



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIO ONCOLOGÍA

**UTILIDAD DE LA ESCALA GERIÁTRICA 8 (G8) PARA LA PREDICCIÓN
DE TOXICIDAD RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO DE
RADIOTERAPIA EN ADULTOS MAYORES CON LINFOMA DIFUSO DE
CÉLULAS GRANDES B.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGÍA

PRESENTA:

DR. CÉSAR CÁRDENAS PÉREZ GALLARDO

DRA. DIANA VANESA TOLEDANO CUEVAS

DIRECTORA DE TESIS

CIUDAD DE MÉXICO, 30 DE MARZO 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Ciudad de México, a 25 de abril de 2022

No. Ref/INCAN/CI/0232/2022

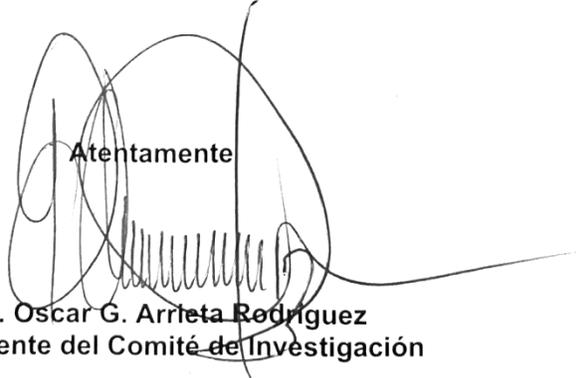
ASUNTO: Estudio Retrospectivo 034

Dra. Diana Vanesa Toledano Cuevas
Investigadora Principal
P r e s e n t e.

Estimada Dra. Toledano:

Se ha recibido y revisado el proyecto: **“Utilidad de la escala Geriátrica 8 (G8) para la Predicción de Toxicidad Relacionada con el Tratamiento de Radioterapia en Adultos Mayores con Linfoma Difuso de Células B Grandes.”**, quedando registrado con el **No. 2022/034**, autorizando la realización de este, debido a que es un estudio sin riesgo, ya que utilizarán material archivado en expedientes clínicos, **NO** es necesario la aprobación de un Consentimiento Informado.

Atentamente



Dr. Oscar G. Arrieta Rodríguez
Presidente del Comité de Investigación

ABREVIATURAS

AVBD:	Adriamicina, Vinblastina, Dacarbazina.
ADL:	Activities in Daily Living
ALK:	Anaplastic Lymphoma Kinase
BAAF:	Biopsia por Aspiración con Aguja Fina
CB:	Células B.
CBA:	Células B Activado
CGA:	Comprehensive Geriatric Assessments.
CGB:	Centro Germinal B
CHOP:	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona.
CIRS:	Cumulative Illness Rating Scale
CIRS-G:	Cumulative Illness Rating Scale - Geriatric
CIRS-G:	Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics
CL:	Control Local.
CNK:	Células Natural Killer.
CT:	Células T.
CTCAE:	Common Terminology Criteria for Adverse Events.
DEL:	Linfoma Doble Expresor
DHL:	Double Hit Lymphoma
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group.
E-IPI:	Elderly - International Prognostic Index
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
EPOCH:	Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina.
FISH:	Hibridación Fluorescente In Situ
G8:	Escala Geriátrica 8.
GCO:	Global Cancer Observatory
GDS-15:	Geriatric Depression Scale
GELA:	Grupo de Estudios de Linfomas del Adulto.
GHSG:	German Hodgkin Study Group.
GROG:	The Italian Geriatric Oncology Group
GUG:	Timed Get Up and Go
HDL:	Deshidrogenasa Láctica
HIV:	Human Inmunodeficiency Virus.
HVH8:	Herpes Virus Humano 8
IADL:	Instrumental Activities in Daily Living
IARC:	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.
INCAN:	Instituto Nacional de Cáncerología México.
IPI:	Índice Pronóstico Internacional.
ISGO:	Sociedad Internacional Oncológica Geriátrica.
ISRT:	In Site Radiotherapy
KPS:	Karnofsky Performance Score.
LB:	Linfocito B
LCB:	Linfoma de Células B
LCBA:	Linfoma de Células B Activado
LCGB:	Linfoma Centro Germinal B

LDCGB	
NOS:	Linfoma Difuso de Células Grandes B No Especificado
LDCGB:	Linfoma Difuso de Células Grandes B.
LF:	Linfoma Folicular
LH:	Linfoma de Hodgkin.
LNH:	Linfoma No Hodgkin.
LT:	Linfocito T
MD:	Metástasis a Distancia.
mm:	Milímetros.
MMSE:	Mini Mental Status Exam
MYC:	Myelocitomatosis Oncogen
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network.
NCI:	National Cancer Institute.
NK:	Natural Killer.
NOS:	No Especificado
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
PET/CT	Positron Emission Tomography/Computed Tomography.
QLQ-30:	Quality of Life Self Questionnaire
QT:	Quimioterapia.
RCDOP:	Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina liposomal, Vincristina, Prednisona.
RCHOP:	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona, Rituximab.
RGCVP:	Rituximab, Gemcitabina, Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona.
RM:	Resonancia Magnética.
RT:	Radioterapia.
RTC:	Radioterapia de consolidación.
RTOG:	Radiation Therapy Oncology Group.
SEER:	Survillance, Epidemiology and End Results Program
SG:	Supervivencia Global.
SIOG:	International Society of Geriatric Oncology
SLE:	Supervivencia Libre de Enfermedad.
SLF:	Supervivencia Libre de Falla.
SLP:	Supervivencia Libre de Progresión.
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences.
TAC:	Tomografía Axial Computarizada.
THL:	Triple Hit Lymphoma

ÍNDICE

1.- RESUMEN	7
ABSTRACT	8
2.- INTRODUCCIÓN	9
3.- MARCO TEÓRICO	10
3.1 LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B	10
3.2 CLASIFICACIÓN MOLECULAR Y CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS	11
3.3 SUBGRUPOS DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B	12
3.3.1 <i>Linfoma Centro Germinal Tipo B y Linfoma de Células B Activas</i>	12
3.3.2 <i>Linfoma asociado a MYC</i>	13
3.4 TRATAMIENTO DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B	15
3.4.1 <i>Enfermedad limitada</i>	15
3.4.2 <i>Enfermedad Avanzada</i>	16
3.4.3 <i>Enfermedad voluminosa y refractaria</i>	17
3.4.4 <i>Tratamiento de pacientes frágiles y adulto mayor</i>	18
3.5 ESCALA GERIÁTRICA 8	20
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
5.- JUSTIFICACIÓN	24
6.- OBJETIVOS	24
6.1 OBJETIVO GENERAL	24
6.2 OBJETIVO PRIMARIO.....	24
6.3 OBJETIVO SECUNDARIO	24
7.- HIPÓTESIS	25
7.1 HIPÓTESIS NULA	25
7.2 HIPÓTESIS ALTERNA	25
8.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	25
8.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:	25
8.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	26
8.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	26
8.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	26
8.5 VARIABLES	27
8.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
8.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
8.8 RECURSOS HUMANOS	30
8.9 RECURSOS FÍSICOS Y ECONÓMICOS.....	30
9.- RESULTADOS	30
9.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES	30
9.2 G8 Y FRAGILIDAD	31
9.3 TRATAMIENTO	33
9.4 TOXICIDAD Y EVENTOS ADVERSOS	36
9.5 SUPERVIVENCIA GLOBAL	39
10.- DISCUSIÓN	40
11.- CONCLUSIONES	41
15.- ANEXOS	42
ANEXO 1. CUESTIONARIO GERIÁTRICO G8	42
ANEXO 2. CUESTIONARIO GERIÁTRICO G8 MODIFICADO	42
16.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Índice Pronóstico Internacional y ajustado a su edad y desenlaces a 5 años.....	10
Tabla 2 Marcadores, translocaciones más comunes y genes en el LDCGB.....	12
Tabla 3 Linfoma asociado a expresión de c – MYC.....	14
Tabla 4 Escala de 5 puntos de Deauville.....	15
Tabla 5 Síndromes geriátricos más frecuentes al diagnóstico en LNH.....	22
Tabla 6 listado de variables.....	27
Tabla 7 Características Generales.....	31
Tabla 8 Tipo de toxicidad durante la quimioterapia.....	38
Tabla 9 Regresión logística G8.....	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Clasificación de la OMS 2022 para LDCGB: Subtipos y entidades relacionadas.....	12
Figura 2 Alizadeh et al. Supervivencia global de pacientes CGB y CBA y su correspondencia con el Índice Pronóstico Internacional (IPI).....	13
Figura 3 Subtipos de acuerdo con célula de origen y expresión de c - MYC.....	15
Figura 4 Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 5 años R-CHOP Vs. R-CHOP + RT.....	16
Figura 5 NCCN. Tratamiento del LDCGB enfermedad voluminosa y avanzada (AA III – IV).....	18
Figura 6 Tratamiento de pacientes geriátricos y frágiles.....	19
Figura 7 Comparación a 3 años en Supervivencia global y libre de progresión para pacientes clasificados como IPI y E-IPI.....	22

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Distribución de etapa clínica por subtipo molecular.....	32
Gráfico 2 Clasificación de la OMS y pérdida >3 kg.....	32
Gráfico 3 Curva ROC y área bajo la curva de G8 modificado.....	33
Gráfico 4 Esquemas de quimioterapia utilizados de acuerdo con la fragilidad G8.....	33
Gráfico 5 Determinación de estado funcional al diagnóstico y su relación con Fragilidad por G8 .	34
Gráfico 6 Tipo de respuesta por esquema, número de ciclos y fragilidad.....	35
Gráfico 7 Toxicidad a radioterapia por fragilidad de acuerdo con G8.....	36
Gráfico 8 Eventos adversos de acuerdo con número de ciclos, fragilidad por G8 y esquema de tratamiento.....	37
Gráfico 9 Distribución de G8 entre los grupos con evento adverso.....	38
Gráfico 10 Supervivencia global pacientes frágiles Vs. Muy frágiles por G8 modificado.....	39

1.- Resumen

El linfoma No Hodgkin (LNH) es un grupo heterogéneo de enfermedades malignas del sistema linfático, dentro de los subtipos agresivos el más común es el Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCGB) que representa el 30% de los casos. A pesar de este comportamiento agresivo, el LDCGB, es potencialmente curable con el estándar de tratamiento actual que involucra quimioterapia y radioterapia de consolidación. El 30% del total de casos son diagnosticados en pacientes de 80 años, edad que de acuerdo con el Índice Pronóstico Internacional (IPI) se considera un factor de mal pronóstico por lo que este grupo etario no son considerados aptos para recibir tratamiento estándar. Actualmente no existe una escala pronóstica que determine la fragilidad de un adulto mayor o pronostique toxicidad derivada del tratamiento estándar por lo que esta población es poco representada dentro de los ensayos clínicos siendo difícil determinar la eficacia y tolerancia de los tratamientos. La escala geriátrica 8 (G8) y sus criterios, han emergido como una opción viable y eficaz para el auxilio en la toma de decisiones con respecto al tratamiento de radioterapia en adultos mayores debido a su corto tiempo en su aplicación y baja complejidad para el personal no especializado. ^(1,2,3)

Objetivo: Determinar la utilidad de la escala geriátrica 8 (G8) para clasificar a los pacientes mayores de 60 años que pueden recibir tratamiento intensivo con intención curativa para el LDCGB de acuerdo con su estado funcional y la probabilidad de presentar eventos adversos relacionados con el tratamiento.

Materiales y métodos: Pacientes ≥ 60 años con diagnóstico confirmado de LDCGB tratados con quimio-radioterapia con esquemas de primera línea de acuerdo con las guías NCCN, se realizó G8 de forma retrospectiva para determinar a la población frágil dentro de estos pacientes y posteriormente se comparó para determinar la probabilidad de desarrollar eventos adversos.

Resultados: De enero 2017 a diciembre 2020, con una mediana de seguimiento de 22.53 meses, se analizó la información de 213 pacientes con una media de edad fue de 70 años. Se realizó un G8 (ABC 0.452, IC 95% 0.365-0.54) modificado y se dividió a la población en muy frágiles $n=82$, ≤ 8.5 puntos, y frágiles $n= 131$, $>$ de 8.5 puntos. Para la predicción de evento adverso, se utilizó el G8 convencional, se demostró que pacientes < 11 puntos tienen 2.52 veces más probabilidad de presentar un evento adverso ($p=0.0029$). El 63.8% de los pacientes recibieron el tratamiento estándar de quimioterapia con RCHOP por 6 ciclos sin diferencia estadística entre grupos ($p=0.132$), el segundo esquema más utilizado fue RminiCHOP por 4 ciclos. Los pacientes frágiles tuvieron mayor número de respuestas completas comparadas con el grupo muy frágil (59.5% Vs 35.4%, $p=0.001$) mientras que el grupo muy frágil tuvo mayor número de eventos adversos 67.1% Vs 44.3%, $p=0.001$ y la mayoría de estos fueron relacionados con el esquema RCHOP. La radioterapia fue bien tolerada presentando solo un 7% de toxicidad no mayor a grado 2, la dosis más utilizada fueron 36 Gy para consolidación y 20 Gy como tratamiento paliativo, sin diferencia entre su estado de fragilidad por G8 ($p=0.670$). La supervivencia global para ambos grupos a 5 años fue similar para pacientes frágiles y muy frágiles 70% Vs 64.69% respectivamente.

Conclusiones: El G8 es una herramienta útil para determinar fragilidad en pacientes mayores y determinar el riesgo de eventos adversos durante el tratamiento, aunque se requieren estudios aleatorizados para confirmar estos hallazgos, la supervivencia global alcanzada con el tratamiento estándar de quimio-radioterapia en pacientes mayores, frágiles es superior a la reportada en la literatura.

Palabras Clave: Linfoma de Hodgkin Difuso de Células Grandes B (LDCGB), pacientes geriátricos, radioterapia, RCHOP.

Abstract

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is a heterogeneous group of malignant diseases of the lymphatic system. Within the aggressive subtypes, the most common is Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL), which represents 30% of cases. Despite its aggressive behavior, DLBCL is potentially curable with the current standard of treatment involving chemotherapy and consolidation radiotherapy. 30% of all cases are diagnosed in patients over 80 years of age, which is considered a poor prognostic factor according to the International Prognostic Index (IPI), making this age group ineligible for standard treatment. Currently, there is no prognostic scale that determines the frailty of an older adult or predicts toxicity derived from standard treatment, making this population underrepresented in clinical trials and making it difficult to determine the efficacy and tolerance of treatments. The geriatric scale 8 (G8) and its criteria have emerged as a viable and effective option to assist in decision-making regarding radiotherapy treatment in older adults due to its short application time and low complexity for non-specialized personnel. ^(1,2,3)

Objective: To determine the usefulness of the Geriatric Scale 8 (G8) to classify patients over 60 years old who can receive intensive treatment with curative intent for DLBCL according to their functional status and the probability of experiencing adverse events related to treatment.

Materials and methods: Patients ≥ 60 years of age with confirmed diagnosis of DLBCL treated with chemo-radiotherapy with first-line regimens according to NCCN guidelines were retrospectively assessed using G8 to determine the frail population within these patients, and subsequently compared to determine the probability of developing adverse events.

Results: From January 2017 to December 2020, with a median follow-up of 22.53 months, information from 213 patients was analyzed with a mean age of 70 years. A modified G8 (ABC 0.452, 95% CI 0.365-0.54) was performed, and the population was divided into very frail $n=82$, ≤ 8.5 points, and frail $n=131$, >8.5 points. For the prediction of adverse events, the conventional G8 was used, and it was demonstrated that patients <11 points have 2.52 times more probability of presenting an adverse event ($p=0.0029$). 63.8% of patients received standard chemotherapy treatment with RCHOP for 6 cycles without statistical difference between groups ($p=0.132$), the second most used scheme was RminiCHOP for 4 cycles. Frail patients had a higher number of complete responses compared to the very frail group (59.5% Vs 35.4%, $p=0.001$), while the very frail group had a higher number of adverse events 67.1% Vs 44.3%, $p=0.001$ and most of these were related to the RCHOP scheme. Radiotherapy was well-tolerated, presenting only 7% of toxicity not greater than grade 2, with the most used dose being 36 Gy for consolidation and 20 Gy for palliative treatment, with no difference between their frailty status by G8 ($p=0.670$). Overall survival for both groups at 5 years was similar for frail and very frail patients, 70% Vs 64.69% respectively.

Conclusions: The G8 is a useful tool to determine frailty in older patients and determine the risk of adverse events during treatment, although randomized studies are required to confirm these findings. The overall survival achieved with standard chemo-radiotherapy treatment in frail older patients is superior to that reported in the literature.

Key words: Diffuse Large Cell B Hodgkin lymphoma (LDCGB), geriatric patients, radiation therapy, RCHOP.

2.- Introducción

El linfoma No Hodgkin (LNH) es un grupo heterogéneo de enfermedades malignas originadas de los linfocitos B (LB) y T (LT) en varias etapas de diferenciación. El 60% al 75% se desarrolla en tejido linfoide como ganglios linfáticos, bazo y médula ósea, puede presentarse en prácticamente cualquier tejido con un comportamiento variado desde el tipo más indolente, linfoma folicular, hasta los linfomas de mayor agresividad, Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCGB) y Burkitt.⁽¹⁾

Aproximadamente el 85 – 90% de los linfomas se originan de los linfocitos B, mientras el resto deriva de los Linfocitos T o células NK (CNK). Los dos tipos más comunes de LNH son el LDCGB y el linfoma folicular (LF) representando el 35% y el 20% de la totalidad de LNH. ⁽¹⁾

La incidencia de LNH es 50% mayor para la población masculina y se estima que esta aumenta un 0.5% de forma anual. ⁽²⁾ De acuerdo con la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC), en México el LNH se encuentra como la neoplasia número diez en incidencia y el número once con respecto a la mortalidad reportando hasta 3,071 decesos anuales mientras que; en el mundo es el número 12 en mortalidad e incidencia. ⁽³⁾

El linfoma No Hodgkin es una enfermedad que predomina en los adultos mayores, la media de edad de presentación es de 67 años; siendo en este grupo etario el LDCGB el subtipo más común, catalogado como uno de los subtipos de mayor agresividad, se estima que hasta el 30% del total de casos son diagnosticados en pacientes de 80 años o mayores y sin tratamiento la mediana de supervivencia global es de un año o menos. ⁽⁴⁾

A pesar de este comportamiento agresivo, el LDCGB, es potencialmente curable. Sin embargo, pese a los avances en el tratamiento, la mayoría de los pacientes de edad avanzada ya sea por su estado funcional o comorbilidades, son considerados en frágiles y por lo tanto no aptos para recibir tratamiento intensivo con intención curativa por lo que este grupo etario tiene menor supervivencia comparado con los menores de 60 años. ⁽⁵⁾

Esta población geriátrica, a pesar de ser una fracción importante de los casos, esta poco representada dentro de los ensayos clínicos ya que; la edad mayor a 60 años es un factor pronóstico englobado en el índice pronóstico internacional (IPI) que determina la supervivencia de estos pacientes (**Tabla 1**). El IPI, desarrollado en 1993, tiene la finalidad de identificar, de forma más precisa, aquellos pacientes con peor pronóstico a largo plazo con el objetivo de implementar estrategias terapéuticas más agresivas y disminuir el tratamiento intensivo en aquellos de mejor pronóstico reduciendo los efectos adversos del tratamiento, además, de ayudar en el diseño e interpretación de ensayos clínicos. ⁽⁶⁾

El impacto de la edad como factor pronóstico fue descrito de acuerdo con el International Non – Hodgkin´s Lymphoma Prognostic Factors Project. En este estudio se utilizó 60 años como límite de edad ya que en los estudios previos a 1993, esta era la edad límite como criterio de inclusión. Los resultados de este estudio demostraron que la supervivencia global a 5 años para el grupo mayor a 60 años fue de 41% Vs. 60% para el grupo menor a 60 años ($P < 0.001$). Ante esta diferencia en supervivencia, se ajustó el índice pronóstico para el grupo menor a 60 años y reflejar su buen pronóstico al tratamiento a diferencia de su contraparte de pacientes mayores a 60 años quienes a pesar de tener un número similar en respuestas completas su menor supervivencia libre de recurrencia hizo sospechar que este grupo tenía un riesgo elevado de muertes relacionadas a

linfoma y no por otras causas, aunque esto solo fue basado en las muertes observadas y no fue reportado.⁽⁶⁾

Tabla 1 Índice Pronóstico Internacional y ajustado a su edad y desenlaces a 5 años.

Índice Pronóstico Internacional (IPI) e IPI ajustado a la edad			
Criterio	IPI	IPI ajustado a la edad	Puntaje
Edad	> 60	N/A	1
ECOG	≥ 60	≥ 60	1
Ann Arbor	III - IV	III - IV	1
Sitios extraganglionares	≥ 2	≥ 2	1
Elevación DHL	Elevada	Elevada	1
Riesgos por puntaje			
Bajo	0 - 1	0	
Intermedio bajo	2	1	
Intermedio alto	3	2	
Alto	0 - 5	3	
Desenlaces			
	SG 5 años	SG a 5 años	
Bajo	91%	86%	
Intermedio bajo	81%	66%	
Intermedio alto	65%	53%	
Alto	59%	55%	

Extraído de A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. (1993), elaborado por autor.

3.- Marco teórico

3.1 Linfoma Difuso de células grandes B

El Linfoma Difuso de Células grandes B (LDCGB) representa el 30% de los casos de linfoma No Hodgkin (LNH) mayormente prevalece en la población masculina con una edad de presentación a partir de la séptima década de la vida. A pesar de su curso clínico agresivo actualmente, la estrategia terapéutica establecida como estándar de tratamiento; rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) ha demostrado tasas curativas de hasta 70%.⁽⁷⁾

A pesar de que la mayoría de los pacientes se presenta sin antecedentes de linfoma, el LDCGB puede originarse de un linfoma de células B de bajo grado subyacente conocido u oculto. Estudios epidemiológicos sustentan causas multifactoriales y complejas sobre su origen; podemos considerar algunos de ellos como genéticos, alteraciones inmunitarias, infecciones virales, así como exposición ocupacional y ambiental. A pesar de que el LDCGB no es considerado hereditable algunos estudios han identificado susceptibilidades genéticas que implican vías involucradas con la función inmune.⁽⁷⁾

La aplicación del perfilamiento genético, en el LDCGB, es uno de los mayores avances para esclarecer las diferencias de este grupo heterogéneo de neoplasias de las cuales el 80% se ha agrupado utilizando el término de Linfoma difuso de células grandes B de forma general, logrando identificar subgrupos clínicamente moleculares y biológicos, cada uno de ellos con diferente curso pronóstico y respuestas terapéuticas.⁽⁸⁾

3.2 Clasificación molecular y características patológicas

El diagnóstico requiere de una revisión patológica detallada y evaluada por un experto hemato patólogo. Adicionalmente a las características morfológicas, el diagnóstico y clasificación del linfoma, requiere de estudios especializados que incluyen hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés) y análisis moleculares. Las muestras tomadas por biopsia con aguja fina (BAAF) se consideran inadecuadas para la evaluación patológica y a pesar de que las muestras tomadas por biopsia incisional son utilizadas comúnmente, la mayoría de las ocasiones son insuficientes para la evaluación completa y solo deberían considerarse cuando no es posible realizar una biopsia escisional. ⁽⁹⁾

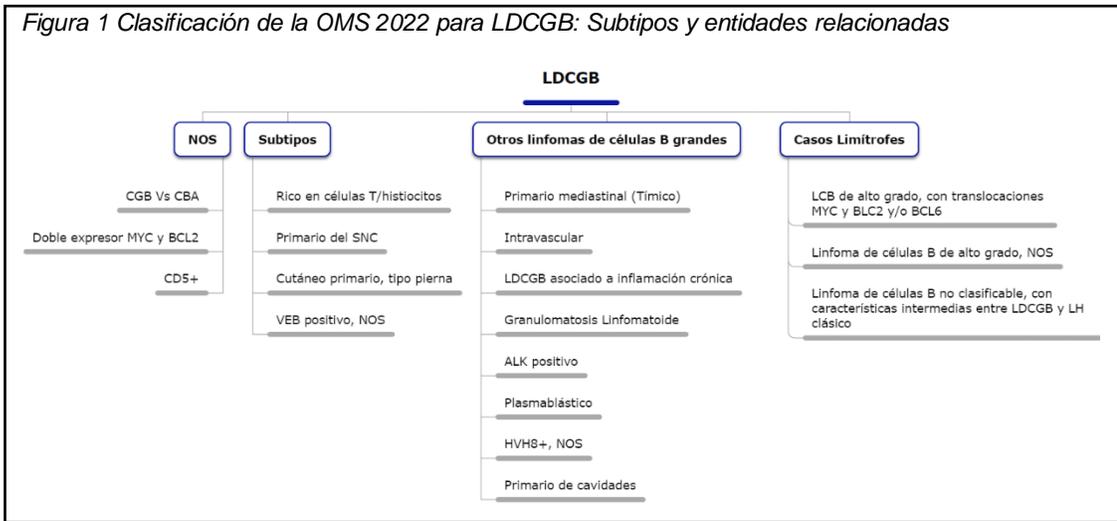
Actualmente, se utiliza la cuarta edición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la clasificación del linfoma (**FIGURA 1**), editada en 2022 la cual agrupa a estas entidades heterogéneas y define al LDCGB como una neoplasia de células B en patrón difuso, característicamente con un tamaño mayor que los histiocitos benignos del mismo tipo de tejido en revisión. Esta clasificación se basa exclusivamente en hallazgos morfológicos contrastando con los avances moleculares de esta entidad en la actualidad, siendo el Linfoma de Células Grandes B No especificado (LDCGB NOS) el más común. ⁽¹⁰⁾

Los hallazgos histológicos del LDCGB son diversos, sin embargo, las variantes más comunes son:

- a) **Centroblástica:** Representa el 80% de los casos, los centroblastos son células grandes con un núcleo ovalado a redondo y poseen una cantidad moderada de citoplasma, cromatina vesicular y 2 a 3 nucleolos pequeños comúnmente localizados adyacentes a la membrana nuclear. ⁽¹⁰⁾
- b) **Inmunoblástica:** Definida con la presencia de al menos el 90% de inmunoblastos en la neoplasia, representa solo del 8 al 10% de los casos. Los inmunoblastos son células grandes linfocíticas cada una con citoplasma abundante basofílico prominente, localizado de forma central y con un nucleolo cuya forma se asemeja a un trapecio y una membrana nuclear de donde emergen cuerdas de cromatina en forma de “patas de araña”. ⁽¹⁰⁾
- c) **Anaplásica:** Representa solo el 3% de todos los casos, caracterizada por una gran cantidad de células de linfoma con un núcleo pleomórfico y bizarro. Esta variante puede mimetizar las células de Reed – Sternberg o células anaplásicas de linfoma de células grandes. ⁽¹⁰⁾

La evaluación del inmunofenotipo no solo se requiere para establecer el diagnóstico si no también, este análisis, se utiliza como predictor pronóstico, selección y uso para terapias dirigidas puede ser realizada mediante inmunohistoquímica y citometría de flujo. La expresión de antígenos de células B como CD19, CD20 y CD22 así como factores de transcripción de células B que incluyen PAX5, BOB1 y OCT2. La expresión más común es la CD20 la cual actualmente es indicación para el uso de Rituximab. Cerca del 10% al 15% de casos son positivos para CD30 y el 20 al 25% positivos para PD-L1 y PD L2 cuya expresión se correlaciona con respuesta terapéutica a inhibidores de PD1 (**TABLA 2**).

Figura 1 Clasificación de la OMS 2022 para LDCGB: Subtipos y entidades relacionadas



Adaptado de Swerdlow, The 2022 revision of the World Health Organization Classification of lymphoid neoplasms and realizado por el autor. ALK, Anaplastic Lymphoma Kinase; BCL2, B Cell Lymphoma 2; BCL6, B Cell Lymphoma 6; CGB, Centro Germinal B; CBA, Células B Activado; HVH8, Herpes Virus Humano 8, LCB, Linfoma de Células B; LH, Linfoma de Hodgkin; LDCGB, Linfoma Difuso de Células Grandes B; MYC; Myelocitomatosi oncogen; NOS, No especificado; OMS, Organización Mundial de la Salud.

Los análisis de citogenética permiten identificar cariotipos complejos asociados a resistencia a tratamientos o que predicen comportamientos clínicos agresivos. Existen tres translocaciones principales que ocurren en el LDCGB, la más común hasta en el 30% de los casos es la BCL6 en la localización del cromosoma 3q27, las translocaciones t (14:18) (q21;q32)/IGH – BCL2 se presentan del 20% al 30% de los casos; aquellas que involucran MYC llegan a presentarse hasta el 15% de los casos considerados de alto grado (**TABLA 2**). En la práctica clínica, los análisis citogenéticos en tejido fresco no son comunes y en su lugar se utiliza el FISH para la evaluación de los rearrreglos de BCL6, BCL2 y MYC en tejido fijo en parafina. ⁽¹¹⁾

Tabla 2 Marcadores, translocaciones más comunes y genes en el LDCGB.

Marcadores	Frecuencia	Traducción clínica	Genes	Frecuencia	Translocaciones
CD 5	5 - 10%	Pronóstico	BCL2	20 - 30%	t(14:18)(q32;q21)
CD10	30 - 60%	Diferenciador de CGB	BCL6	30 - 40%	t(3:v)(q27:v)
CD19	Común	Diagnóstico y terapia blanco	MYC	10%	t(8:v)(q24:v)
CD20	Común	Diagnóstico y terapia blanco	IGH	30 - 40%	t(3:v)(q27:v)
CD22	Común	Diagnóstico y terapia blanco	PAX5	1%	t(9;14)(p13;q32)
CD30	Variable	Pronóstico y terapia blanco	TP53	20%	

Realizado por el autor.

Realizado por el autor.

3.3 Subgrupos de Linfoma difuso de células grandes B

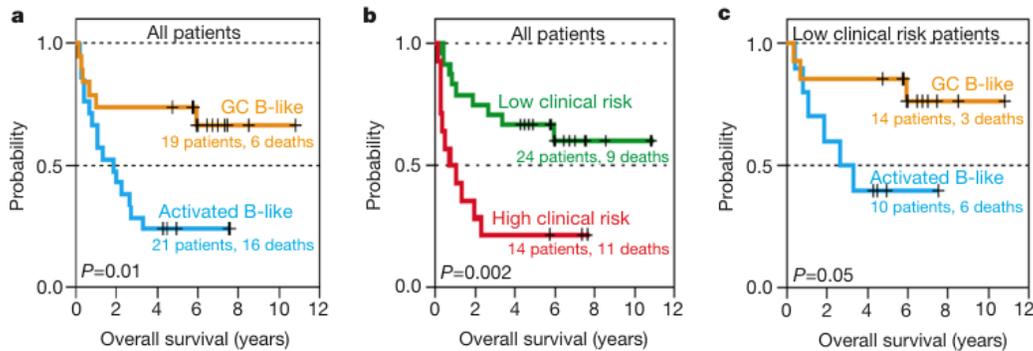
3.3.1 Linfoma Centro Germinal Tipo B y Linfoma de Células B Activas

El perfilamiento genético ha logrado establecer dos tipos moleculares distintos de LDCGB, el Centro Germinal tipo B(CGB) y el linfoma de Células B Activas (LCBA) mientras que solo del 10 al 15% en la actualidad son catalogados como inclasificables. Estos subtipos se basan en la célula de origen la cual se encuentra en diferentes estados de diferenciación linfoidea con mecanismos oncogénicos únicos, aberraciones genéticas particulares y desenlaces oncológicos diferentes. ⁽¹²⁾

El LCBA se caracteriza principalmente por su mal pronóstico con una supervivencia libre de progresión a 3 años del 40% al 50% que contrasta con el 75% para el CGB (**FIGURA 2**). Se caracteriza principalmente por la activación crónica del factor nuclear kB, mientras que el CGB expresa genes comúnmente detectados en el centro germinal de las células B; BCL6 y EZH2. ⁽¹²⁾

El estándar de oro para clasificar al LDCGB en estos dos subgrupos es el perfilamiento genético y es considerado ampliamente con un predictor pronóstico importante, aunque tradicionalmente estos métodos no son de acceso universal y en la mayoría de los casos solo son realizados en centros de alto volumen; como resultado varios autores han desarrollado algoritmos para subsanar este obstáculo. El algoritmo propuesto por Hans et al ⁽¹³⁾, uno de los más utilizados, emplea el CD10, BCL6 y MUM1/IRF4 con un corte de reactividad del 30% para dividir aquellos como Centro Germinales y No Centros Germinales con una correlación con el perfil genético del 73%. ⁽¹⁴⁾ Actualmente el algoritmo propuesto por Choi et.al ⁽¹⁴⁾, tiene un 93% de correlación con el perfilamiento y utiliza un sistema de cinco anticuerpos; GCET1, CD10, BCL6, MUM1/IRF4 y FOXP1. ⁽¹⁴⁾

Figura 2 Alizadeh et al. Supervivencia global de pacientes CGB y CBA y su correspondencia con el Índice Pronóstico Internacional (IPI).



Alizadeh AA et. al, 2000. ⁽¹²⁾ A) Gráfica Kaplan-Meier de supervivencia global en pacientes con LDCGB agrupados de acuerdo con el perfilamiento genético. B) Kaplan-Meier sobre supervivencia global de pacientes con LDCGB agrupados de acuerdo con el Índice Pronóstico Internacional. C) Kaplan-Meier de supervivencia global para pacientes con IPI de bajo riesgo (0 – 2 puntos) agrupados de acuerdo con el perfilamiento genético. Observe cómo, a pesar de un índice pronóstico de bajo riesgo, los pacientes con Linfoma de células B activas (LCBA) presentan una supervivencia global similar a aquellos pacientes con IPI de alto riesgo y de su contraparte en la cohorte general de la gráfica A.

3.3.2 Linfoma asociado a MYC

El análisis detallado de aberraciones moleculares, tanto mutaciones genéticas como pérdidas o ganancias de copias, propone un futuro para nuevas taxonomías del LDCGB con la finalidad de, identificar individualmente cada entidad más allá de su célula de origen.

La expresión de la proteína c – MYC abarca un tercio de los casos de LDCGB y se reconoce que esta proteína interviene en eventos de transformación en las células B ya que es un factor de transcripción con roles sobre la proliferación y crecimiento celular (**TABLA 3**). Este gen se encuentra localizado en el cromosoma 8q24 normalmente, su regulación estricta resulta en bajos niveles de c- MYC con la habilidad de inducir apoptosis además de sus múltiples funciones. ⁽¹⁵⁾

Estas propiedades lo hacen susceptible a sobreexpresión a través de mutagénesis por inserción, amplificación genética y translocaciones. ⁽¹⁵⁾

Tabla 3 Linfoma asociado a expresión de c – MYC

	Doble/Triple Golpe	Doble Expresor
Definición	Linfoma de alto grado con reordenamientos de <i>myc</i> y <i>bcl2</i> o <i>myc</i> y <i>bcl6</i>	Expresión de proteína de MYC y BCL2 y/o BCL6 en al menos 40% y 60% de las células.
Determinación	Hibridación In situ por inmunofluorescencia (FISH)	Inmunohistoquímica
Característica	Reordenamientos	Expresión
Pronóstico	SLP a 5 años: 18% SG a 5 años: 27%	SLP a 5 años: 32% SG a 5 años: 36%
Implicación clínica	Clasificado como linfoma de alto grado	Aumenta riesgo de recurrencia en SNC
Subtipos asociados	Predomina en CGB	Predomina en CBA

Extraído de Lin p, et al, 2007⁽¹⁵⁾.

Linfoma Doble/Triple Golpe (*Double/Triple Hit*)

El Linfoma de doble golpe fue definido por Aukema et. al, como aquel linfoma de células B portador de reordenamientos en la familia de reguladores MYC y usualmente reordenamientos en los oncogenes BCL2, BCL6 y en menor frecuencia, BCL3 o CDNND1 determinadas por hibridación *In situ* por inmunofluorescencia (FISH). El LDH (por su abreviatura en inglés **Double Hit Lymphoma**) se considera dentro de la clasificación de la OMS como de alto grado. Algunos casos con reordenamientos de MYC, BCL2 y BCL6 se denominan **Linfoma de triple golpe** (*Triple Hit Lymphoma*). Los casos de DHL representan cerca del 10%; siendo la presentación más común MYC/BCL2 hasta un 65%, mientras que la combinación MYC/BCL6 solo el 15% de los casos. Aquellos considerados THL ocurren solo en el 15% de todos los LDCGB.⁽¹⁶⁾

En un estudio alemán que involucró el uso de un esquema de quimioterapia de mayor agresividad (R-MegaCHOEP), se evidenció el impacto negativo en supervivencia global en un grupo de pacientes que presentaban reordenamientos en MYC y BCL2⁽¹⁷⁾. Horn et al. reportó una pobre supervivencia global en pacientes tratados con RCHOP y la presencia simultánea de translocaciones MYC y BCL6⁽¹⁸⁾.

Los pacientes que portan estos reordenamientos tienen un curso clínico agresivo presentándose con enfermedad avanzada caracterizada por involucro extra ganglionar que puede incluir sistema nervioso central y médula ósea. Paradójicamente estos pacientes pueden compartir origen centro germinal B, y CBA, con un curso clínico poco predecible, aunque en la mayoría de los casos con pobre respuesta a tratamiento incluso con RCHOP.⁽¹⁸⁾

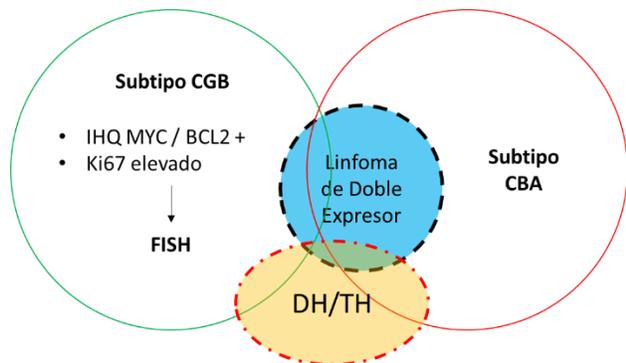
Linfoma Doble Expresor (*Double Expresor Lymphoma*)

El linfoma doble expresor (DEL), también conocido como doble positivo, se define como aquel donde MYC y BCL2 se expresan por inmunohistoquímica con cortes del 40 – 50% y 50 a 70% respectivamente. El DEL es más común que el DHL representando hasta el 30% de los casos de LDCGB y se asocia comúnmente al subtipo de células B activas (CBA).⁽¹⁹⁾

Más que una entidad clínico-patológica distinta se considera un marcador pronóstico sobre la respuesta al tratamiento. El consorcio del grupo RCHOP llevó a cabo un análisis genético en pacientes con LDCGB tratados con RCHOP reportando; la ocurrencia de la doble expresión tanto en los subtipos CGB como en CBA, siendo de mayor predominancia en el último y con un pobre

pronóstico similar explicado por la expresión de MYC la cual resulta en una regulación a la baja de los genes que codifican la células de la matriz extracelular, adhesión celular y regulación a la alta de los genes asociados a la proliferación ⁽²⁰⁾. Más tarde el grupo alemán para el estudio del LH, a través de su estudio fase II cuyo objetivo era identificar subgrupos pronósticos basados en la determinación de la célula de origen reportaron que la doble expresión de MYC y BCL2 predice mal pronóstico sobre supervivencia global. ⁽²¹⁾

Figura 3 Subtipos de acuerdo con célula de origen y expresión de c - MYC



Un tercio de LDCGB es positivo a MYC/BCL2 por IHQ, una parte de pacientes DHL cae dentro del grupo doble expresor. Debido a los altos costos en la secuenciación para todos los pacientes, y a pesar de que no existe un consenso avalado por literatura, se recomienda la realización de FISH únicamente para los pacientes con IHQ positiva a MYC y BCL2 de subtipo CGB ya que la presencia de esta translocación ensombrece el pronóstico de este.

3.4 Tratamiento de Linfoma Difuso de Células Grandes B

3.4.1 Enfermedad limitada

El 30% de los pacientes se presentan con enfermedad limitada definida como etapa clínica I – II, de acuerdo con el IPI, no voluminosa y anatómicamente localizada con ausencia de sintomatología sistémica. ⁽²²⁾

El tratamiento de elección es la quimioterapia sistémica con el esquema estándar que consiste en; Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona (R-CHOP) de acuerdo con el estudio fase III de no inferioridad, FLYER. Este, confirmó que cuatro ciclos de R-CHOP en pacientes de 60 años o menos, ECOG 0 -1 y respuesta completa, de acuerdo con la escala de Deauville, (TABLA 4) durante el tercer ciclo se alcanza una supervivencia global a 5 años de 85 a 95%. ⁽²²⁾

Tabla 4 Escala de 5 puntos de Deauville

Puntaje	Definición
1	Sin captación
2	Captación ≥ mediastino
*3	Captación > mediastino pero ≤ hígado
4	Captación moderadamente > hígado
5	Captación mayor que el hígado o nuevas lesiones
Interpretación	
1-3 Respuesta completa	
4 Respuesta parcial	
5 Progresión	

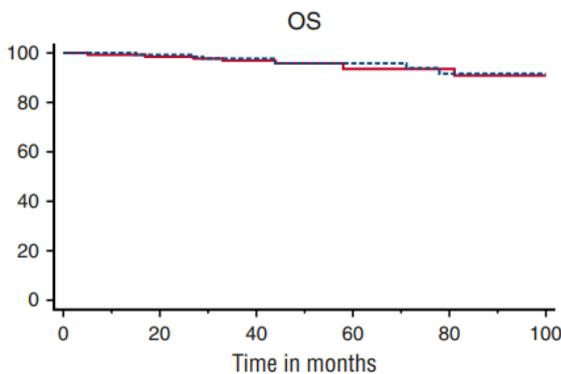
* En caso de que se use un de escalamiento de dosis de QT, un Deuville 3 podría considerarse enfermedad estable o positivo.

Extraído Perez, C. and Brady, L., 2019. Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology. 7th ed.

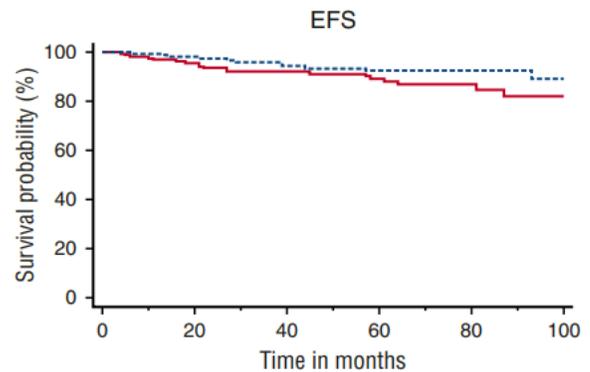
El uso de radioterapia como tratamiento de consolidación en la enfermedad limitada es controversial, aunque históricamente en la era pre – Rituximab demostró, a través de diversos estudios, ser efectiva en disminuir la recurrencia en campo, aunque sin demostrar aumento en la supervivencia global. ⁽²³⁾

Actualmente el uso de radioterapia como consolidación en enfermedad limitada no se recomienda para pacientes con respuesta metabólica completa. Lamy et al. demostró que el uso de R-CHOP + RT de consolidación no es inferior a R-CHOP por cuatro ciclos en pacientes que alcanzan respuesta metabólica completa por PET/CT, este estudio prospectivo, multicéntrico fase III, aleatorizó 334 pacientes el 94% con IPI 0 - 1, todos ellos tratados con R-CHOP durante 4 ciclos y posterior evaluación por PET/CT a las 4 semanas de tratamiento, a recibir radioterapia de consolidación 40 Gy / 20 fracciones o continuar en observación, a 5 años la SLP para el brazo de R-CHOP y R-CHOP + 40 Gy fue de 89% Vs 92% respectivamente mientras que la SG fue de 92% Vs 96% sin diferencias significativas (**FIGURA 4**). ⁽²⁴⁾

Figura 4 Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 5 años R-CHOP Vs. R-CHOP + RT



Lamy et al. Kaplan Meier de supervivencia global para pacientes con respuesta metabólica completa después del cuarto ciclo. Línea sólida, RCHOP, línea punteada RCHOP + RT



Lamy et al. Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad línea sólida, RCHOP, línea punteada RCHOP + RT

3.4.2 Enfermedad Avanzada

El 70% de los pacientes con LDCGB se presenta con etapa III – IV; el estándar de tratamiento consiste en 8 ciclos de R-CHOP, aunque el esquema R-ACVBP (Rituximab, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vindesina, Bleomicina y Prednisona) es la única opción de quimioterapia sistémica que ha demostrado tener una ventaja en supervivencia global para pacientes con IPI ajustado a la edad de 1, su perfil de toxicidad hace poco práctica su aplicación. ⁽²⁵⁾

El tratamiento para pacientes con doble o triple golpe con DA-EPOCH-R, a pesar de los resultados prometedores, aún se encuentra en fase de estudio para su uso en pacientes con LDCGB de alto riesgo. ⁽²⁶⁾

Del mismo modo que en la enfermedad limitada, el papel de la radioterapia de consolidación en pacientes con enfermedad avanzada es controversial para aquellos que logran una respuesta metabólica completa y solo se reserva para aquellos pacientes con progresión de la enfermedad, sitios con enfermedad residual evidenciada por PET/CT y enfermedad voluminosa. ⁽²⁷⁾

3.4.3 Enfermedad voluminosa y refractaria

Enfermedad Refractaria

Aproximadamente el 15% de pacientes tratados con R-CHOP presentarán enfermedad refractaria caracterizada por respuesta incompleta (Deauville 4) o recurrencia dentro de los 6 meses posterior al tratamiento inicial. Hasta el 25% de los pacientes recurrirá dentro de los primeros 2 años de tratamiento.

El pronóstico para pacientes con enfermedad refractaria es pobre con una supervivencia aproximada de 6 meses a comparación con aquellos con recurrencias tardías (> 2 años posterior al tratamiento).⁽²⁷⁾

El trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el contexto de enfermedad refractaria o recurrente es la mejor opción de tratamiento con intención curativa, sin embargo, solo la mitad se considera candidato y en gran medida, la mayoría de los pacientes tienen mal estado funcional. Aquellos pacientes mayores o considerados “No Fit” con mal estado funcional o comorbilidades coexistentes y aquellos con antecedente de recurrencia post trasplante se consideran no candidatos a este tratamiento, optando por el uso de quimioterapia monodroga o un régimen multiagente como Rituximab, Gemcitabina y Oxaliplatino (R-GemOx).⁽²⁸⁾

Enfermedad Voluminosa

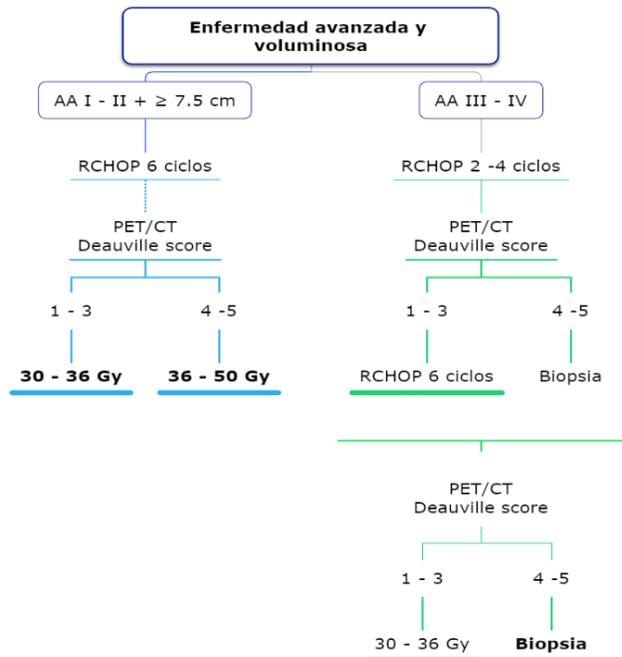
La definición de enfermedad voluminosa en el LDCGB varía desde los 6 hasta 10 cm en eje de mayor dimensión. De acuerdo con el estudio llevado a cabo por el grupo MabThera, el efecto negativo del diámetro máximo tumoral sobre la supervivencia global ocurre en un punto de corte de 6 cm o más con una diferencia de supervivencia global que va del 7.6% hasta 11% para pacientes tratados con esquemas que incluyen Rituximab y de 8 hasta 15.7% para aquellos pacientes donde no se utiliza Rituximab como parte de su esquema.⁽²⁹⁾

El corte adoptado de forma general es un tumor ≥ 7.5 cm, debido a que en múltiples estudios ha demostrado una adecuada concordancia con la heterogeneidad de variables que tiene el LDCGB, siendo estudiado por célula de origen, expresión c-MYC, etapas clínicas o IPI aún en la era del Rituximab.^(30, 31)

El tratamiento de radioterapia, tanto para enfermedad avanzada como voluminosa, juega un papel fundamental como tratamiento de consolidación. Aviles et al. demostró que aquellos pacientes con etapa IV o enfermedad voluminosa que recibieron radioterapia de consolidación tuvieron mejor supervivencia global y libre de progresión (SG 87% Vs 66%, SLE 82% Vs. 55%) que aquellos que solo recibieron tratamiento sistémico, aunque la mayor crítica de este estudio es que el Rituximab no fue parte del tratamiento sistémico.⁽³²⁾

La radioterapia a sitio involucrado (ISRT) demostró una supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años, para la etapa III – IV y enfermedad voluminosa, de 89% y 76% (P 0.008, 0.003) respectivamente a comparación con aquellos pacientes que fueron tratados con R CHOP únicamente (SG 66%, SLE 55%, P .003) de acuerdo con un estudio retrospectivo realizado por el MDACC, las dosis de radioterapia en este estudio fueron de 30 Gy a 40 Gy.⁽³³⁾

Figura 5 NCCN. Tratamiento del LDCGB enfermedad voluminosa y avanzada (AA III – IV)



3.4.4 Tratamiento de pacientes frágiles y adulto mayor

El 30% de los casos de LDCGB son diagnosticados en adultos mayores a partir de los 70 años, de acuerdo con el IPI, una edad mayor a 60 años se considera un factor pronóstico negativo para la supervivencia global.

El tratamiento en el adulto mayor es desafiante (**Figura 6**), el 34% se presenta con pobre estado funcional al diagnóstico y hasta el 80% presenta comorbilidades de acuerdo con la Escala Acumulada de Enfermedades (CIRS). Una evaluación clínica geriátrica es la mejor estrategia previo a la elección del tratamiento con la finalidad de individualizar el esquema con menor probabilidad de efectos adversos. ⁽³⁴⁾

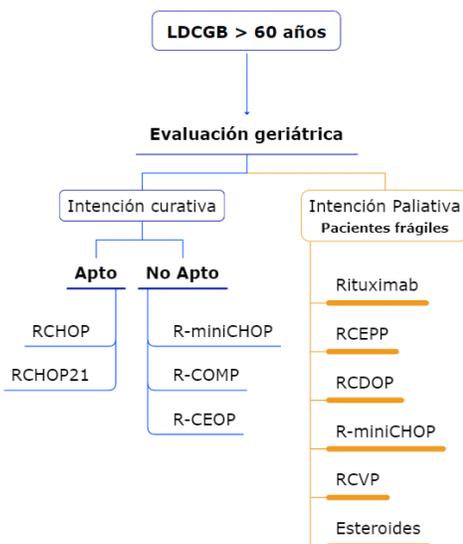
Para lo anterior, se han propuesto diferentes escalas, pruebas y cuestionarios con la finalidad de utilizar los resultados para clasificar a los pacientes en tres categorías; frágil, apto y no apto para recibir un tratamiento intensivo. ⁽³⁵⁾ La más utilizada es la evaluación geriátrica integral o CGA, por sus siglas en inglés (Comprehensive Geriatric Assessment) se basa en la evaluación a través de cuestionarios por puntaje, los cuales incluyen:

- Escala de Katz: Evalúa la posibilidad de llevar a cabo actividades básicas de la vida diaria como comer, asearse y vestirse por sí mismo.
- Escala de Lawton: Evalúa la autonomía en las actividades sociales complejas como ir de compras, realizar llamadas telefónicas y administrar el dinero.
- Escala de calificación de enfermedades acumuladas o CIRS por sus siglas en inglés (Cumulative Illness Rating Scale): Evalúa, objetivamente, las enfermedades crónicas geriátricas tomando en cuenta su severidad.

De acuerdo con los resultados en estas escalas, un paciente **Apto** se considera; < 80 años, con un puntaje normal en la escala de Katz y Lawton sin comorbilidades relevantes. Un paciente > 80 años con puntaje normal en Katz y Lawton sin comorbilidades o un paciente de 60 – 80 años con comorbilidades grado 2, por CIRS, con alteraciones menores en Katz y Lawton se consideran **No aptos**. Los pacientes **Frágiles** son aquellos pacientes No aptos > 80 años o menores con comorbilidades > grado 2. ⁽³⁵⁾

Para pacientes considerados **Aptos** el estándar de tratamiento es la inmunoterapia con R-CHOP administrada cada 21 días, aún en este grupo etario los resultados de este tratamiento a 10 años mostraron una SLP de 36% y SG del 43%. ⁽³⁶⁾ Existen distintas opciones de tratamiento sistémico para pacientes **No aptos** basados en el estándar con R-CHOP, como el RCHOP con dosis al 70% el cual, de acuerdo con Meguro et al, demostró ser una opción razonable para pacientes mayores con tasas de respuesta completa al tratamiento y SLP similares a RCHOP, 79% Vs 78% y 64% Vs 72% respectivamente, pero con mejor perfil de toxicidad hematológica. ⁽³⁷⁾ El segundo esquema más utilizado para los pacientes no aptos es el R-miniCHOP el cual ha demostrado tasas de respuesta completa del 62% y una SG a 2 años del 59% con solo 2% de toxicidad grado 4. ⁽³⁸⁾ Además, existen múltiples opciones paliativas para pacientes frágiles, aunque la literatura es limitada ya que estos pacientes son excluidos en su totalidad de los estudios, algunos involucran la administración únicamente de esteroides, Bendamustina monoterapia o con Rituximab, Rituximab monodrogra u observación.

Figura 6 Tratamiento de pacientes geriátricos y frágiles



El tratamiento de radioterapia para pacientes mayores está bien establecido para aquellos considerados **Aptos** para recibir tratamiento con intención curativa a base de R-CHOP. El estudio RICOVER-60, incluyó 1242 pacientes entre 60 y 80 años, ECOG ≥ 1 los cuales todos ellos recibieron CHOP 14 y fueron aleatorizados en cuatro brazos; CHOP 14 x 8 ciclos, CHOP 14 x 6 ciclos, y CHOP 14 x 8 ciclos + Rituximab y CHOP 14 x 6 ciclos + Rituximab. Todos los pacientes con enfermedad voluminosa inicial, definida como ≥ 7.5 cm, e involucro extra ganglionar recibieron radioterapia de consolidación a 36 Gy independientemente de la respuesta a la quimioterapia. El mejor brazo de tratamiento para este grupo de pacientes fue RCHOP 14 por seis ciclos seguido de radioterapia con un beneficio absoluto del 19.3% en supervivencia libre de evento a 3 años, 10.4% en supervivencia global a 3 años. ⁽³⁹⁾

Posteriormente, RICOVER-noRTh, comparó el brazo de tratamiento del RICOVER 60 con pacientes que recibieron el mismo esquema (R-CHOP14 + 2R) sin radioterapia de consolidación. Los resultados de este estudio demostraron que no es posible omitir la radioterapia de consolidación en pacientes mayores ya que la supervivencia libre de evento, libre de progresión y supervivencia global fue menor en aquellos que no recibieron radioterapia (A 3 años SLE 40% Vs 66%, SLP 61% Vs 75%, SG 63% Vs 78%).⁽⁴⁰⁾

Por lo anterior, para pacientes mayores a 60 años con adecuado estado funcional (ECOG \geq 1) la radioterapia de consolidación debe formar parte del tratamiento intensivo por la probabilidad de falla a tratamiento y progresión de la enfermedad al omitirla. Esto es menos claro para pacientes considerados **No Aptos** o **frágiles**, debido en gran medida, a la hipótesis de una menor probabilidad para un paciente frágil de tolerar un tratamiento multimodal, encontrarse poco representados en estudios clínicos y no ser incorporados a las opciones de tratamiento para este grupo.

3.5 Escala geriátrica 8

Para pacientes geriátricos con diagnóstico de cáncer, la decisión de iniciar una maniobra terapéutica multimodal de primera línea tiene como base el estado funcional del paciente. Desde 2005, la Sociedad Internacional de Geriátrica Oncológica (SIOG) recomienda la aplicación de una Evaluación Geriátrica Integral o CGA, por sus siglas en inglés (Comprehensive Geriatric Assessment), la cual se define, de acuerdo con Elis et al 2011, como; *“proceso de diagnóstico interdisciplinario enfocado en determinar la situación médica, psicológica y capacidad funcional en una persona mayor frágil para desarrollar un plan integral de tratamiento y seguimiento”*. Esta evaluación considera el estado de salud general, las comorbilidades, medicación y parámetros sociales a través de diversas herramientas geriátricas validadas las cuales, en combinación con una intervención multidisciplinaria ha demostrado mejorar la supervivencia, calidad de vida y estado funcional tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios en pacientes con enfermedades crónicas no malignas.⁽⁴¹⁾

En la última década, la CGA, se ha propuesto como una herramienta oncológica útil para identificar a los pacientes geriátricos que pueden beneficiarse de un tratamiento oncológico estándar de aquellos con alto riesgo de complicaciones y/o los cuales son demasiados vulnerables para recibir un tratamiento agresivo contra la enfermedad. Sin embargo, aún no existe un formato de evaluación geriátrica específica para el paciente mayor con cáncer, además, esta evaluación requiere una disponibilidad de tiempo, recursos humanos y materiales considerables lo que dificulta su aplicación en centros de alto volumen con recursos financieros limitados. A pesar del surgimiento en los últimos años de versiones de CGA abreviadas y el desarrollo de otras herramientas geriátricas estas no se han validado para el paciente geriátrico en el contexto oncológico.

El estudio de Girre et al. (2005), realizó un análisis de las variables dentro de las distintas escalas geriátricas que tuvieran una asociación independiente con la decisión del cambio de tratamiento, reportando que posterior a una consulta y evaluación geriátrica el plan oncológico inicial fue modificado en el 38.7% de los pacientes, dentro del análisis multivariado para encontrar los dominios de las múltiples escalas geriátricas utilizadas que estuvieran asociados de forma independiente a las modificaciones de los planes oncológicos, la mayoría de los cambios estuvieron asociados para los pacientes con menor índice de masa corporal (IMC < 23) $p= 0.029$, independientemente de que el 50% de la población de estudios tuviera un impacto en las actividades de la vida diaria o un ECOG \geq 2. Además, la mayoría de las modificaciones fueron para el tratamiento sistémico, dichas modificaciones consistían en la selección de un esquema de

tratamiento con menor toxicidad o dosis sin reportar modificaciones en el uso de radioterapia como tratamiento inicial. ⁽⁴²⁾

En 2011, Caillet et. al, en su estudio prospectivo de 375 pacientes con media de edad de 79.6 años con diagnóstico de cáncer, reportó que posterior a la CGA, el tratamiento oncológico inicial fue modificado con la finalidad de intensificar el tratamiento oncológico (10%), retrasar el tratamiento oncológico para mejorar condiciones generales (9%) y disminución en la intensidad del tratamiento (80%) dentro de este último rubro, el 85.7% recibió mejor soporte como tratamiento oncológico final. Además, en este estudio se reportó que, a diferencia de la quimioterapia la cual se programó en el 70% de los pacientes y posterior a la evaluación geriátrica solo el 15.4% recibió el tratamiento o la cirugía la cual fue seleccionada como tratamiento inicial en el 28% de los pacientes y solo el 5% recibió el tratamiento; la conducta con respecto a la radioterapia sufrió solo una variación del 1% (13% como tratamiento inicial previo a la valoración geriátrica y 12% como tratamiento final). Finalmente, Caillet, concluyó que dentro de su análisis multivariado los únicos factores independientes asociados al cambio de tratamiento, dentro de la evaluación geriátrica, se deben a la presencia de malnutrición (OR, 2.72, IC 95%, 1.05 – 1.53) y al desarrollo de las actividades de la vida diaria (OR 1.26, IC 95%. 1.14 – 6.49). ⁽⁴³⁾

La escala G8 (**Anexo 1**), fue desarrollada por Ballera et al, en 2012, en un estudio prospectivo de 364 pacientes adultos mayores con diagnóstico oncológico cuyo objetivo principal fue valorar la utilidad del CGA en pacientes mayores con diagnóstico oncológico tratados con quimioterapia de primera línea, la evaluación geriátrica integral se realizó posterior a la evaluación oncológica y la prescripción de tratamiento por un equipo de geriatras utilizando los siguientes cuestionarios y escalas: Actividades instrumentadas de la vida diaria (IADL) y Actividades de la vida diaria (ADL), Escala de depresión geriátrica 15 (GDS-15), Examen mini mental (MMSE), Mini Evaluación Nutricional (MNA) y Cuestionario de calidad de vida (QLQ-C30), escala de calificación acumulada de enfermedades para pacientes geriátricos (CIRS-G) y Levántate y ve cronometrado (GUG) ⁽⁴⁴⁾.

Dentro de este estudio se propuso el cuestionario G8 el cual consiste en ocho preguntas, las cuales toma siete rubros seleccionados de la herramienta Mini Evaluación Nutricional (MNA) y la edad. Estos rubros fueron seleccionados debido a los hallazgos del estudio ELCAPA (Caillet et al, 2011) donde se asociaron de forma independiente a muerte dentro de los primeros seis meses de inicios del tratamiento, además, estos rubros no solo se orientan al estado nutricional también exploran el estado cognitivo, comorbilidades y salud mental. Los resultados de este estudio, con respecto al cuestionario G8, demostraron curvas ROC muy similares a los siete cuestionarios evaluados, sugiriendo valores de corte de 14 puntos con una sensibilidad de 85% y una especificidad de hasta 65% ⁽⁴⁴⁾.

Posteriormente, en 2014, se realizó una validación multicéntrica en el estudio ONCODAGE, con la finalidad de validar de forma prospectiva la escala G8 para identificar pacientes geriátricos con cáncer que requieran valoración geriátrica comparándola con el CGA como estudio de referencia, de forma secundaria se evaluó su precisión y valor predictivo en supervivencia a 1 año. El cuestionario G8 demostró ser una herramienta de aplicación rápida, reproducible que no requiere personal especializado y cuya sensibilidad fue de 76.5% con una especificidad de 64.4%, el área bajo la curva comparada con el estándar, CGA, fue 0.804 además de una menor cantidad de falsos negativos 53% CGA Vs 18% G8. Concluyendo que una puntuación en el cuestionario G8 anormal tiene un HR 2.72, $p < 0.0001$ como factor pronóstico de supervivencia. ⁽⁴⁵⁾

4.- Planteamiento del problema

Se tiene proyectado que para el año 2030, la población mayor de 75 años se verá triplicada, aumentando un 8 a 10% los diagnósticos de pacientes con LDCBG tomando en cuenta que el 30% de los casos son diagnosticados a partir de los 70 años. De acuerdo con un análisis, realizado por el SEER, el 33% de los pacientes considerados adultos mayores con LDCBG no reciben un tratamiento con intención curativa al ser considerados *No aptos (Unfit)* o *Frágiles*.⁽⁴⁶⁾

Las escalas pronósticas como el IPI, son herramientas fundamentales para definir grupos de riesgo con desenlaces distintos y orientar en la toma de decisiones sobre el tratamiento. La edad > 60 años, es un factor pronóstico negativo en supervivencia global por lo que, en la mayoría de los ensayos clínicos, los pacientes mayores de edad son excluidos para evitar ensombrecer los resultados del tratamiento. A pesar de sus múltiples variantes, incluyendo el E-IPI (**FIGURA 7**), no ha logrado representar a los subgrupos de pacientes, de 60 a 80 años, que tienen pronósticos muy distintos con relación a sus condiciones generales.⁽⁴⁷⁾

Figura 7 Comparación a 3 años en Supervivencia global y libre de progresión para pacientes clasificados como IPI y E-IPI

Grupo de riesgo	n	3 años SLF (95% IC)	3 años SG (95% IC)
Diferente para IPI y E-IPI			
IPI intermedio bajo y E-IPI bajo	42	79 (67,91)	87 (77,97)
IPI intermedio alto y E-IPI intermedio bajo	41	63 (47,79)	78 (64,92)
IPI intermedio alto y E-IPI intermedio alto	30	41 (23,59)	53 (35,71)
Similar para IPI y E-IPI			
IPI intermedio bajo y E-IPI intermedio bajo	33	59 (43,75)	70 (54,86)
IPI intermedio alto y E-IPI intermedio alta	48	51 (37,65)	60 (46,74)
IPI alto y E-IPI alto	42	28 (13,43)	36 (22,50)

SLF, Supervivencia Libre de Falla, SG, Supervivencia Global, IPI, Índice Pronóstico Internacional, E-IPI Índice Pronóstico Internacional adultos mayores, IC, Intervalo de Confianza

Extraído y traducido de Advani et al. Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPI).
 Note la diferencia en desenlaces al cambiar el corte de edad a >70 (E-IPI), al parecer, tanto el IPI como E-IPI no son capaces de predecir adecuadamente los desenlaces del grupo de mayor edad.

La asociación del mal pronóstico y una edad avanzada no es clara, generalmente los pacientes mayores suelen tener diversas comorbilidades incluso algunas discapacidades que merman las actividades de la vida diaria. En un estudio retrospectivo donde se realizó un análisis, de pacientes mayores de 80 años con LNH, sobre sus características, estado funcional, pérdida de actividades de la vida diaria y su repercusión en la selección de tratamiento con sus respectivos desenlaces oncológicos y geriátricos, se confirmó, que el LNH más común en este grupo etario es el LDCBG hasta un 42%, el 34% de estos pacientes se presenta con un comportamiento agresivo en etapas avanzadas con involucro de múltiples sitios extraganglionares y enfermedad voluminosa, además, 80% presentan un CIRS-G de 6, el 74% un puntaje de 3 o 4 en al menos una categoría, presentando un síndrome geriátrico al inicio del diagnóstico hasta el 30% (TABLA 5).⁽⁴⁸⁾

Tabla 5 Síndromes geriátricos más frecuentes al diagnóstico en LNH

Comorbilidad	% de presentación
Demencia	26%
Osteoporosis	23%
Depresión	20%
Síndrome de caídas	19%
Incontinencia	12%

El 20% de los pacientes con LNH agresivo muestran pérdida de capacidad para realizar una o varias, actividades de la vida diaria y de forma inicial el 30% se consideran frágiles para un tratamiento intensivo con intención curativa y en su lugar se utilizan opciones de quimioterapia paliativa con dosis reducidas que ofrecen modestos resultados en desenlaces oncológicos con la finalidad de conservar la calidad de vida sin embargo la supervivencia global en pacientes no aptos, independientemente del tratamiento seleccionado es del 20%.⁽⁴⁸⁾

Los desenlaces oncológicos sobre la combinación de quimioterapia y radioterapia, en la era pre - Rituximab eran muy similares al tratamiento estándar actual. El estudio aleatorizado ECOG 1484 demostró que el tratamiento de quimioterapia con esquema CHOP y radioterapia en pacientes con enfermedad voluminosa, EC III – IV, con 40 Gy para pacientes con respuesta parcial y 30 Gy con respuesta completa, mejora la supervivencia global y libre de enfermedad a seis años (69% y 63% respectivamente).⁽⁴⁹⁾

Elegir un esquema modificado, en dosis o fármacos, aún en pacientes no aptos, significa obtener desenlaces oncológicos inferiores, sobre todo con respecto al control de la enfermedad. En este aspecto, podemos afirmar que la radioterapia tiene ventaja sobre el tratamiento sistémico ya que las condiciones generales, la presencia de comorbilidades o la dificultad para llevar a cabo actividades complejas de la vida diaria no son contraindicaciones para el tratamiento siendo posible, disminuir la toxicidad y preservar la función de órganos involucrados. Sin embargo, uno de los mayores obstáculos para estos pacientes es la accesibilidad y duración del tratamiento, especialmente para aquellos que son dependientes o tiene comorbilidades que ocasionan un déficit mayor y se debe considerar que la habilidad de los tejidos sanos para repararse en los pacientes mayores es fisiológicamente menor.⁽⁴⁹⁾

Un estudio observacional realizado por el Grupo Italiano de Geriátría Oncológica (GROG) demostró que la toxicidad Grado 3 a 4, de acuerdo con la RTOG, asociada al tratamiento de radioterapia en pacientes mayores es solo del 3% y aquellos que presentaron dicha toxicidad no suspendieron el tratamiento de forma definitiva y en su lugar solo se suspendió unos días. Desafortunadamente, a pesar de varios reportes en la literatura que destacan la buena tolerancia del adulto mayor a la radioterapia, no se cuentan con datos sobre la toxicidad tardía o el impacto que tiene el tratamiento a largo plazo sobre la calidad de vida.⁽⁵⁰⁾

Por lo anterior, es necesario estandarizar herramientas en pacientes mayores para determinar subgrupos que, a pesar de no ser candidatos a un tratamiento intensivo de quimioterapia, se benefician de un tratamiento de radioterapia sin comprometer su calidad de vida o estado funcional.

Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en su versión del 2022, definen a un adulto mayor a partir de los 65 años, este criterio se basa en la elegibilidad para los beneficios de la aseguradora Medicare. Además, recomienda que, como parte de la evaluación para decidir sobre un tratamiento oncológico, se utilicen calculadoras para determinar la expectativa de vida. Sugiere el uso de escalas geriátricas con la finalidad de ofrecer a estos pacientes el abordaje por especialistas de esta rama; entre ellos la escala geriátrica 8 (G8), que complementan la toma de decisión con relación a su fragilidad.⁽⁵¹⁾

La mayoría de las escalas utilizadas para clasificar a los pacientes mayores en subgrupos para el uso de tratamiento sistémico intensivo, no se encuentran validadas para predecir toxicidad al tratamiento de radioterapia. Además, en México, son difíciles de aplicar en la práctica clínica, ya que consumen tiempo y en pacientes analfabetas no es posible llevarlas a cabo. En este punto la escala G-8 es una opción que puede aplicarse en poco tiempo sin perder eficacia ya que la evaluación consiste en preguntas de la vida diaria que son entendibles para pacientes analfabetas

5.- Justificación

Existen diferentes escalas para valoración geriátrica recomendadas por la NCCN (Cuestionario de Barber, Criterios de fragilidad de Fried, cuestionario de mayores vulnerables o VES 13) las cuales llegan a ser cuestionarios complejos para la comprensión de pacientes analfabetas y demasiado largos para su aplicación clínica por un especialista diferente a los geriatras.

Además, aunque estas escalas pueden ser útiles para predecir la radiotoxicidad, aun no se ha reportado está en nuestra población, por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar la utilidad de la escala G-8 y el desarrollo de radiotoxicidad en adultos mayores.

Se reportarán los resultados oncológicos relacionados con el tratamiento de radioterapia en pacientes de edad avanzada realizando de forma retrospectiva una evaluación geriátrica con escala G8 para fragilidad en pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología. El puntaje (G8) es una herramienta de detección geriátrica simple que se puede usar para evaluar la fragilidad del paciente y solo toma unos minutos; por lo tanto, puede ser útil en una práctica clínica.

Un G-8 anormal se asocia con un mal pronóstico en pacientes con neoplasias malignas, incluidas las neoplasias malignas hematológicas.

6.- Objetivos

6.1 Objetivo general

Determinar la utilidad de la escala geriátrica 8 (G8) para clasificar a los pacientes mayores de 60 años que pueden recibir tratamiento intensivo con intención curativa para el LDCGB de acuerdo a su estado funcional y la probabilidad de presentar eventos adversos relacionados con el tratamiento.

6.2 Objetivo primario

Reportar, de forma retrospectiva, el impacto en la fragilidad de los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de LDCGB, sometidos a tratamiento con radioterapia, tratados en el Instituto Nacional de Cancerología México, entre el 1 de enero del 2015 al 31 de julio del 2021 utilizando la escala de valoración geriátrica 8.

6.3 Objetivo secundario

Reportar la aparición de eventos adversos en pacientes frágiles por G8 derivados del uso de tratamientos intensivos, definiendo evento adverso como cualquiera de las siguientes situaciones:

- Abandono de tratamiento
- Deterioro del estado funcional
- Toxicidad
- Pérdida de seguimiento

Reportar la supervivencia global relacionada con el tratamiento intensivo en pacientes mayores de 60 años.

7.- Hipótesis

7.1 Hipótesis nula

La escala geriátrica 8 (G8) no es útil para predecir eventos adversos derivados de un tratamiento intensivo en pacientes geriátricos con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B.

7.2 Hipótesis alterna

La escala geriátrica 8 (G8) es una herramienta precisa para predecir que pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B son aptos para recibir tratamiento intensivo de radioterapia sin impacto en la calidad de vida.

8.- Metodología de la investigación

El presente proyecto de investigación es un estudio retrospectivo, observacional, transversal, analítico y descriptivo. El universo de estudio comprendió a todos los pacientes de 60 años en adelante del Instituto Nacional de Cancerología que hayan sido tratados por linfoma No Hodgkin con radioterapia como parte del tratamiento desde enero del 2017 hasta diciembre del 2020.

8.1 Descripción general del estudio:

Mediante el uso del expediente electrónico institucional INCANET, se identificaron a los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico histopatológico confirmado de Linfoma No Hodgkin difuso de células grandes B (LDCGB) que hayan recibido tratamiento con el régimen sistémico estándar como tratamiento de primera línea de acuerdo con las guías NCCN para Linfoma No Hodgkin en su última versión (V1.2022) definidas como:

- RCHOP (Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)
- EPOCH (Etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina) + Rituximab
- RCDOP (Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina liposomal, vincristina y prednisona)
- RGCVP (Rituximab, gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona)

Y tratados con radioterapia como parte de tratamiento de intención curativa o paliativa, durante los años 2017 al 2020.

- a. Se recopilaron antecedentes clínicos, datos de patología, datos clínicos respecto al tumor, estado funcional previo al tratamiento, tipo de tratamiento utilizado, síntomas y signos de toxicidad durante el tratamiento y al finalizar.
- b. Se realizó, de forma retrospectiva, la evaluación de fragilidad geriátrica por medio de la herramienta geriátrica 8 (G-8), de acuerdo con la información disponible en el expediente electrónico. Los puntajes se obtendrán sobre la base de información del expediente electrónico institucional de pacientes. En el caso de que no se encuentre la información requerida por el cuestionario G8, se asignará el puntaje en la opción de “No se sabe” dentro del mismo

cuestionario, para aquellas preguntas donde no se encuentra disponible esta opción, se asignará un punto.

- c. Se propone un cuestionario modificado G-8 que se adapte a la información disponible en expediente electrónico, asignando un apartado de “No se sabe” con valor de un punto. (Anexo 1).
- d. Se revisó de forma retrospectiva la presencia de toxicidad de acuerdo con la información del expediente electrónico, derivado de la diversidad de sitios en el diagnóstico de enfermedad primaria solo se determinará como una variable cualitativa.
- e. Se definió como evento adverso toda situación que derive a no completar el tratamiento estándar durante cualquier fase tanto quimioterapia o radioterapia, ya sea por abandono, toxicidad, muerte o disminución del estado funcional a la última consulta de seguimiento comparado con el inicial.

8.2 Criterios de inclusión

Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología México mayores de 60 años, con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin confirmado por histopatología que hayan recibido tratamiento de radioterapia como parte de un tratamiento definitivo o paliativo.

8.3 Criterios de exclusión

Pacientes menores de 60 años, con enfermedad recurrente, que no hayan concluido tratamiento, sin consultas de seguimiento posterior a tratamiento con radioterapia, pacientes con diagnóstico HIV.

8.4 Criterios de eliminación

Expedientes con información incompleta o confusa.

8.5 Variables

La muestra consistió en un total de 31 variables las cuales se registraron por medio del sistema de expediente electrónico INCANET.

Tabla 6 listado de variables

Variable	Tipo	Objetivo	Forma de medir	Códigos	
Edad	Cuantitativa continua	Clasificación etaria	Número consecutivo	NA	
Sexo	Categorica binaria	Clasificación de paciente	Apariencia física genital	NA	
Etapa Clínica	Cuasi cuantitativa	Clasificar enfermedad	Clasificación Ann Arbor	I, II, III, IVA, IVB	
Enfermedad extranodal	Categorica binaria	Clasificación de paciente	Presencia o ausencia	0 = No extranodal 1= Extranodal	
Síntomas B	Categorica binaria	Clasificación de paciente	Presencia o ausencia	0 = Sin síntomas B 1= Síntomas B	
Enfermedad voluminosa	Categorica binaria	Identificar enfermedad voluminosa	Presencia o ausencia	0 = Sin enfermedad Voluminosa 1= Tumor voluminoso	
Sitio	Cualitativa politómica	Identificar localización anatómica del tumor voluminoso	Identificada anatómicamente por regiones por estudios de extensión	Localizaciones:	
				Cabeza	
				Cabeza y cuello	
				Cuello y tórax	
				Cuello y abdomen	
				Tórax	
				Abdomen	
				Abdomen y pelvis	
				Pelvis	
				Extremidad superior	
				Extremidad Inferior	
ECOG inicial y de último seguimiento	Cuantitativa discreta	Identificar estado funcional	De acuerdo a clasificación ECOG	ECOG 0	Asintomático, capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
				ECOG 1	Síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, desempeña normalmente sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. Sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
				ECOG 2	No es capaz de desempeñar ningún trabajo, permanece en cama < 50% del día, además de las horas de sueño, satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
				ECOG 3	Permanece en cama > 50% del día, requiere asistencia para la mayoría de las actividades de la vida diaria como el vestirse.
				ECOG 4	Permanece en cama el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
				ECOG 5	Fallecido.
Fecha de diagnóstico	Cuantitativa discreta	Conocer fecha de diagnóstico	Expresado en DD/MM/AAAA	NA	
Puntuación G8	Cuantitativa continua	Identificar pacientes frágiles	Puntaje 0 a 17 puntos	≤ 14 puntos: Paciente frágil > 14 Puntos: Paciente con buen estado funcional	
G8 Modificado	Cuantitativa continua	Identificar pacientes frágiles	Puntaje 0 a 17 puntos	≤ 14 puntos: Paciente frágil > 14 Puntos: Paciente con buen estado funcional	
Subtipo Centro Germinal	Cualitativa dicotómica	Identificar subtipo de enfermedad	Inmunohistoquímica	NA	
Subtipo Células B Activas	Cualitativa dicotómica	Identificar subtipo de enfermedad	Inmunohistoquímica	NA	
Doble/Triple expresor	Cualitativa dicotómica	Identificar subtipo de enfermedad	Traslación de MYC/BCL2/BCL6 por FISH	NA	
Doble golpe	Cualitativa dicotómica	Identificar subtipo de enfermedad	Expresión de MYC + BCL2 en IHQ	NA	

Ki67	Cuantitativa discreta	Identificar tasa de replicación celular	Número consecutivo en porcentaje	0 -100%	
Índice Pronóstico Internacional	Cuantitativa discreta	Identificar grupo de riesgo	De acuerdo a riesgos de índice pronóstico internacional	Riesgo bajo, intermedio alto, intermedio bajo, alto	
KPS inicial y de último seguimiento	Cuantitativa discreta	Identificar estado funcional	Expresado en porcentaje de acuerdo a clasificación	100	Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad.
				90	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
				80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad.
				70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
				60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo.
				50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
				40	Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día.
				30	Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo.
				20	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
				10	Moribundo.
0	Fallecido.				
Quimioterapia	Cualitativa dicotómica	Identificar el uso de quimioterapia como intervención de tratamiento y esquema	De acuerdo con la información del expediente	Esquemas de tratamiento	
				RCHOP	
				RCHOEP	
				CHOEP	
				CHOP	
				DAEPOCH	
				DAMTX	
				RCOP	
				RCVP	
				RAEPOCH	
				RDAMTX	
				RESHAP	
				RICE	
RminiCHOP					
RminiCVP					
Ciclos de quimioterapia administrados	Cuantitativa discreta	Identificar número de ciclos de quimioterapia administrados	Número continuo	NA	
Respuesta de la enfermedad a quimioterapia	Cualitativa politómica	Identificar respuesta clínica o radiológica al tratamiento oncológico	De acuerdo con la información del expediente	NA	
Radioterapia	Cualitativa dicotómica	Identificar si el paciente recibió radioterapia	Registro de expediente	0: No 1: Si	
Radioterapia con intención paliativa	Cualitativa dicotómica	Identificar la intención terapéutica de la radioterapia	Registro de expediente	0: No 1: Si	
Radioterapia con intención de consolidación	Cualitativa dicotómica	Identificar la intención terapéutica de la radioterapia	Registro de expediente	0: No 1: Si	
Dosis de radioterapia administrada	Cuantitativa continua	Conocer la dosis administrada de radioterapia	Expresada en Grays	0: No	
Toxicidad a radioterapia	Cualitativa dicotómica	Conocer si el tratamiento de radioterapia produjo toxicidad	Presencia o ausencia	0: No 1: Si	
Grado de toxicidad a radioterapia	Cuantitativa discreta	Identificar el grado de toxicidad de acuerdo a la RTOG	Baja 0 -2 puntos, Grave 3 -5 puntos	Grado 0,1, 2, 3, 4,5	
Estatus	Cualitativa dicotómica	Determinar el estado del paciente al último censo	Vivo, muerto ó pérdida de seguimiento	0: Vivo, 1: Muerto 2:Pérdida de seguimiento	
Fecha de última consulta	Cuantitativa discreta	Conocer la fecha de última consulta	Expresado en DD/MM/AAAA	NA	
Comorbilidades	Cualitativa dicotómica	Identificar comorbilidad que limita actividades diarias	Presencia o ausencia	0 = Sin comorbilidades, 1= Comorbilidades	
Número de comorbilidades	Cualitativa dicotómica	Identificar múltiples comorbilidades que aporten al deterioro del estado funcional	Presencia o ausencia	0 = 1 - 2 comorbilidades 1= > 3 Comorbilidades	

8.6 Análisis estadístico

Se revisaron los expedientes vía electrónica de los pacientes candidatos a inclusión para el estudio, tratados en el departamento de radioterapia y hematología del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN). Se realizó un análisis descriptivo de los resultados de acuerdo con el tipo de tratamiento y la puntuación por la escala geriátrica G-8.

La muestra consistió en 31 variables en 213 observaciones, el evento adverso se consideró la variable dependiente, así como el objetivo primario, la cual se definió como:

- Abandono de tratamiento
- Deterioro del estado funcional
- Sepsis
- Toxicidad
- Neumonía por COVID19
- Pérdida de seguimiento

Para el análisis bivariado la clasificación de “Abandono de tratamiento” y “Pérdida de seguimiento”, se excluyeron del análisis, ya que por sí mismas, no indican que el paciente haya presentado alguna condición adversa, debida al tratamiento; sin embargo, se incluyeron en el análisis de supervivencia; lo que significa que para el análisis bivariado y multivariado sólo se considerarán un total de 185 observaciones.

La hipótesis nula, específica que la escala geriátrica G8 (variable G8) no es útil para predecir eventos adversos en pacientes geriátricos con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B por lo que se realizará una T de Student y una prueba de χ^2 para determinarlo.

La supervivencia global y supervivencia libre de progresión, se calculó mediante método de Kaplan Meier.

8.7 Consideraciones éticas

Al tratarse de una revisión retrospectiva, la realización de este estudio no viola la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial con verificativo en 1964 que establece los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

De acuerdo con la Ley General de Salud de nuestro país y con fundamento en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, título segundo, capítulo 1º, Artículo 17, Fracción II, se considera como una investigación de riesgo menor a mínimo, ya que únicamente se revisarán datos del expediente clínico, sin poner en riesgo la salud de los pacientes, por lo que con ello se solicita omisión del uso de consentimiento informado.

8.8 Recursos humanos

El protocolo es escrito y será llevado a cabo (recolección de expedientes y revisión de estos para el llenado de base de datos) por el médico residente del tercer año de la especialidad de Radio oncología, **César Cárdenas Pérez Gallardo**. El análisis final de los resultados, redacción de la discusión y conclusiones, así como la escritura del proyecto final, se realizará por el médico residente ya señalado además de contar con la supervisión y coordinación del médico adscrito al servicio de radioterapia, la Dra. Diana Vanesa Toledano Cuevas.

8.9 Recursos físicos y económicos

- **FÍSICOS:** Servicio de Radio Oncología, del Instituto Nacional de Cancerología. Equipo de cómputo con instalación del programa SPSS STATISTICS 23 de IBM, mediante el cual se realizará el análisis de los datos recolectados. **ECONÓMICOS:** La realización de este estudio no requiere financiamiento interno o externo, ya que, por su calidad retrospectiva, se conducirá mediante la recolección de información de expedientes clínicos de los pacientes pertenecientes al servicio de Radio oncología del Instituto Nacional de Cancerología.

9.- Resultados

9.1 Características generales

Se analizó la información de 213 pacientes de 60 años en adelante con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B, obtenida a través del sistema de expediente electrónico institucional durante el periodo de enero 2017 a diciembre 2020; con una mediana de seguimiento de 22.53 meses (Min de 0.26 Max de 110.65) el 53.5% de pacientes corresponden con sexo femenino (**Tabla 7**) con una mediana de edad al diagnóstico de 69 años para toda la población (**$p= 0.005$**). El 70.9% de nuestra población tenía comorbilidades ($p=0.069$) y solo el 22.1% tuvo tres comorbilidades o más.

El 95.8% de los pacientes tuvieron confirmación patológica de linfoma difuso de células grandes B, mientras que el 4.2% se asignaron como linfoma de no Hodgkin no especificado (LNH NOS) de estos, el 62.4% de los pacientes se presentaron al diagnóstico con Etapa clínica IV por Ann Arbor (**$p = 0.086$**), el 12.7% con enfermedad extraganglionar ($p= 0.27$) mientras que el 29.6% de los pacientes con enfermedad voluminosa ($p= 0.189$) siendo el sitio más común el abdomen 10.8%, seguido de cuello en 13.4% de los pacientes. Sólo el 22.1% de los pacientes presentó síntomas B al diagnóstico (**$p= 0.084$**). En cuanto a los subgrupos moleculares, el más común fue el centro germinal (**Gráfica 1**) el cual tuvo una mayor proporción para las etapas clínicas IV de este grupo, además de ser más común para los otros subgrupos moleculares en esta cohorte.

Tabla 7 Características Generales

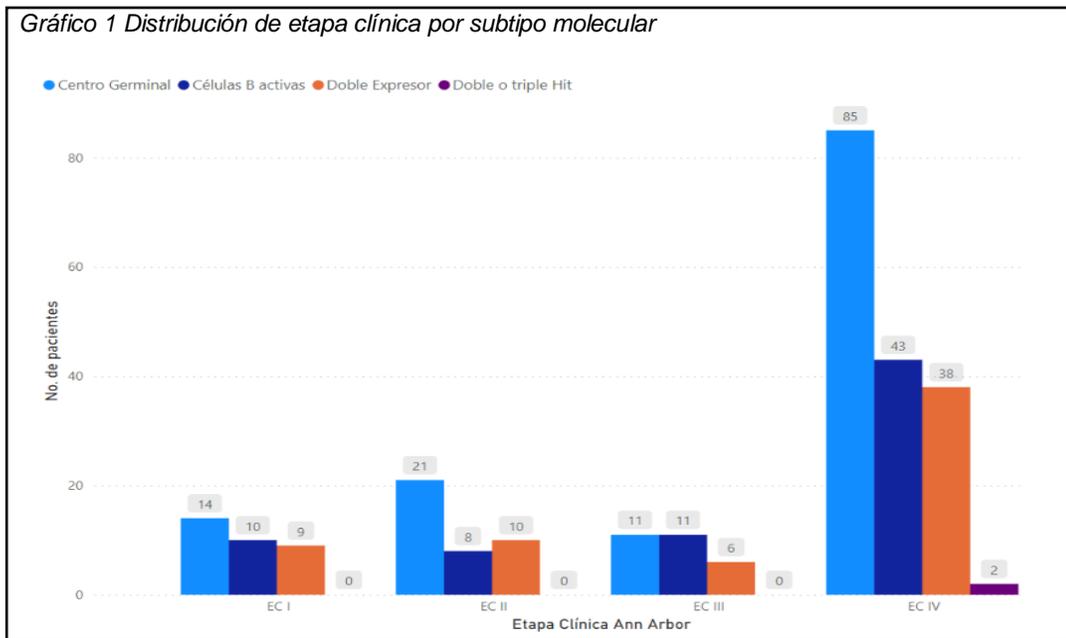
VARIABLE	FRAGILIDAD G8		Total	P	
	MUY FRÁGIL	FRÁGIL			
SEXO	FEMENINO	48	66	114	0.246
		58.50%	50.40%	53.50%	
	MASCULINO	34	65	99	
		41.50%	49.60%	46.50%	
EDAD AL DIAGNÓSTICO	MEDIA ± DE	72.20 ± 7.92	68.93 ± 6.30	70.19 ± 7.13	0.002
	MEDIANA (MIN - MAX)	70 (60-90)	68 (60-84)	69 (60-90)	0.005
DIAGNÓSTICO	LDCGB	79	125	204	0.829
		95.10%	93.10%	95.80%	
	LNH NOS	3	6	9	
		3.70%	4.60%	4.20%	
ETAPA CLÍNICA	I	15	11	26	0.086
		18.30%	8.40%	12.20%	
	II	11	21	32	
		13.40%	16.00%	15.00%	
	III	5	17	22	
		6.10%	13.00%	10.30%	
	IV	51	82	133	
		62.20%	62.60%	62.40%	
EXTRANODALES	NEGATIVO	69	117	186	0.27
		84.10%	89.30%	87.30%	
	POSITIVO	13	14	27	
		15.90%	10.70%	12.70%	
VOLUMINOSO	NEGATIVO	62	88	150	0.189
		75.60%	67.20%	70.40%	
	POSITIVO	20	43	63	
		24.40%	32.80%	29.60%	
SINTOMAS B	NEGATIVO	69	97	166	0.084
		84.10%	74.00%	77.90%	
	POSITIVO	13	34	47	
		15.90%	26.00%	22.10%	
ECOG AL DIAGNÓSTICO	0	7	43	50	<0.0001
		8.50%	32.80%	23.50%	
	1	32	63	95	
		39.00%	48.10%	44.60%	
	2	22	19	41	
		26.80%	14.50%	19.20%	
	3	18	4	22	
		22.00%	3.10%	10.30%	
4	3	2	5		
	3.70%	1.50%	2.30%		
COMORBILIDADES	NEGATIVO	18	44	62	0.069
		22.00%	33.60%	29.10%	
	POSITIVO	64	87	151	
		78.00%	66.40%	70.90%	
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	NORMAL	51	37	88	<0.0001
		62.20%	28.20%	41.30%	
	SOBREPESO	22	66	88	
		26.80%	50.40%	41.30%	
	OBESIDAD	9	28	37	
		11.00%	21.40%	17.40%	

Nuestra cohorte de estudio tuvo un predominio de sobrepeso y obesidad encontrando diferencia estadística $p=<0.0001$, del mismo modo en la **Gráfica 2**, se aprecia como una proporción importante de pacientes con peso normal perdieron más de 3 kg mientras que este cambio parece afectar poco a los pacientes con sobrepeso u obesidad. El ECOG 0, 1 y 2 al diagnóstico fue de 23.5%, 44.60% y 19.20% respectivamente y solo un 2.3% para toda la población ($p= <0.0001$).

9.2 G8 y fragilidad

Se realizó un G8 (**Anexo 1**) de forma retrospectiva con la información disponible y registrada en el sistema de expediente electrónico, este análisis preliminar demostró que el total de nuestra población era considerada frágil (G8 < 14 puntos), con un rango de 8.5 puntos hasta 13.5 puntos. Posterior a este primer análisis con los datos disponibles de forma retrospectiva, él importante número de pacientes con sobrepeso y obesidad, las diferencias en alimentación y acceso a la salud en nuestro país comparado con el resto del mundo, se decidió modificar el puntaje del G8 para adaptarlo a nuestra población (**Anexo 2**) para validar su utilidad diagnóstica, sensibilidad y especificidad se realizó un análisis de área bajo la curva con una Curva ROC (*por sus siglas en inglés Receiver Operating Characteristic*) y así determinar un punto de cohorte que pudiera diferenciar a nuestra población en verdaderos frágiles (**Gráfica 3**); este análisis,

Gráfico 1 Distribución de etapa clínica por subtipo molecular



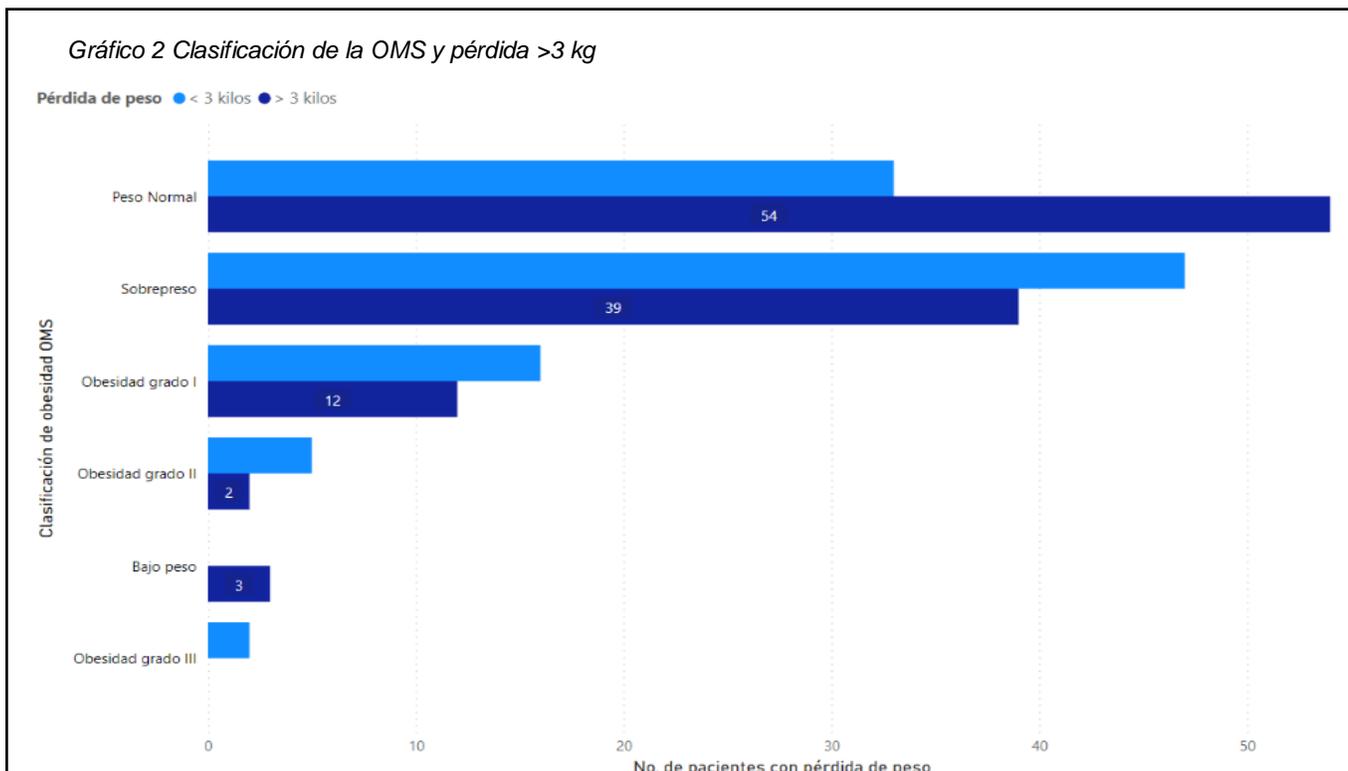
aunque no alcanzó la significancia estadística por el número limitado de pacientes se determinó una tendencia para el punto de cohorte de 8.5 puntos para considerar a los pacientes muy frágiles (AUC 0.452, IC 95% 0.365-0.54).

Con este punto de cohorte, se determinó que el

58.5% de las mujeres en este estudio eran consideradas frágiles al igual que el 41.5% de los hombres sin alcanzar la diferencia estadística. La mediana de edad de 70 años al diagnóstico para pacientes frágiles tuvo una diferencia estadística significativa, $p=0.005$.

El 26.8% de los pacientes considerados frágiles tenía tres o más comorbilidades ($p=0.185$) a pesar de esto, el consumo de más de tres medicamentos al día tuvo una tendencia estadística significativa ($p=0.048$) para los pacientes muy frágiles los cuales comprendieron el 43.9% del total de la población frágil. El subgrupo molecular más frecuente en los pacientes muy frágiles fue el de células B activadas y solo se encontró diferencia estadística en aquellos doble expresores ($p=0.033$).

Gráfico 2 Clasificación de la OMS y pérdida >3 kg



9.3 Tratamiento

En nuestro centro, el 63.8% (136) de pacientes recibió el tratamiento estándar de quimioterapia con RCHOP, entre los pacientes muy frágiles el 63.4% mientras que el 64.1% de los pacientes frágiles recibió el mismo esquema. El segundo esquema más utilizado (18.3%) fue el RminiCHOP el cual se administró al 25.6% de los pacientes muy frágiles y solo un 13.7% en los pacientes frágiles, de acuerdo con el análisis univariado y bivariado el esquema de quimioterapia no tuvo diferencia significativa entre el estado de fragilidad por G8 ($p=0.132$), como podemos observar en el **Gráfico 4**, el porcentaje de pacientes frágiles y muy frágiles que recibieron RCHOP fue el mismo sin diferencia en densidad. El RminiCHOP fue el segundo esquema preferido para los pacientes tanto frágiles (13.74%) como muy frágiles (25.61%). Los esquemas de tratamiento restantes significaron una proporción muy baja de la muestra, el tercer esquema más utilizado para pacientes considerados muy frágiles fue el RCOP representando solo un 6.1% del total de la muestra.

Gráfico 3 Curva ROC y área bajo la curva de G8 modificado

Área	Error estándar	Significación asintótica B	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Área bajo la curva	
			Límite inferior	Límite superior
0.452	0.045	0.283	0.365	0.54

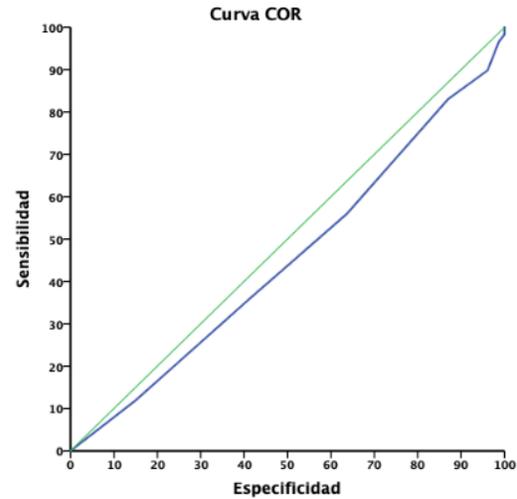
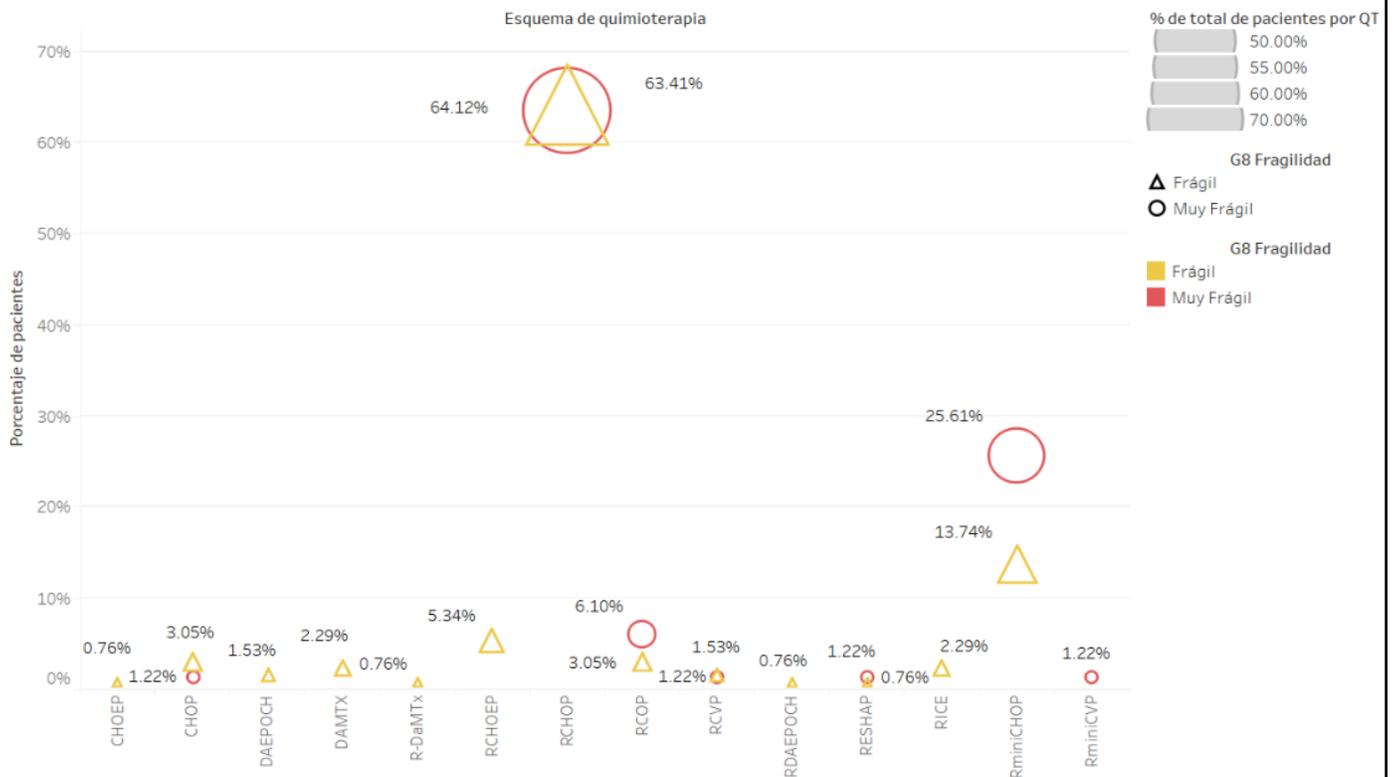
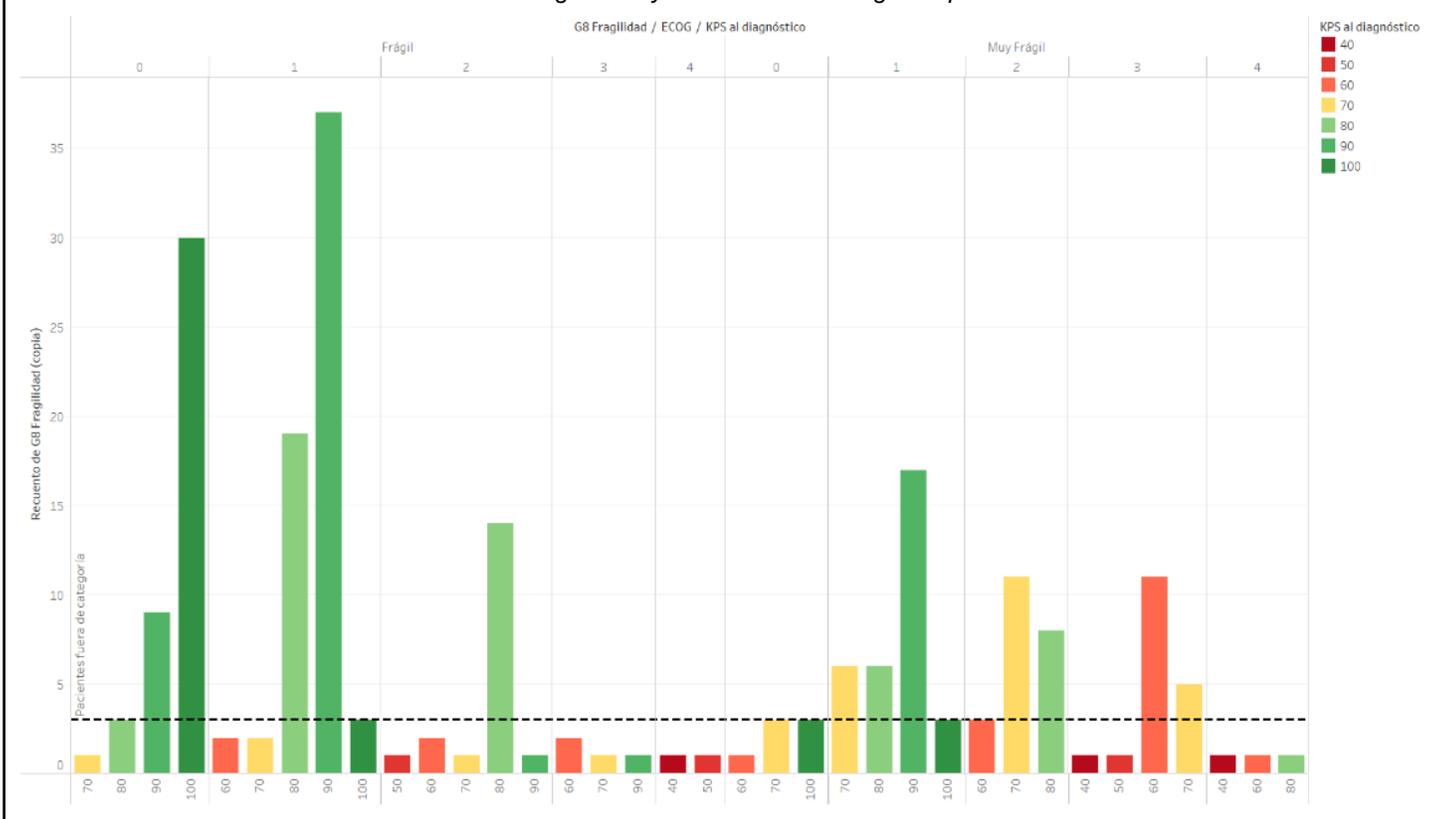


Gráfico 4 Esquemas de quimioterapia utilizados de acuerdo con la fragilidad G8



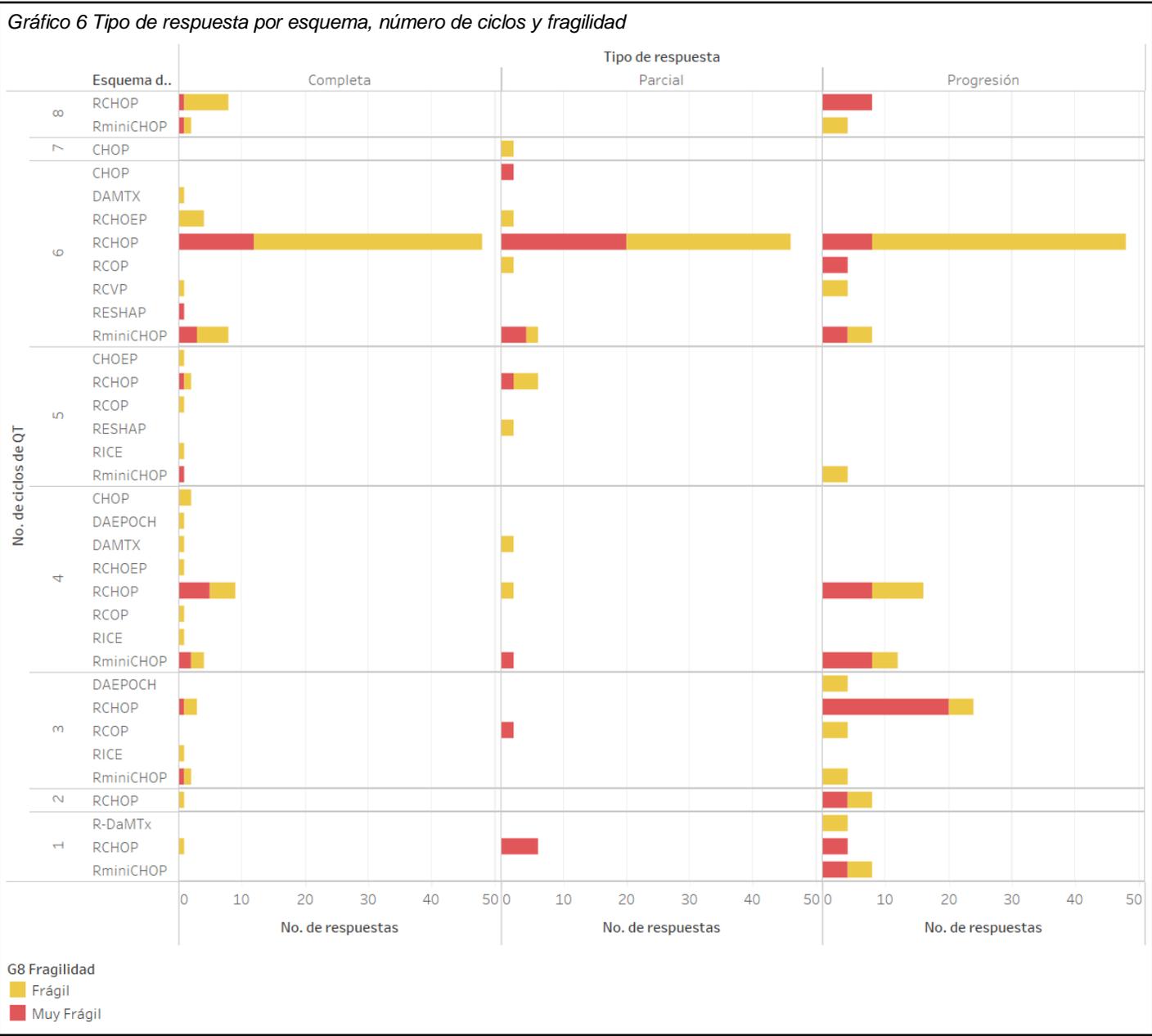
Por otro lado, podemos observar en la **Gráfica 5** que la elección del esquema no estuvo basada en el estado funcional (ECOG o KPS) debido a que por lo menos hay hasta 3 pacientes fuera de categoría principalmente en la clasificación por ECOG 0-2, que al ser evaluados y comparados por KPS tienen un menor estado funcional, a medida que el estado funcional se va deteriorando existen menos desviaciones en la clasificación clínica de los pacientes tanto por ECOG como por KPS; esto refleja la dificultad para categorizar a los pacientes mayores utilizando solamente el KPS o ECOG. El grupo de pacientes clasificados como Muy frágiles por G8 modificado, podemos observar que a menor ECOG hay una proporción importante de pacientes que tienen un KPS de 70, así como de 60 en ECOG 2. Lo anterior puede ser por error en registro o que nuestra población a pesar de tener mayor edad y características generales que lo hacen ser frágiles o muy frágiles llevan a cabo actividades físicas intensas como trabajo en el campo principalmente e incluso el traslado hasta nuestra unidad hospitalaria ya que no tienen una red de apoyo ni económica como social; por lo que a pesar de su mal estado funcional deben continuar laborando.

Gráfico 5 Determinación de estado funcional al diagnóstico y su relación con Fragilidad por G8



El promedio de ciclos administrados de quimioterapia fue de 4.9, el 50.7% de los pacientes recibió 6 ciclos de quimioterapia, 40.2% y 57.3% en pacientes muy frágiles y frágiles mientras que el 16% de esta cohorte recibió 4 ciclos antes de la evaluación de la respuesta ($p=0.016$). El 76.8% de pacientes tratados con RCHOP recibieron 6 ciclos de quimioterapia de estos; el 54.6% se consideraron frágiles y el 22.2% muy frágiles, el 31.8% de pacientes muy frágiles solo logró recibir un ciclo de quimioterapia comparado con un 9% de pacientes frágiles.

En cuanto a respuesta al tratamiento, el 50.2% de los pacientes tuvieron respuesta completa a la quimioterapia, de estos el 35.4% en el grupo muy frágil y el 59.5% en pacientes frágiles por G8 (**p=0.001**), se registró un 19.7% de progresión de la enfermedad en toda la población (22% en muy frágiles y 18.3% en frágiles), mientras que el 23.2% de los pacientes muy frágiles alcanzaron la respuesta parcial en comparación con el 16.8% de pacientes frágiles (Gráfica 6). Solo en el 10% de nuestra población no se logró realizar la evaluación de la respuesta al tratamiento.

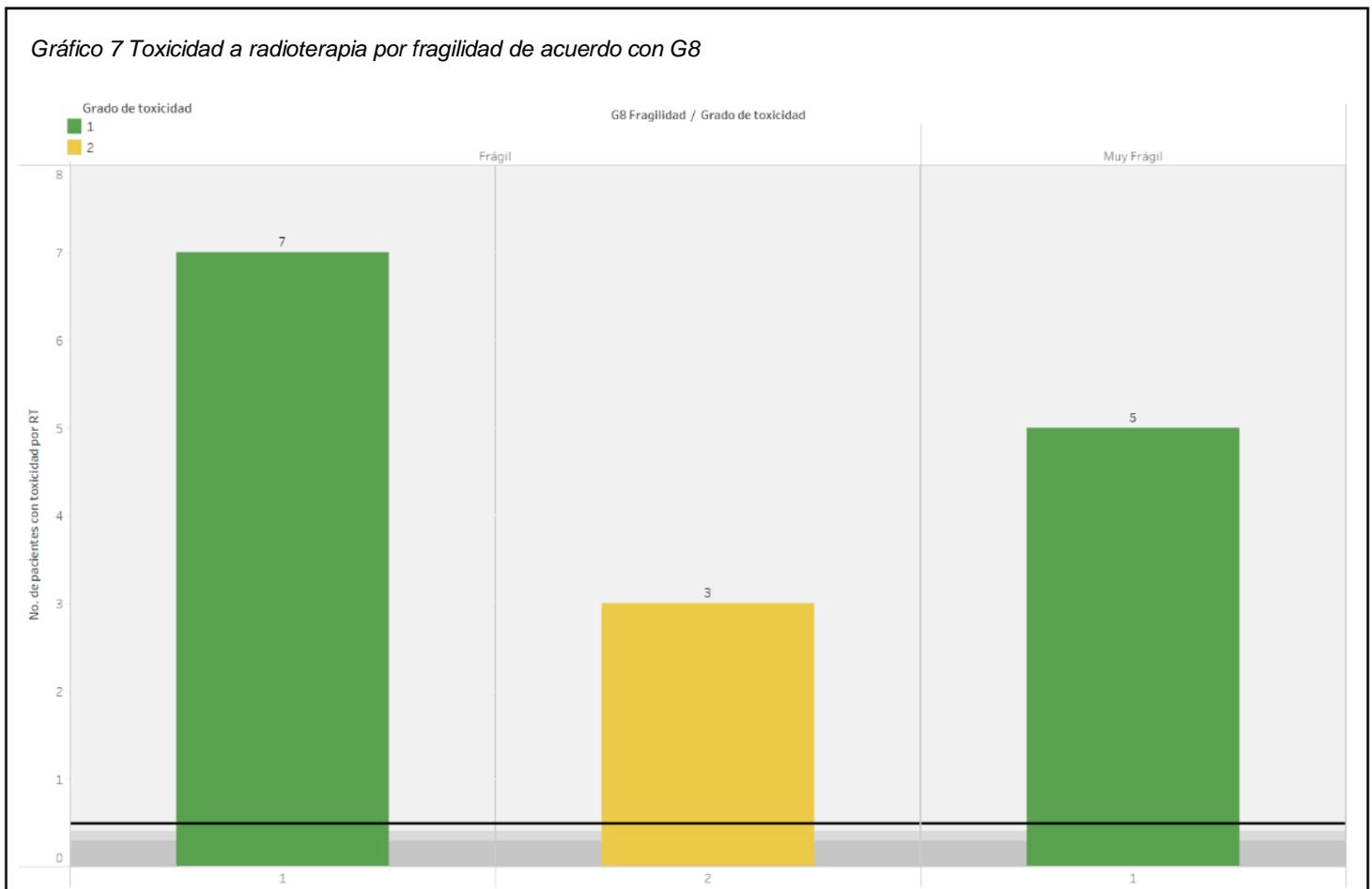


La radioterapia fue administrada en el 54% de los pacientes, 42.7% en muy frágiles y 61.1% en frágiles (**p=0.009**), en el 37.8% de los pacientes muy frágiles se prescribió con intención de consolidación al tratamiento intensivo, así como en el 55.7% de aquellos considerados frágiles por G8 (**p=0.011**) y solo se consideró paliación en el 5.2% del total de pacientes (4.9% en muy frágiles y 5.3% frágiles), **p=0.881**.

La dosis de radioterapia más utilizada como consolidación fue de 36 Gy, mientras que para pacientes donde se consideró tratamiento de radioterapia paliativa fue 20 Gy, solo en tres pacientes se utilizó un esquema de dosis única y en ocho pacientes se escaló la dosis hasta 40 Gy ($p=0.015$).

9.4 Toxicidad y eventos adversos

El 7% de los pacientes presentaron toxicidad a radioterapia, 6.1% en el grupo de pacientes muy frágiles y 7.6% en el grupo frágil, el grado de toxicidad tuvo un rango del 1 al 2, 5.6% y 1.4% respectivamente. No se presentó toxicidad grado 2 a la radioterapia en el grupo de pacientes muy frágiles a diferencia de la toxicidad grado 1 que abarcó el 6.1% para este grupo y 5.3% para los pacientes frágiles. No hubo diferencia estadística entre el estado de fragilidad por G8, número de ciclos de quimioterapia, estado funcional al diagnóstico o esquema de tratamiento y la toxicidad a radioterapia ($p=0.670$).



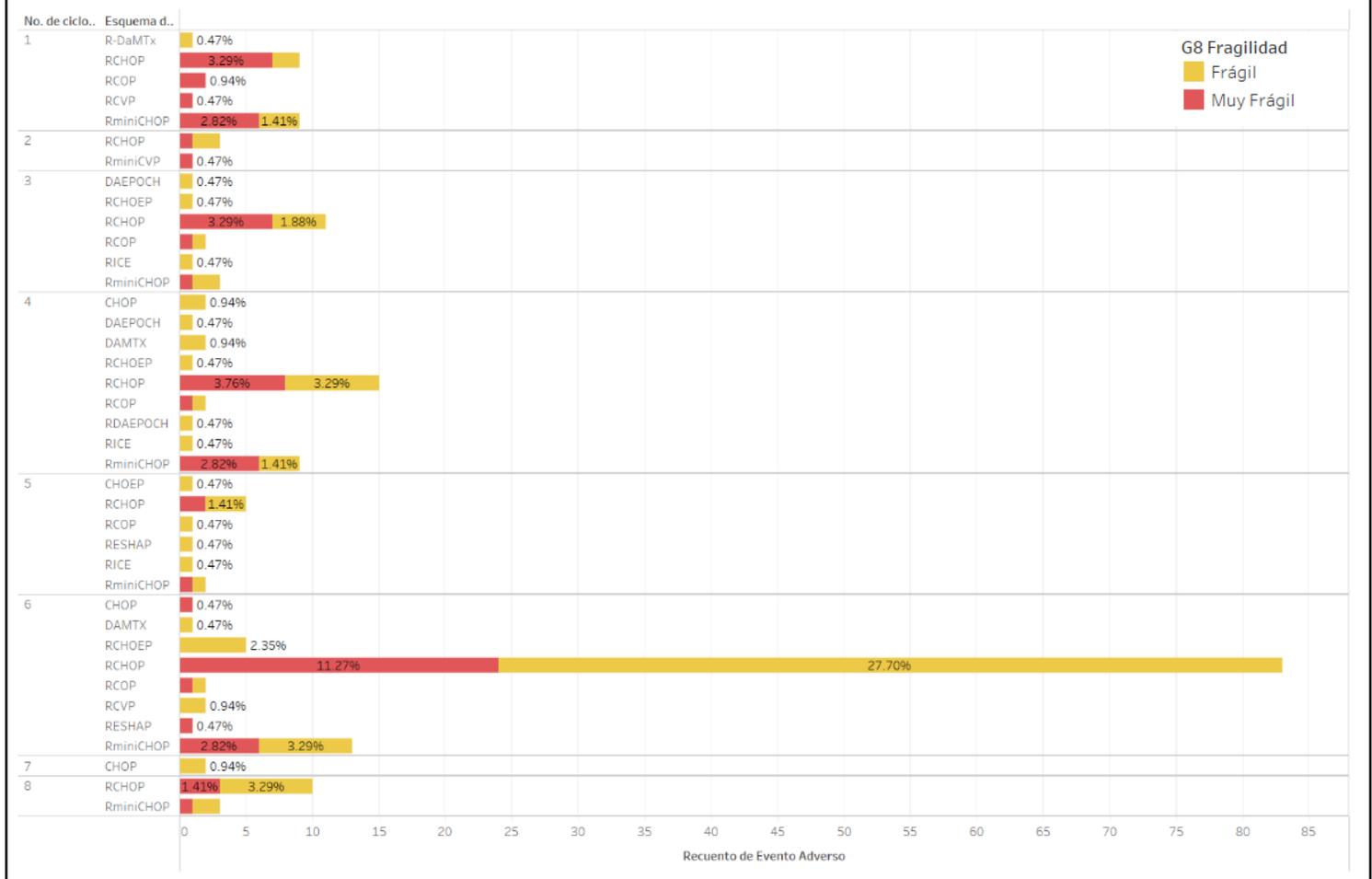
En nuestra muestra de 213 observaciones, al tratamiento, el 53.1% de los pacientes presentó un evento adverso definido como:

- Abandono de tratamiento
- Deterioro del estado funcional
- Sepsis
- Toxicidad

- Neumonía por COVID19
- Pérdida de seguimiento

Los pacientes en el grupo muy frágiles presentaron un mayor porcentaje de eventos adversos durante el tratamiento de quimioterapia con respecto a los pacientes frágiles (67.1% Vs. 44.3%)

Gráfico 8 Eventos adversos de acuerdo con número de ciclos, fragilidad por G8 y esquema de tratamiento



Como podemos observar en la **Gráfica 8** la mayoría de los eventos adversos están relacionados al tratamiento con RCHOP y 38.97% de los pacientes con eventos adversos ocurrieron en las prescripciones con 6 ciclos, aunque la mayoría de los pacientes (27.70%) en los considerados frágiles, probablemente por el uso de dosis densas en estos pacientes que aparentaron mayor probabilidad de tolerancia clínica. Tanto el RCHOP con cuatro ciclos como el RminiCHOP con 6 ciclos presentaron el mismo porcentaje de eventos adversos (3.76% Vs. 2.82% para pacientes muy frágiles y 3.29% Vs 3.29% para pacientes frágiles). Con respecto al tipo de toxicidad, la gran mayoría presentó toxicidad hematológica por neutropenia febril y posteriormente sepsis (**Tabla 8**).

Nuestra hipótesis nula, especifica que la escala geriátrica G8 no es útil para predecir eventos adversos en pacientes geriátricos con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B y debido a que en nuestra población se ajustó el G8 para determinar la fragilidad de los pacientes y realizar una curva ROC para representar dicho cohorte con respecto a la fragilidad en nuestra población, para el análisis de evento adverso decidimos utilizar el G8 no modificado para determinar si está relacionado o no con la presencia de evento adverso debido a que por el tamaño de la muestra no se alcanzó la significancia estadística de nuestro G8 modificado a población mexicana.

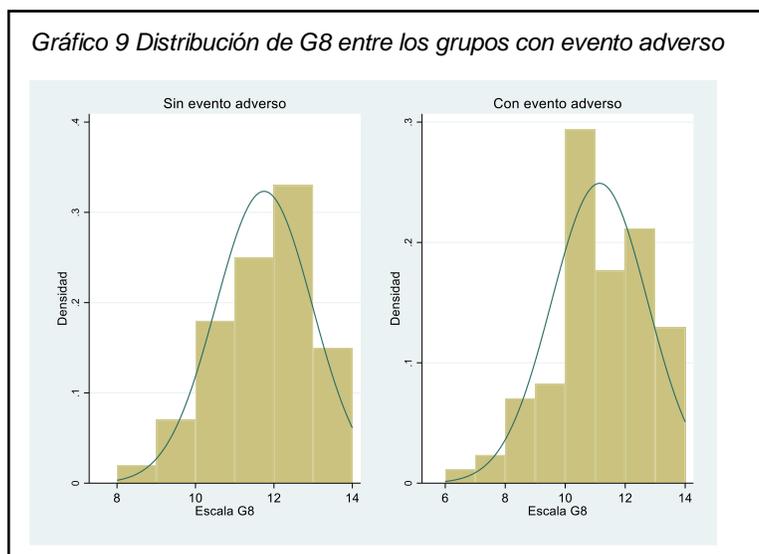
Tabla 8 Tipo de toxicidad durante la quimioterapia

VARIABLE	FRAGILIDAD G8		Total	P	
	MUY FRÁGIL	FRÁGIL			
TIPO TOXICIDAD	NINGUNO	67 81.70%	115 87.80%	182 85.40%	0.22
	HEMATOLOGICA	14 17.10%	13 9.90%	27 12.70%	
	CARDIACA	0 0.00%	2 1.50%	2 0.90%	
	PULMONAR	0 0.00%	1 0.80%	1 0.50%	
	HEPATOLOGICA	1 1.20%	0 0.00%	1 0.50%	

Para este análisis estadístico se excluyeron del análisis las variables de abandono de tratamiento, así como pérdida de seguimiento ya que por sí mismas, no indican que el paciente haya presentado alguna condición adversa, debida al tratamiento por lo que para este análisis solo se consideran 185 observaciones.

En la **Gráfica 9** podemos observar la distribución del G8 en los grupos que presentaron evento adverso y aquellos que no; aunque ambas distribuciones no parecen estar alejadas de la normalidad, en este estudio no se tienen datos sobre la muestra que corresponden a aquellos con más de 14 puntos como marca la escala G8 por lo que no es posible determinar la distribución. Se realizó la prueba de sesgo y kurtosis para identificar si la escala G8 como variable se distribuye a través de los grupos, resultando en una evidencia estadística en que ambas muestras proviene de una distribución normal con un valor de $p=0.1027$ y $p=1827$ respectivamente, al realizar la prueba de T de Student bilateral con varianzas diferentes (evento adverso 11.1471 ± 1.6014 , grupo sin eventos adversos 11.75 ± 1.2339), se observa que existe evidencia estadística de que las medias entre grupos son diferentes con una $p=0.0053$, mientras que la prueba unilateral indica que la media de la escala G8 donde no se presentaron eventos adversos es de 0.6 puntos en la escala mayor al grupo que presentó eventos adversos y dicha diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.0026$).

Gráfico 9 Distribución de G8 entre los grupos con evento adverso



Con la finalidad de identificar si existen diferencias significativas en el riesgo de presentar eventos adversos en función de su escala G8, se crearon dos grupos para identificar la razón de momios contra el grupo base, utilizando dos grupos aquellos con < 11 puntos y aquellos ≥ 11 puntos donde el grupo con más de 11 puntos en el G8 tiene un 60.3% menos de probabilidad de presentar eventos adversos, en comparación con aquellos que tienen 11 puntos o menos quienes tienen 2.52 veces más probabilidades de desarrollarlo. ($p=0.0029$).

Con la finalidad de identificar si existen diferencias significativas en el riesgo de presentar eventos adversos en función de su escala G8, se crearon dos grupos para identificar la razón de momios contra el grupo base, utilizando dos grupos aquellos con < 11 puntos y aquellos ≥ 11 puntos donde el grupo con más de 11 puntos en el G8 tiene un 60.3% menos de probabilidad de presentar eventos adversos, en comparación con aquellos que tienen 11 puntos o menos quienes tienen 2.52 veces más probabilidades de desarrollarlo. ($p=0.0029$).

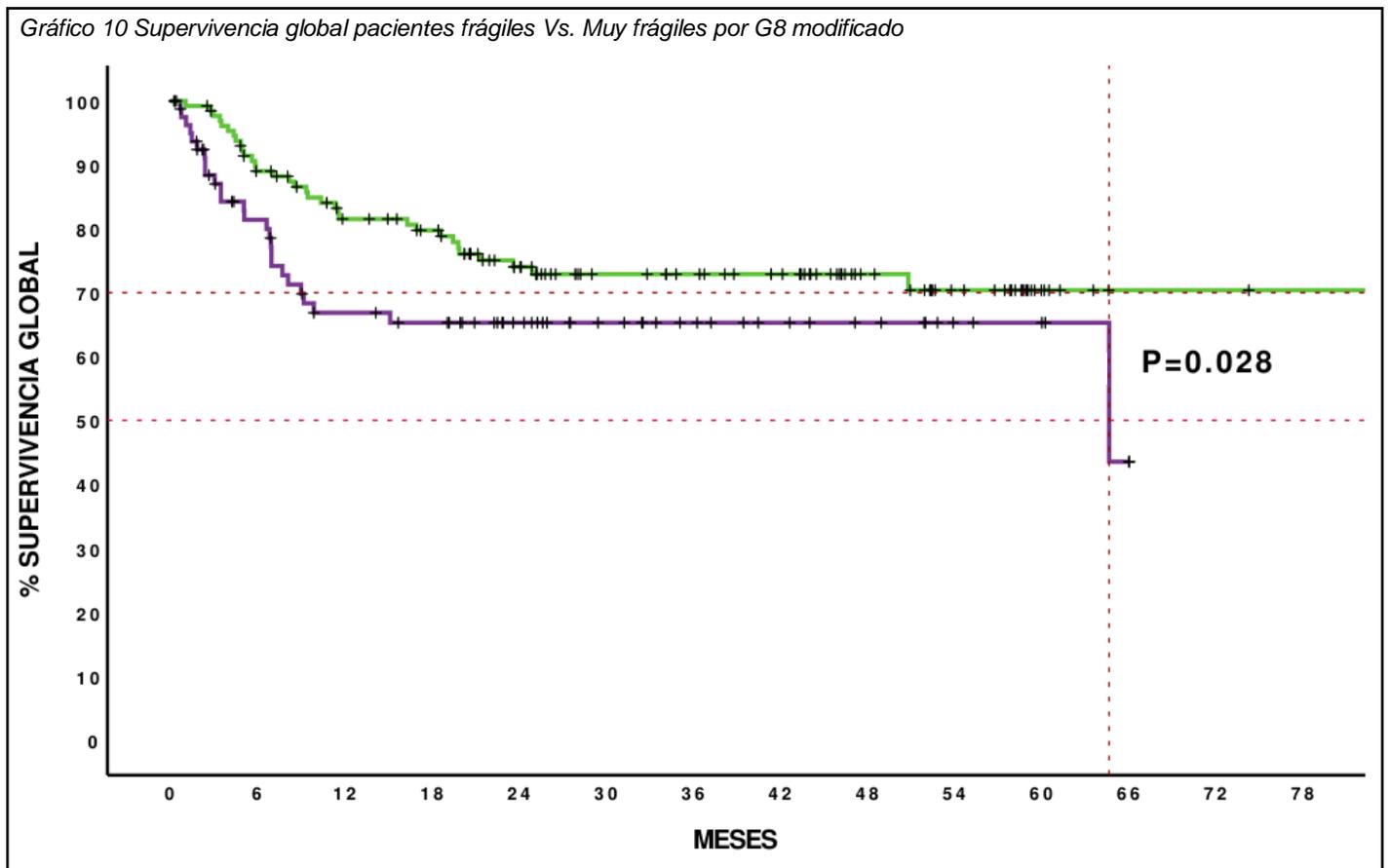
Se realizó un análisis de regresión logística con la variable G8 como cuantitativa, para lograr identificar cuanto cambia el riesgo de presentar un evento adverso por unidad de incremento en la escala G8 del paciente, demostrando que por cada incremento unitario en la escala de G8 se reducen la posibilidad de presentar un evento adverso en un 26.7% ($p=0.005$) explicando en un 3.2% la varianza entre presentar o no un evento adverso (**Tabla 9**)

Tabla 9 Regresión logística G8

Variable	OR (IC 95%)	P Coef.	Pseudo R ² del modelo
Escala G8	0.7393 (0.5974 - 0.9149)	0.005	0.0321

9.5 Supervivencia global

Con una mediana de seguimiento de 22.53 meses, la supervivencia global para pacientes frágiles fue del 70% a 5 años, mientras que para pacientes muy frágiles la mediana de supervivencia fue de 64.69 meses con una significancia estadística de $p=0.028$ (**Gráfica 10**).



10.- Discusión

Dentro de nuestro conocimiento, este es el primer estudio que ha intentado utilizar el G8 como escala predictora de evento adverso y clasificadora de fragilidad en pacientes mexicanos con linfoma difuso de células grandes B. Dado que el G8 es una escala de fácil implementación y que no consume tiempo podría ser una de las herramientas más útiles dentro de la planeación del tratamiento en pacientes con linfoma difuso de células grandes B sin embargo, como ya logramos observar dentro de este análisis se requiere estudios prospectivos con la finalidad de determinar no solo la validez de esto si no también su adaptación a nuestra población mexicana.

En nuestro estudio todos los pacientes resultaron ser frágiles por G8, esto debido en gran medida a que muchos de nuestros pacientes tienen sobrepeso u obesidad y durante la sintomatología la pérdida de peso, a pesar de ser mayor a 10 kg haría caer a nuestros pacientes en una categoría de sobrepeso o peso normal, al igual que con la percepción subjetiva del propio paciente en la pérdida de peso podría ser menor a lo esperado por lo que, probablemente al modificar el G8 deberíamos tomar en cuenta el IMC ajustado a nuestra población mexicana, disminuyendo las categorías o grupos del IMC.

Además, en la población mexicana un gran número de adultos mayores pertenece al campo y realiza actividades propias que les confiere una gran condición física sin embargo al momento de la enfermedad y al cuestionar sobre su estado funcional es muy probable que los pacientes se refieran con un peor estado funcional al que en realidad tienen debido a su percepción de no poder realizar labores de campo que ocupan hasta 12 horas de trabajo físico intenso.

Las comorbilidades y la toma de medicamentos podrían tener otro impacto negativo en la puntuación exacta de un G8, en nuestra población debido a que gran parte de los pacientes, por su condición socioeconómica, ubicación geográfica y creencias, no tienen acceso a los tratamientos, o incluso por el analfabetismo no llegan a recordar de forma adecuada las indicaciones para la toma de este u omiten dicha información.

En cuanto al rubro de demencia y depresión, en instituciones como la nuestra no se tiene acceso a una valoración integral por especialistas, por lo que durante la evolución de su enfermedad no son diagnosticados.

Una de las principales debilidades de este estudio es que el G8 se hizo de forma retrospectiva con la información registrada en el sistema de expediente electrónico, sin embargo, al realizar el G8 modificado para población mexicana, se analizó de forma extensa el nuevo puntaje y nuestra perspectiva es que no tendría una variación significativa por los puntos antes mencionados con anterioridad.

En cuanto a la toxicidad al tratamiento de quimioterapia, es cierto que parece ser mayor para pacientes muy frágiles, pero no es mayor que con esquemas modificados o distintos al tratamiento estándar, además, el tratamiento con RCHOP tuvo una mayor cantidad de respuestas completas que otros esquemas incluido el RminiCHOP.

En cuanto al G8 como predictor de eventos adversos, como pudimos observar, a menor puntaje en el G8 mayor la probabilidad de padecer un evento adverso, aunque esto requiere de estudios prospectivos para validar y verificar esta hipótesis.

La adecuada selección de pacientes adultos mayores frágiles con diagnóstico de linfoma de células grandes se podría traducir en un aumento en la supervivencia global para los pacientes adultos mayores que por solo su edad ya representan un mal pronóstico y dejarlos fuera de un tratamiento

con intención curativa reduce significativamente su supervivencia. Dado que toda nuestra población de estudio fue frágil podemos decir que la supervivencia global alcanzada es mejor que la reportada en la literatura además al dividir a los pacientes en frágiles y muy frágiles de acuerdo con el G8 modificado los pacientes tienen una supervivencia global muy similar a 5 años, por lo que los esfuerzos a futuro deberían enfocarse en confirmar la validez de esta hipótesis, así como encontrar una secuencia de tratamiento que permita mejorar la tolerancia de los tratamientos de quimioterapia intensivos en este grupo etario, un línea de investigación podría iniciarse con el tratamiento inicial con radioterapia a sitios voluminosos o avidos en la captación de FDG por PET/CT con la finalidad de controlar la mayor carga tumoral y posteriormente iniciar tratamiento intensivo de quimioterapia mejorando la respuesta al tratamiento y disminuyendo las dosis de esta para evitar toxicidad y eventos adversos.

11.- Conclusiones

A pesar de que nuestro estudio tiene varias debilidades, se confirmó que el G8 puede ser una herramienta útil para seleccionar mejor a los pacientes mayores que pueden ser tratados con esquemas más agresivos para la enfermedad, del mismo modo confirmamos la necesidad de estudios aleatorizados que puedan validar y adaptar esta escala en nuestra población mexicana.

El G8 es una herramienta que consume poco tiempo para su implementación y no requiere personal especializado para su elaboración que puede ayudarnos para predecir eventos adversos, aunque en nuestro estudio fueron pocos y hubo algunos relacionados a la pandemia mundial por SARS COV 2, se requieren estudios prospectivos aleatorizados para validar esta información.

15.- Anexos

Anexo 1. Cuestionario geriátrico G8

Apartado		Puntuación	
1	¿ Ha disminuido la ingesta de alimentos en los últimos 3 meses debido a pérdida de apetito, problemas digestivos o dificultad para masticar o tragar?	0	Ha comido mucho menos
		1	Ha comido menos
		2	Ha comido igual
2	¿Ha perdido peso de forma involuntaria en los últimos 3 meses?	0	Pérdida de > 3 kg
		1	No sabe
		2	Pérdida entre 1 y 3 kg
		3	Sin pérdida de peso
3	¿Movilidad ?	0	Cama o silla de ruedas
		1	Se levanta de la cama /silla pero no sale a la calle
		2	Sale a la calle
4	¿Problemas Neuropsicológicos?	0	Demencia o depresión grave
		1	Demencia leve
		2	Sin problemas psicológicos
5	Índice de Masa Corporal, Kg/m2	0	< 19
		1	19 - < 21
		2	21 - < 23
		3	≥ 23
6	¿Toma más de 3 medicamentos al día?	0	Si
		1	No
7	En comparación con otras personas de su edad, ¿Cómo considera usted su estado de salud?	0	No tan bueno
		0.5	No sabe
		1	Igual de bueno
		2	Mejor
8	Edad	1	> 85
		2	80 - 85
		3	< 80
TOTAL		0 - 17 Puntos < 14 Frágil	

Anexo 2. Cuestionario geriátrico G8 modificado

G8 Modificado a población mexicana

Apartado		Puntuación	
1	¿ Ha disminuido la ingesta de alimentos en los últimos 3 meses debido a pérdida de apetito, problemas digestivos o dificultad para masticar o	0	Come menos
		1	No sabe
		2	Come igual
2	¿Ha perdido peso de forma involuntaria en los últimos 3 meses?	0	Pérdida de > 3 kg
		1	No sabe
		2	Sin pérdida de peso
3	¿Movilidad ?	0	Cama o silla de ruedas
		1	Se levanta de la cama /silla pero no sale a la calle, (KPS 70, 60)
		2	Sale a la calle (KPS 100,90,80)
4	¿Problemas Neuropsicológicos?	0	Demencia o depresión
		1	Sin diagnóstico
5	Índice de Masa Corporal, Kg/m2	0	< 19
		1	19 - < 21
		2	21 - < 23
		3	≥ 23
6	¿Toma más de 3 medicamentos al día?	0	Si
		1	No
7	En comparación con otras personas de su edad, ¿Cómo considera usted su estado de salud?	0	No tan bueno
		0.5	No sabe
		1	Igual de bueno
		2	Mejor
8	Edad	1	> 85
		2	80 - 85
		3	< 80
TOTAL		< 14 No frágil > 8.5 - 14 Frágil ≤8.5 Muy Frágil	

16.- Referencias bibliográficas

- 1.- Chiu BC, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res*. 2015; 165:1-25.
- 2.- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER): about SEER. National, Cancer Institute 2016. Disponible en: <http://www.seer.cancer.gov/about>.
- 3.- The Global Cancer Observatory, GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer, 2021, <https://gco.iarc.fr/today>.
- 4- Halperin, E., Wazer, D., Perez, C. and Brady, L., 2019. *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer..- Khan, Y. and Brem, E., 2019.
- 5.- Sittenfeld, S., Ward, M., Tendulkar, R. and Videtic, G., 2021. *Essentials of Clinical Radiation Oncology, Second Edition*. New York: Springer Publishing Company.
- 6.- A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. (1993). *New England Journal of Medicine*, 329(14), 987–994.
- 7.- Gena Kanas, Wenzhen Ge, Ruben G. W. Quek, Katie Keeven, Knar Nersesyan & Jon E. Arnason (2022) Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020–2025, *Leukemia & Lymphoma*, 63:1, 54-63.
- 8.- Cioroianu AI, Stinga PI, Sticlaru L, Cioplea MD, Nichita L, Popp C, Staniceanu F. Tumor Microenvironment in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Role and Prognosis. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2019 Dec 16; 2019:8586354.
- 9.- 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: 3059-68.
- 10.- Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R, Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20), 2375–2390.
- 11.- Kramer MH, Hermans J, Wijburg E, et al. Clinical relevance of BCL2, BCL6, and MYC rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 1998; 92: 3152–62.
- 12.- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J Jr, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000 Feb 3;403(6769):503-11.
- 13.- 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: 275–82.
- 14.- Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5494–502.
- 15.- Lin P, Medeiros LJ. High-grade B-cell lymphoma/leukemia associated with t(14;18) and 8q24/MYC rearrangement: a neoplasm of germinal center immunophenotype with poor prognosis. *Haematologica* 2007; 92: 1297–301.
- 16.- Aukema SM, Siebert R, Schuurung E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011; 117: 2319–31.
- 17.- Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC - ranslocations: the critical factors associated with survival. *Blood*. 2009;114(11):2273-2279.

- 18.- Horn H, Ziepert M, Wartenberg M, et al; DSHNHL16. Different biological risk factors in young poor-prognosis and elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2015; 29(7):1564-1570.
- 19.- Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, 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(28):3452-3459.
- 20.- Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov 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(20):4021-4031.
- 21.- Staiger AM, Ziepert M, Horn H, et al; German High-Grade Lymphoma Study Group. Clinical impact of the cell-of-origin classification and the MYC/BCL2 dual expresser status in diffuse large B-cell lymphoma treated within prospective clinical trials of the German High-Grade NonHodgkin's Lymphoma Study Group *J Clin Oncol*.
- 22.- Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favorable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2019; 394:2271-81.
- 23.- Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, Glick JH. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 1;22(15):3032-8.
24. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, Gyan E, Cartron G, Bouabdallah K, Gressin R, Cornillon J, Banos A, Le Du K, Benchalal M, Moles MP, Le Gouill S, Fleury J, Godmer P, Maisonneuve H, Deconinck E, Houot R, Laribi K, Marolleau JP, Tournilhac O, Branger B, Devillers A, Vuillez JP, Fest T, Colombat P, Costes V, Szablewski V, Béné MC, Delwail V; LYSA Group. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018 Jan 11;131(2):174-181.
- 25.- Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B):an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1858-67.
- 26.- Vitolo U, Trněný M, Belada D, et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3529-37.
- 27.- Freeman CL, Savage KJ, Villa D, et al. Long-Term Results of PET-Guided Radiation in Advanced-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Treated with R-CHOP. *Blood* 2020 September 1.
- 28.- Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):842-858.
- 29.- Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol*. 2008;9(5):435–444.
- 30.- Song M-K, Chung J-S, Sung-Yong O, et al. Clinical impact of bulky mass in the patient with primary extranodal diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP therapy. *Ann Hematol*. 2010;89(10):985–991
- 31.- Buteau, J. P., Seymour, J. F., & Hofman, M. S. (2020). The evolving definition of bulky disease for lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, 1–4.

- 32.- Avile's A, Neri N, Delgado S, et al: Residual disease after chemotherapy in aggressive malignant lymphoma: The role of radiotherapy. *Med Oncol* 22:383-387, 2005
- 33.- Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, Zreik TG, Wogan C, Shihadeh F, Rodriguez MA, Fayad L, Fowler N, Reed V, Horace P, Dabaja BS. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4170-6.
- 34.- Zettl F, Ziepert M, Altmann B, Zeinalova S, Held G, Pöschel V, Hohloch K, Wulf GG, Glass B, Schmitz N, Loeffler M, Trümper L. Age-dependent increase of treatment-related mortality in older patients with aggressive B cell lymphoma: analysis of outcome, treatment feasibility, and toxicity in 1171 elderly patients with aggressive B cell lymphoma-data from phase II and III trials of the DSHNHL (German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group). *Ann Hematol.* 2021 Apr;100(4):1031-1038.
- 35.- Chiappella, A., Castellino, A., Nicolosi, M., Santambrogio, E., & Vitolo, U. (2017). Diffuse Large B-cell Lymphoma in the elderly: standard treatment and new perspectives. *Expert Review of Hematology*, 10(4), 289–297.
- 36.- 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.
- 37.- Meguro A, Ozaki K, Sato K, Oh I, Fujiwara S, Hosonuma R, et al. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(1):43–9.
- 38.- Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12:460–8
- 39.- Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, Reiser M, Nickenig C, Clemens M, Peter N, Bokemeyer C, Eimermacher H, Ho A, Hoffmann M, Mertelsmann R, Trümper L, Balleisen L, Liersch R, Metzner B, Hartmann F, Glass B, Poeschel V, Schmitz N, Ruebe C, Feller AC, Loeffler M; German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008 Feb;9(2):105-16.
- 40.- Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C, Bittenbring J, Hänel M, Wilhelm S, Schubert J, Schmitz N, Löffler M, Rube C, Pfreundschuh M. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014 Apr 10;32(11):1112-8.
- 41.- Ellis, G., Whitehead, M. A., Robinson, D., O'Neill, D., & Langhorne, P. (2011). Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 343(oct27 1), d6553–d6553.
- 42.- Girre, V., Falcou, M.-C., Gisselbrecht, M., Gridel, G., Mosseri, V., Bouleuc, C., Mignot, L. (2008). Does a Geriatric Oncology Consultation Modify the Cancer Treatment Plan for Elderly Patients? *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(7), 724–730.
- 43.- Caillet, P., Canoui-Poitaine, F., Vouriot, J., Berle, M., Reinald, N., Krypciak, S., Paillaud, E. (2011). Comprehensive Geriatric Assessment in the Decision-Making Process in Elderly Patients With Cancer: ELCAPA Study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(27), 3636–3642.

- 44.- Bellera, C. A., Rainfray, M., Mathoulin-Pelissier, S., Mertens, C., Delva, F., Fonck, M., & Soubeyran, P. L. (2012). Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Annals of Oncology*, 23(8), 2166–2172.
- 45.- Soubeyran, P., Bellera, C., Goyard, J., Heitz, D., Curé, H., Rousselot, H., ... Rainfray, M. (2014). Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS ONE*, 9(12)
- 46.- Considerations for the Treatment of Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Elderly. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 14(4), pp.228-238.
- 47.- Advani RH, Chen H, Habermann TM, et al. Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPI). *Br J Haematol*. 2010;151(2):143–151.
- 48.- Nabhan C, Smith SM, Ramsdale E, et al. Analysis of very elderly (80 years) non-Hodgkin lymphoma: impact of functional status and co-morbidities on outcome. November. 2011; 2000:196–204.
- 49.- Horning, S. J., Weller, E., Kim, K., Earle, J. D., O’Connell, M. J., Habermann, T. M., & Glick, J. H. (2004). Chemotherapy With or Without Radiotherapy in Limited-Stage Diffuse Aggressive Non-Hodgkin’s Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. *Journal of Clinical Oncology*, 22(15), 3032–3038.
- 50.- Ausili-Cefaro, G., & Olmi, P. (2001). The role of radiotherapy in the management of elderly cancer patients in light of the GROG experience. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 39(3), 313–317.
- 51.- National Cancer Network (NCCN), Older Adult Oncology, Versión 1.2022