículo 18, se suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación; artículo 23, en caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado. A su vez, se consideró y se anexó la carta de confidencialidad de datos.

VIII. RESULTADOS

Se revisaron 31 expedientes clínicos y electrónicos, que incluyeron a 18 (58.0%) mujeres y 13 (42.0%) hombres, con una mediana de edad de 54.0 (RIQ 42.0 – 65.0) años (tabla 1).

Con relación a las variables clínicas en este grupo de pacientes, encontramos que 13 (42.0%) pacientes, tenían algún tipo de comorbilidad previa (anexo II, tabla 1).

En cuanto al subtipo histológico, se identificó linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B No centro germinal en 11 (35.5%) pacientes, centrogerminal en 13 pacientes (42.0%), y no fue posible identificar clasificarlo en 7 pacientes (22.5%) (tabla 1).

Con respecto al puntaje de IPI inicial, encontramos que 11 (35.4%) pacientes tuvieron puntaje bajo, 11 (35.5%) pacientes tuvieron puntaje intermedio bajo, 4 (13.0%) pacientes con intermedio alto y 5 (16.0%) pacientes con puntaje alto (tabla 1).

El estadio Ann Arbor más frecuente fue estadio IVB (36%) seguido por el estadio IIB (29%) (tabla 1).

Respecto a los marcadores de inmunohistoquímica, 14 (45%) pacientes expresaron CD10, 21 (67.7%) expresaron BCL-2, 8 (25.8%) expresaron BCL-6 y tan sólo 2 pacientes (6.5%) expresaron C MYC. La mediana del índice de proliferación Ki-67% fue de 60% (RIQ 40 – 80%) (tabla 1).

El 100% de los pacientes alcanzó algún grado de remisión tras el primer ciclo de quimioterapia, de los cuales 11 pacientes (35.5%) presentaron recaída, requiriendo segundo ciclo de quimioterapia. Respecto al tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la primera recaída, se obtuvo una mediana de 33 meses (RIQ 24.0 – 66.0) (tabla 1).

De los 11 pacientes que presentaron recaída, 8 (25%) alcanzaron remisión. El resto (3 pacientes, 9.7% del total) requirió tercera línea de quimioterapia. El esquema de quimioterapia más empleado como primera línea fue R CHOP (21 pacientes, 67.7%). Después de la primera recaída, los esquemas de quimioterapia más utilizados fueron R-ICE (2 pacientes, 18.2%), R-ESHAP (4 pacientes, 36.3%) y Otro (5 pacientes, 45.5%). Posterior a la segunda recaída, los esquemas de quimioterapia utilizados fueron R-ESHAP (1 paciente, 3% del total) y Otro (2 pacientes, 6% del total) (tabla 1).

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la pérdida de seguimiento o muerte fue de un promedio de 68 meses +- 26 meses, con una mediana de 69 meses. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la primera recaída fue una mediana de 33 meses (RIQ 24.0 – 60.0) (tabla 1).

Respecto a la sobrevida a cinco años, 25 pacientes (80.6%) completaron el tiempo estimado, 3 pacientes (9.75%) no lo consiguieron y se perdió seguimiento de otros 3 pacientes (9.7%) (tabla 2 y fig 1).

En cuanto a la sobrevida libre de progresión de la enfermedad a cinco años, 18 pacientes (58%) se encontraban libres de enfermedad a 60 meses, 8 pacientes

(26%) permanecían con enfermedad y 5 pacientes (16%) perdieron seguimiento (tabla 2 y figura 2).

En cuanto a la supervivencia o sobrevida en meses hasta la recaída, se obtuvo una media de 49.8 meses (IC 43.3 – 56.3, p no significativa). En lo referente al número de meses transcurridos desde el diagnóstico hasta el fallecimiento, se obtuvo una media de 56.2 meses (IC 51.1 – 61.03, p no significativa).

Se midieron correlaciones entre marcadores de inmunohistoquímica y desenlaces, sin embargo, dichas mediciones no mostraron significancia estadística.

IX. DISCUSIÓN

El presente estudio arrojó datos que respaldan lo escrito en la literatura médica, no obstante, también sugiere diferencias en cuanto a las cifras descritas por otros autores.

Por ejemplo, de manera similar a lo reportado a nivel nacional, la mediana de edad en nuestra cohorte retrospectiva se aproxima bastante a lo reportado por Hernández et al¹ (54 años vs 59 años), lo cual reafirma la impresión que en México la edad de presentación del linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B sucede al menos una década antes de lo descrito a nivel global⁴. Sin embargo, a diferencia del resto del país, en nuestra serie se observó un mayor predominio del género femenino (58.1% vs 50.2%).

Nuestro estudio cuenta con diversas fortalezas. A nuestro entender, representa el primero en su género realizado en población oaxaqueña con linfoma no Hodgkin

difuso de células grandes B. Permite a su vez inferir una mayor agresividad en cuanto a la presentación inicial del linfoma ya que más de una tercera parte (35.5%) de los pacientes son diagnosticados en un estadio clínico avanzado según la clasificación de Ann Arbor (estadio IVB), si bien un 70% de los pacientes cursan con un IPI score bajo o intermedio bajo al momento del diagnóstico.

Lo anterior explica que la sobrevida global a 5 años sea del 80%, no obstante, tan sólo el 58% se encuentra libre de la enfermedad a 60 meses. Destaca además, el alto porcentaje de pacientes de nuestra serie que cursaron con recaída al primer esquema de quimioterapia (35.5%), cifra notablemente superior al reportado a nivel mundial (10 – 15%); con una media de 49.8 meses hasta la recurrencia de la enfermedad.

Al respecto, existen dos posibles explicaciones. La primera es el estadio tan avanzado de la clasificación de Ann Arbor al momento del diagnóstico. La segunda explicación podría deberse a la temporalidad del estudio, ya que se revisaron expedientes de pacientes cuyo diagnóstico databa de 2010 a la fecha, momento en el cual el uso de inmunoterapia no se había generalizado en nuestro centro hospitalario. Prueba de ello es que tan sólo dos terceras partes (67.7%) recibieron el esquema de quimioterapia de primera línea con R-CHOP.

Nuestro estudio cuenta además con debilidades. Además de las inherentes al diseño metodológico (retrospectivo), el número escaso de pacientes obligó a modificar la temporalidad del estudio, por lo que fue necesario ampliar el intervalo de 2010 a 2017 a fin de asegurar un seguimiento de 5 años que permitiera realizar

una asociación entre los marcadores de inmunohistoquímica (y por ende, el subtipo histológico según el algoritmo de Hans) y la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión. Desafortunadamente, lo anterior no fue factible precisamente ante la baja muestra analizada (31 pacientes). Otro factor que imposibilitó realizar dicha asociación fue la falta de marcadores de inmunohistoquímica en los expedientes que permitiera clasificar correctamente el subtipo de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B.

Empero, nuestro estudio identificó áreas de oportunidad para el diagnóstico de esta neoplasia en la población oaxaqueña. Es fundamental insistir en un tamizaje temprano en el grupo de pacientes de la sexta década de la vida, con el objetivo de identificar este proceso linfoproliferativo a un estadio clínico más favorable. Con el advenimiento del uso de la inmunoterapia, la reducción en el costo del fármaco y la implementación de programas que aseguran el uso gratuito de estos fármacos, aunado al empleo cada vez más generalizado de un panel de inmunohistoquímica completo, se podría aumentar considerablemente las tasas de respuesta y por ende ofrecer una mayor sobrevida global y sobrevida libre de progresión a pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B.

X. CONCLUSIÓN

En pacientes adultos con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, la sobrevida global a 5 años es del 80.6%, la sobrevida libre de progresión es de 58% con una media de 49.8 meses hasta la recaída.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernandez-Ruiz E, Alvarado-Ibarra M, Juan Lien-Chang LE, Banda-Garcia L, Aquino-Salgado JL, Barragan-Ibanez G, et al. Epidemiology and clinical characteristics of non-Hodgkin lymphoma in Mexico. *World J Oncol* 2021;12:28–33.
2. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2017;390:298–310.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375–90.
4. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021;384:842–58.
5. Taylor J, Xiao W, Abdel-Wahab O. Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics. *Blood* 2017;130:410–23.
6. Miao Y, Medeiros LJ, Li Y, Li J, Young KH. Genetic alterations and their clinical implications in DLBCL. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:634–52.
7. Pasqualucci L, Dalla-Favera R. Genetics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2018;131:2307–19.
8. Mesin L, Ersching J, Victora GD. Germinal center B cell dynamics. *Immunity* 2016;45:471–82.
9. De Silva NS, Klein U. Dynamics of B cells in germinal centres. *Nat Rev Immunol* 2015;15:137–48.

10. Blink EJ, Light A, Kallies A, Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM. Early appearance of germinal center-derived memory B cells and plasma cells in blood after primary immunization. *J Exp Med* 2005;201:545–54.
11. Nogai H, Dörken B, Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1803–11.
12. Karube K, Campo E. MYC alterations in diffuse large B-cell lymphomas. *Semin Hematol* 2015;52:97–106.
13. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in Diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452–9.
14. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* 2013;121:4021–31; quiz 4250.
15. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275–82.
16. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of

- Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059–67.
17. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977;61:1023–7.
18. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630–6.
19. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987–94.
20. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.
21. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: Clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019;37:1790–9.
22. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1285–95.

23. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2014;32:1066–73.
24. Guo Y, Chen Y, Hong X, Yu L, Ma J, Shi Y, et al. A phase II multicenter study to investigate R-ICE as a salvage therapy for relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2014;35:314–7.
25. Harting R, Venugopal P, Gregory SA, O'brien T, Bogdanova E. Efficacy and safety of rituximab combined with ESHAP chemotherapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;7:406–12.

XII. ANEXOS

ANEXO I. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

FICHA DE IDENTIFICACIÓN			
Número consecutivo del paciente:		Fecha de ingreso al HRAEO:	
Número de expediente			
VARIABLES DEMOGRÁFICAS			
Género: Mujer Hombre		Edad:	
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS			
Comorbilidad No Si	IPI inicial Bajo Intermedio bajo Intermedio alto Alto	Estadio clínico inicial Ann Arbor Estadio IA. Estadio IB. Estadio IIA. Estadio IIB. Estadio IIIA Estadio IIIB. Estadio IVA. Estadio IVB.	
Tipo histológico de LNHDCGB No centro germinal Centro germinal			
MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA			
CD10:	CD20:	C-MYC:	MUM1:
BCL - 2:	BCL -6:	Ki - 67%	
DESENLACES CLÍNICOS			
Fecha de diagnóstico dd/mm/aaaa	Fecha de inicio de primer tratamiento. dd/mm/aaaa	Esquema de quimioterapia utilizado en el primer tratamiento. CHOP R-CHOP ICE R-ICE ESHAP R-ESHAP Otro	Alcanzó remisión de la enfermedad con el primer tratamiento. No Si
Fecha de primera recaída: dd/mm/aaaa	Requirió segundo esquema de tratamiento No Sí	Esquema de quimioterapia utilizado en el segundo tratamiento. CHOP R-CHOP ICE R-ICE ESHAP R-ESHAP Otro	Alcanzó remisión de la enfermedad con el segundo esquema tratamiento No Sí
Fecha de segunda recaída: dd/mm/aaaa	Requirió tercer esquema de tratamiento No Sí	Esquema de quimioterapia utilizado en el tercer tratamiento. CHOP R-CHOP ICE R-ICE ESHAP R-ESHAP Otro	Alcanzó remisión de la enfermedad con el tercer esquema tratamiento No Sí
Sobrevida a 5 años No Sí	Estatus libre de enfermedad a 5 años No Sí	Fecha de muerte dd/mm/aaaa	

ANEXO II. TABLA 1.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas, inmunohistoquímica, tratamiento y desenlaces de los pacientes analizados.

Variable*	Resultado n = 31
<i>Variables demográficas</i>	
Edad, años; mediana (RIQ)	54.0 (42.0 – 65.0)
Género	
Mujeres	18 (58.0)
Hombres	13 (42.0)
<i>Variables clínicas</i>	
Comorbilidades previas	13 (42.0)
Tipo histopatológico de LNHDCGB	
No centro germinal	11 (35.5)
Centro germinal	13 (42.0)
IPI inicial	
Bajo	11 (35.5)
Intermedio bajo	11 (35.5)
Intermedio alto	4 (13.0)
Alto	5 (16.0)
Estadio clínico inicial Ann-Arbor	
Estadio IA.	1 (3.2)
Estadio IB.	5 (16.1)
Estadio IIA.	2 (6.5)
Estadio IIB.	2 (6.5)
Estadio IIIA	9 (29.0)
Estadio IIIB.	2 (6.5)
Estadio IVA.	2 (6.5)
Estadio IVB.	1 (3.2)
	0 (0.0)

	11 (35.5)
Marcadores de inmunohistoquímica	
CD10	14 (45.2)
CD20	31 (100.0)
C-MYC	2 (6.5)
MUM1	8 (25.8)
BCL-2	21 (67.7)
BCL-6	8 (25.8)
Ki-67%, mediana (RIQ)	0.60 (0.40 – 0.80)
Tratamiento	
Esquema de quimioterapia utilizada en el 1er tratamiento	
CHOP	2 (6.5)
R-CHOP	21 (67.7)
Otro	8 (25.8)
Remisión con el 1er tratamiento	31 (100.0)
Primera recaída	11 (35.5)
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la primera recaída, meses; mediana (RIQ)	33.0 (24.0 – 60.0)
Esquema de quimioterapia utilizada en el 2o tratamiento	
R-ICE	2 (18.2)
R-ESHAP	4 (36.4)
Otro	5 (45.5)
Remisión con el 2o tratamiento	6 (66.7)
Segunda recaída	3 (9.7)
Esquema de quimioterapia utilizada en el 3er tratamiento	
R-ESHAP	1 (33.3)
Otro	2 (66.7)
Remisión con el 3er tratamiento	0 (0.0)
Desenlaces	
Fallecimientos	3 (9.6)

Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento, meses; mediana (min – max).	14.0 (6.0 – 55.0)
--	-------------------

ANEXO III. TABLA 2.

Tabla 2. Desenlaces clínicos.

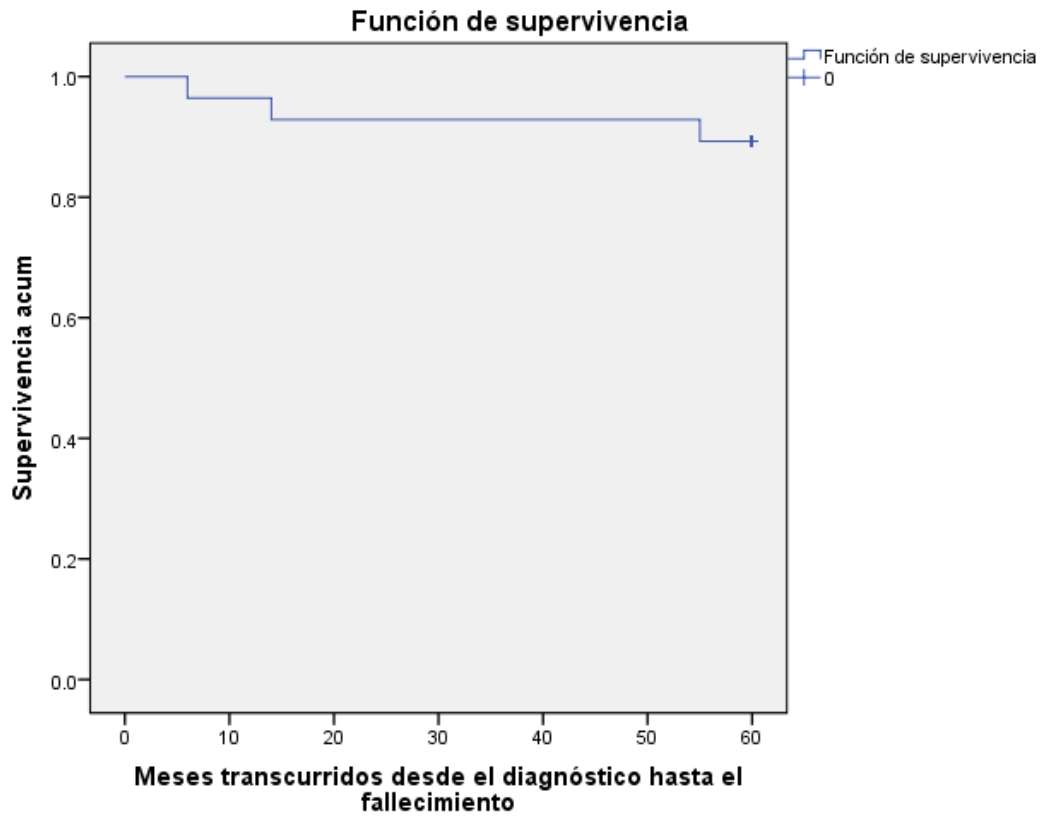
Variable	Resultado
<i>Desenlaces clínicos</i>	
Sobrevida a 5 años, n (%)	25 (89.3)*
Sobrevida libre de enfermedad a 5 años, n (%)	18 (69.2)**

*n = 28

**n = 26

ANEXO IV. FIG. 1.

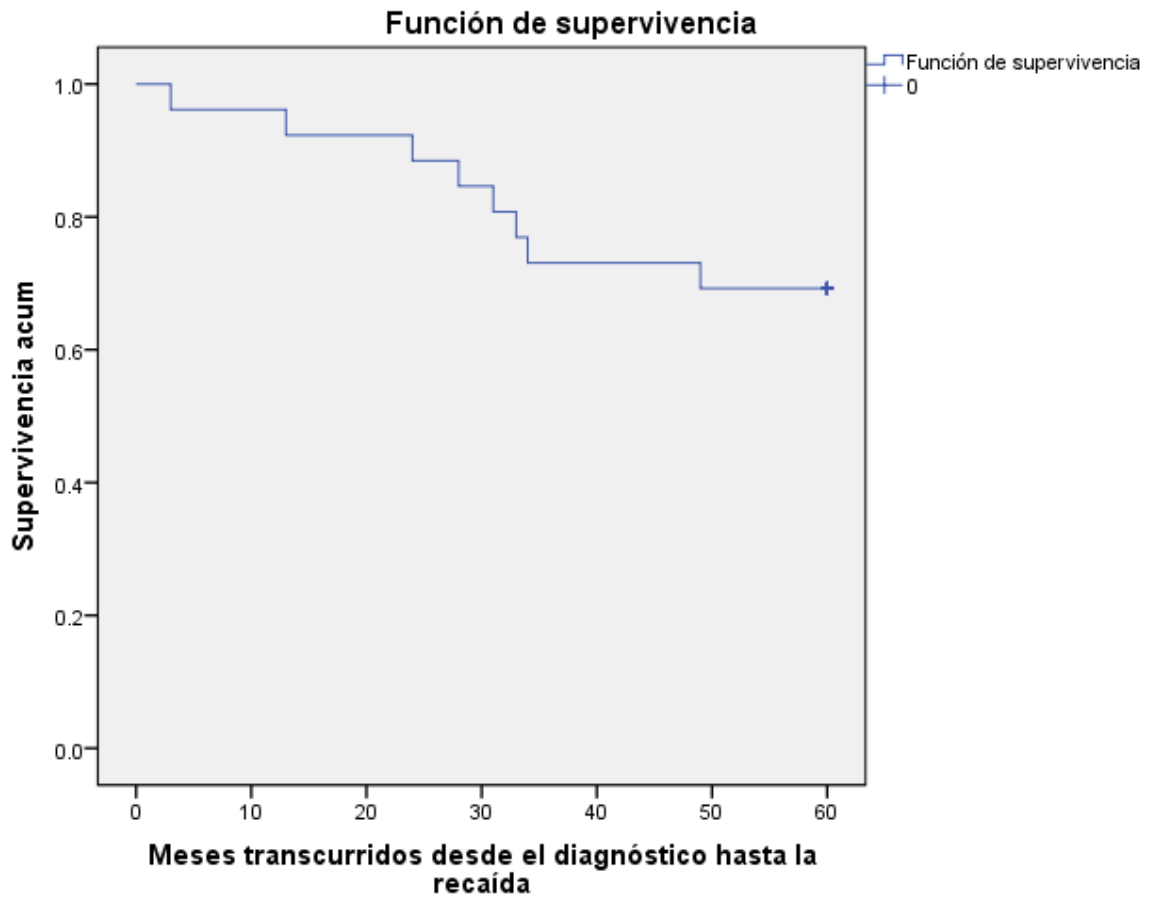
Figura 1. Sobrevida global a 5 años.



25 (89.3%) de los pacientes.

ANEXO V. FIG 2.

Figura 2. Sobrevida libre de enfermedad a 5 años.



18 (69.2%) de los pacientes.

ANEXO VI. CARTA DE APROBACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



San Bartolo Coyotepec, Oaxaca; 13 de diciembre de 2022
Oficio No. HRAEO/DG/686/2022

Asunto: Carta de aprobación de protocolo de investigación.

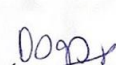
DR. JAVIER ANTONIO MÉNDEZ LÓPEZ
MÉDICO RESIDENTE
INVESTIGADOR PRINCIPAL

Presente

Por medio de la presente me permito informarle respecto al protocolo titulado "Correlación entre inmunohistoquímica y sobrevida en pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca de enero de 2016 a diciembre de 2020." este protocolo ha sido registrado con el siguiente número HRAEO-CI-CEI-003-2021 ante los Comités de Investigación y Ética en Investigación.

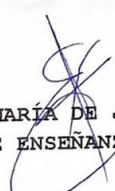
Así mismo me permito informarle que su protocolo ha sido APROBADO por los Comités de Investigación y Ética en Investigación.

Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.


DRA. ALBA VÁSQUEZ PALACIOS
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL
REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE OAXACA



HOSPITAL REGIONAL DE
ALTA ESPECIALIDAD
DE OAXACA


ELABORÓ: DRA. MARÍA DE JESÚS PINACHO COLMENARES
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HRAEO.

C.c.p. Expediente del Comité de Investigación.
C.c.p. Expediente del Comité de Ética en Investigación.
C.c.p. Subdirección de Enseñanza e Investigación.

Alcance del documento: Interno, 2022, 13 de diciembre de 2022.
Tel: 095 204 50 00 - Dirección General de Hospital de Alta Especialidad de Oaxaca

