



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

RESPUESTA TERAPÉUTICA DE R-CHOP VERSUS OTRAS
TERAPIAS DE PRIMERA LÍNEA EN LINFOMA NO HODGKIN
DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN
2016-2020

PRESENTADO POR
ROXANA SANTISTEBAN VALDIVIA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA ONCOLÓGICA

ASESOR
DR. JOSÉ DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES

LIMA – PERÚ
2021



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**RESPUESTA TERAPÉUTICA DE R-CHOP VERSUS OTRAS
TERAPIAS DE PRIMERA LÍNEA EN LINFOMA NO HODGKIN
DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN
2016-2020**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA ONCOLÓGICA**

**PRESENTADO POR
ROXANA SANTISTEBAN VALDIVIA**

**ASESOR
DR. JOSÉ DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES**

**LIMA, PERÚ
2021**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos	5
1.3.1 General	5
1.3.2 Específicos	5
1.4 Justificación	6
1.4.1 Importancia	6
1.4.2 Viabilidad	6
1.5 Limitaciones	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1 Antecedentes	8
2.2 Bases teóricas	14
2.3 Definición de términos básicos	23
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	25
3.1 Formulación de la hipótesis	25
3.2 Variables y su definición operacional	25
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	27
4.1 Diseño metodológico	27
4.2 Diseño muestral	27
4.3 Técnicas de recolección de datos	28
4.4 Procesamiento y análisis de datos	28
4.5 Aspectos éticos	29
CRONOGRAMA	30
PRESUPUESTO	31
FUENTES DE INFORMACIÓN	32
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

A nivel mundial, el proyecto GLOBOCAN 2018 de la Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (IARC) estimó que, para ese año, habría 509 600 nuevos casos de linfoma no Hodgkin (LNH), lo que representa el 2.8% de los diagnósticos de cáncer en todo el mundo. Además, 248 700 muertes, en todo el mundo, fueron atribuibles al LNH en 2018; ello representa el 2.6% de toda la mortalidad oncológica (1).

En los Estados Unidos, el LNH representa alrededor de 4% de todos los cánceres. La Sociedad Americana Contra El Cáncer indica que, para el 2021, aproximadamente 81 560 personas serán diagnosticadas con LNH y cerca de 20 720 personas morirán debido a este cáncer (2). La tasa de supervivencia global a los cinco años de los pacientes con LNH es del 73%; este porcentaje puede estar modificado por el subtipo histológico y el estadio clínico (3).

En el Perú, la situación epidemiológica observada, en el 2018, fue de 3357 casos nuevos de linfomas no Hodgkin y 1335 muertes; es así que se ubica en frecuencia en el quinto lugar, debajo de los cánceres de próstata, mama, estómago y cérvix, con una incidencia cada vez más alta con cada año. El linfoma difuso de células grandes B (LCGBD) es el subtipo más frecuente; representando hasta el 66% de todos los linfomas en el Perú (4) (5).

En Lima Metropolitana, durante 2010 a 2012, hubo 2907 casos nuevos de LNH, lo que representa un 10.4 por 100 000 habitantes de tasa de incidencia. El LNH fue el 4.8% de todos los tipos de cáncer. Con 1372 muertos, se convirtió en la sexta causa de muerte por cáncer y representa 4.8 por 100 000 habitantes de tasa de mortalidad. A los 74 años el riesgo acumulado de desarrollar esta enfermedad fue menor en las mujeres con 0.99% (1 de cada 101 mujeres) que en los hombres con 1.24% (1 de cada

81 hombres). Estos datos, encontrados en edad avanzada, permiten postular que el riesgo de desarrollar el linfoma no Hodgkin estaría en posible relación a un déficit del sistema inmunológico, vulnerabilidad frente a ciertos agentes infecciosos (como el Virus de Epstein Bar, por ejemplo), el mismo envejecimiento que produce alteraciones genéticas, sumado a la dificultad en la reparación del ADN (6).

Aproximadamente, el 60% de pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B se cura con regímenes de quimioterapia como rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) considerado dentro de los esquemas de primera línea de tratamiento, constituyendo un tratamiento estándar recomendado por guías internacionales como NCCN y ESMO; sin embargo, la mayoría de los pacientes recaen después o son refractarios a la terapia inicial y sucumben a su enfermedad (7).

En nuestro país, son escasos los estudios realizados sobre eficacia del uso de quimioterapia de primera línea. Se ha demostrado la eficacia de R-CHOP en estudios internacionales pero no existe un análisis en datos de la vida real . En ESSALUD existe sólo un estudio realizado por Beltran en el Hospital Rebagliati que obtuvo una tasa de respuesta de 85%, con respuestas completas de 65%, con el esquema estandarizado de R-CHOP en pacientes con LCGBD en primera línea (6). Se presenta un 30-40% refractarios al tratamiento o recurrentes, en los primeros dos años del tratamiento (8).

En el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (HNASS), el Servicio de oncología médica no cuenta con una base de datos acerca de la eficacia de los diferentes tratamientos de quimioterapia de primera línea en pacientes con diagnóstico de LNH DCGB . Para la elección del esquema de quimioterapia, se toman en cuenta el estado funcional (ECOG), comorbilidades, edad, por lo que a veces se seleccionan esquemas distintos a R-CHOP. La información es limitada acerca de las respuestas imagenológicas, toxicidad, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. El LNH DCGB representa un problema creciente de salud pública, por lo que es necesario

evaluar la eficacia de los esquemas de quimioterapia para tomar una mejor decisión terapéutica basada en datos reales de nuestra población.

Por lo expuesto, esta propuesta de investigación tiene como propósito el determinar la eficacia de la quimioterapia de primera línea en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B, en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, periodo 2016-2020.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la diferencia de la respuesta terapéutica entre R-CHOP versus otras terapias de primera línea en linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B tratados en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2016 -2020?

1.3 Objetivos

1.3.1 General

Determinar la respuesta terapéutica entre R-CHOP versus otras terapias de primera línea en linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B tratados, en el Hospital Alberto Sabogal 2016-2020

1.3.2 Específicos

Determinar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con LNH DCGB en la primera línea de tratamiento.

Precisar las respuestas imagenológicas presentadas en pacientes con LNH DCGB que recibieron tratamiento con esquema R-CHOP y otras terapias de primera línea.

Determinar la toxicidad en pacientes con LNH DCGB que recibieron tratamiento con R-CHOP y otras terapias de primera línea.

Determinar la supervivencia global y el tiempo libre de recurrencia de enfermedad en pacientes con LNH DCGB que recibieron tratamiento con R-CHOP y otras terapias de primera línea.

Establecer características pronósticas en LNH DCGB que determinen la respuesta a la primera línea de tratamiento.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

El linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B (LNH DCGB) es un problema de salud pública, mundial y nacional, en el que EsSalud no está exento, con una incidencia en incremento. Así mismo, el Hospital Alberto Sabogal no ha presentado ningún estudio sobre este tema al respecto en los últimos años; por lo que nuestra investigación brindará un resultado institucional real sobre la eficacia del tratamiento R-CHOP y otros esquemas de quimioterapia en primera línea. Estos resultados servirán para futuros estudios de evaluación supervivencia global y establecer características pronósticas en nuestra población.

Por otro lado, con estos resultados se propondrán mejoras en el tratamiento de los pacientes más eficientes, y aprovecharán mejor los recursos institucionales, así como identificar carencias que pueden ser mejoradas, y como base para planes de diagnóstico temprano en población objetivo.

1.4.2 Viabilidad

El presente estudio es viable, pues se cuenta con la participación del Servicio de Oncología Médica. Una vez aprobado este proyecto, se tendrá acceso a las historias clínicas y obtener los datos necesarios a estudiar según los criterios de selección establecidos. Además de tratarse de un trabajo autofinanciado, sin involucrar costos a las instituciones involucradas (HNASS y USMP).

Este estudio es factible, ya que se se puede garantizar el desarrollo del mismo con los recursos económicos y humanos con los que se cuenta.

1.5 Limitaciones

Dentro de las limitaciones del estudio que pudieran encontrarse es la calidad del registro en las historias clínicas utilizadas, en especial en aquellas previas a 2017, en la que el Hospital Nacional Sabogal Soluren aún no contaba con un registro informático y solo manual.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2019, Ospina (9) publicó una tesis para la Universidad Nacional de Colombia con el objetivo de realizar la caracterización de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LCGBD); se obtuvo una población total de 219 pacientes. La mayoría, 78.4% recibió R-CHOP 21 como tratamiento y en menor porcentaje otros esquemas de quimioterapia. Luego del tratamiento con primera línea, se obtuvo: 49.6% de respuesta completa, 12.8% de respuesta parcial, 25.6% con enfermedad estable y progresión de la enfermedad en 12% de los casos. Además, realizó un análisis de supervivencia global siendo este de 1259 días (3.44 años), con diferencias en el análisis de subgrupos entre el estado funcional (ECOG) e IPI.

Morrison V et al. (10) desarrollaron, en 2019, un análisis de cohorte retrospectiva en 885 pacientes entre 65 a 85 años con diagnóstico de LNH DCGB y se comparó la respuesta entre quimioterapia de primera línea R-CHOP (61.8%) o no R-CHOP (38.2%); se tuvo como resultado la remisión de la enfermedad en el 60.7% con R-CHOP en comparación al 42.3% en No R-CHOP y porcentaje de enfermedad refractaria de 4.4% y 3.8% respectivamente. El porcentaje de muerte, después de iniciar el tratamiento, fue 17.4% y 32.2% en cada grupo, siendo mayor en el subgrupo de pacientes entre 75 y 85 años. La SLP a los dos años fue más prolongada en aquellos que recibieron regímenes iniciales de R-CHOP (71.2% versus 51.6%; $p < 0,001$). La mediana de SG a los dos años también fue mayor en estos pacientes 81.3% y 62.9%, respectivamente ($p < 0,001$). Además, se vio que a mayor CCI menor SG y SLP. Se concluyó que el esquema R-CHOP es un esquema de tratamiento que puede usarse en ese grupo etario.

Bartlett N et al. (11), en 2019, realizaron un ensayo clínico fase III en una población de 491 pacientes con la intención de comparar los esquemas de primera línea R-CHOP y DA-R-EPOCH en pacientes con LNH DCGB. Se encontró que el 88% completo seis ciclos en el grupo de R-CHOP y 82% en el grupo de DA-R-EPOCH, con causas de

retiro de tratamiento: progresión, toxicidad entre otras. Las tasas de SLP a dos y cinco años para R-CHOP fueron 75.5% y 66.0%, respectivamente, y para DA-EPOCH-R, 78.9% y 68.0% respectivamente. La SG fue similar, con tasas de SG a 5 años de 78.5% para R-CHOP y 77.5% para DA-EPOCH-R. La tasa de respuesta global fue 88.0% en el grupo R-CHOP y de 86.7% en el grupo DA-EPOCH-R, sin lograr una diferencia estadísticamente significativa entre ambos regímenes de tratamiento. Con la conclusión que DA-R-EPOCH no tuvo una mejora en SG ni SLP en los pacientes con diagnóstico de LNH DCGB.

Wästerlid T et al. (12), en 2018, publicaron un estudio sueco con una población de 3905 pacientes, cuyo objetivo era demostrar el impacto de las comorbilidades en el tratamiento, para lo cual se usó el índice de comorbilidad de Charlson (CCI). Donde 1737 (45%) pacientes tenían CCI score ≥ 1 y 997 (26%) CCI ≥ 2 , un CCI mayor tenía mayor probabilidad de un IPI alto y una asociación directa a mayor edad y ECOG. Cerca del 83% de los pacientes recibieron esquema R-CHOP. La intención curativa con la quimioterapia fue del 93% en pacientes con CCI igual a 0, mientras que en los que era mayor o igual a 1 este porcentaje descendía a 78%. Con eloo, se demostró que el CCI elevado estaba relacionado a una menor sobrevida global.

En 2018, Shah NN et al. (13), llevaron un análisis multicéntrico retrospectivo de pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de LNH DCGB primario mediastinal. En 144 pacientes se identificaron dos regímenes de quimioterapia R-CHOP y DA-R-EPOCH como primera línea, obteniendo un 79% de respuestas completas (RC) al final del tratamiento para la población en general. En los estadios clínicos I-II la tasa de RC fue 79% y III-IV del 73%. Teniendo en cuenta el régimen usado la tasa de RC fue mayor con el esquema DA-R-EPOCH 84% vs 70%. A los 24 meses, el 89% de los pacientes tratados con R - CHOP y el 91% de los pacientes tratados con DA - R - EPOCH estaban vivos. Se concluyó que tanto R - CHOP como DA - R - EPOCH son opciones de primera línea altamente efectivas.

Beygi S et al. (14) ejecutaron, en 2018, una revisión sistemática de estudios clínicos.

Se incluyó un total de 41 estudios con el objetivo de obtener evidencia sobre el tratamiento de primera línea en LNH DCGB. Se encontró mayor evidencia en relación a tasas de respuesta, SG y SLP más elevadas con el régimen de R-CHOP, sin embargo los investigadores hicieron énfasis que la evidencia no es clara en el grupo de pacientes mayores de 65 años, dado la coexistencia de comorbilidades y que los estudios analizados no tienen un estándar de evaluación geriátrica o uso de CCI para la elección del tratamiento. Se concluyó que el régimen de R-CHOP aun continúa siendo una terapia estándar para pacientes con este diagnóstico.

Xin MM et al. (15), en 2017, publicaron un ensayo clínico en 144 pacientes chinos en el Hospital Afiliado de Tumores de la Universidad Médica de Xinjiang, cuyo objetivo fue comparar los esquemas R-CHOP versus CHOP. Se obtuvo que la supervivencia libre de recaídas (SLR) a cinco años fue del 81% en el grupo de intervención y del 76% en el grupo control. La supervivencia global (SG), a cinco años, fue del 93% en el grupo de intervención y del 91% en el grupo de control. Se obtuvo cierta ventaja en esta población de SLR más no de SG al añadir rituximab al tratamiento.

Gómez M et al. (16), en 2017, mediante un estudio analítico y prospectivo, tuvieron como objetivo determinar la supervivencia en pacientes con LNH DCGB. En una población total de 102 pacientes, se encontró que aquellos que recibieron R-CHOP tuvieron una supervivencia global de 96.9% vs 77.1% en los que recibieron CHOP. Este porcentaje fue variando en los subgrupos de estadio clínico, con sólo al 50% en estadio clínico IV. La SLP fue del 93.3% con R-CHOP y de 80.8% para CHOP. Se demostró el beneficio del esquema R-CHOP sobre CHOP en SG y SLP.

Howlader N et al. (17), en 2017, realizaron un estudio retrospectivo en EE.UU. basado en datos de vigilancia y epidemiología del periodo 2002-2012. Se incluyeron pacientes adultos con LCGBD (edad \geq 20 años), y excluyeron los pacientes con linfoma mediastínico de células B grandes, los infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH); con una muestra total de 18 047 pacientes. Más de un tercio de los casos (34 %) con enfermedad en estadio IV al diagnóstico. La mayoría (77.9 %) fueron

tratados con quimioterapia de primera línea. Se encontró que las tasas de supervivencia a los 10 años según los grupos de riesgo bajo, medio y alto eran de 80%, 60% y 36%, respectivamente. Las proporciones de curación estimadas para los grupos de riesgo fueron del 73%, 49% y 27%, respectivamente. Este estudio observó que incluso los pacientes que alcanzan la supervivencia a los 2 años todavía corren el riesgo de morir por el linfoma.

Kane E et al. (18), en 2017, en un estudio prospectivo de Reino Unido que incluyó pacientes mayores de 18 años con LNH DCGB. Con una población de 1660 pacientes, de los cuales 653 (39%) se presentaron como una emergencia; siendo en estos pacientes los puntajes de ECOG, la carga de los síntomas (síntomas B), el estadio clínico, así como el índice de pronóstico más altos que en el grupo que no debuto como emergencia. Cerca de 85% recibieron esquema estándar R-CHOP y el resto principalmente R-CVP entre otros. Durante el seguimiento de tres años posteriores al tratamiento, se obtuvo que fallecieron 749 pacientes (45%). Una incidencia acumulada (riesgo) de muerte entre los pacientes que se presentaron por la vía de emergencia de casi el doble (62%) que entre los que se presentaron por otras vías (34%). Se concluyó que los pacientes que se presentan como emergencia tienen resultados significativamente más pobres al tratamiento.

Perisa V et al. (19), en 2017, ejecutaron un estudio retrospectivo con 103 pacientes diagnosticados de LCGBD en Croacia. Se evaluó el índice nutricional pronóstico (PNI) como factor predictivo de la respuesta al tratamiento de quimioterapia de primera línea, la supervivencia general (SG) y la supervivencia sin complicaciones (SSE). Donde el 89% fueron tratados con esquema R-CHOP y se obtuvo que los pacientes con un $PNI \leq 44.55$ tenían estadios clínicos avanzados y mala respuesta al tratamiento. Se demostró que PNI es un marcador simple y útil para predecir el resultado de supervivencia a largo plazo en pacientes con LCGBD, donde el bajo PNI predijo mal resultado.

En 2016, Bendtsen M et al. (20) realizaron, en Dinamarca, un estudio de cohorte

retrospectivo, con un total de 653 pacientes diagnosticados de LCGBD y tratados en su mayoría con esquema R-CHOP (91%). Se evaluó la relación del IMC en la respuesta completa a la quimioterapia. Con resultado que el bajo peso (IMC <18.5 kg/m²) se asoció con una supervivencia libre de progresión (PFS) menor en ambos sexos, con menor beneficio en el sexo masculino. Con resultados similares en los análisis de supervivencia global. Se llegó a concluir que los pacientes con DLBCL con bajo peso tienen peores resultados después de R-CHOP en comparación con los pacientes normales y con sobrepeso.

Cantos (21) en la tesis realizada en 2016 para la Universidad Autónoma de Madrid, en 228 pacientes con diagnóstico de LCGBD; donde el 88% recibieron tratamiento sistémico con quimioterapia. Del total, 100 pacientes recibieron tratamiento de quimioterapia con Rituximab y 126 no incluyó este medicamento. Después de un seguimiento medio de 9 años, el 59% de los pacientes habían fallecido y un 40% permanecían vivos. La supervivencia global, de un total de 212 individuos; se observó que al año estaban vivos el 80%, esta cifra descendió a los 2 años a 66% y a los 5 años sólo están vivos 55%. Así en los primeros dos años del diagnóstico se presenta la mayor tasa de mortalidad. Cerca de 30% sufrió recaída de enfermedad durante este seguimiento. Se demostró que el tratamiento de primera línea incrementa la sobrevida global en estos pacientes.

Rojas (22), en 2016, en la tesis realizada para la Universidad de Costa Rica cuyo objetivo fue evaluar la respuesta a quimioterapia R-CHOP en pacientes con diagnóstico de LCGBD. Con una muestra de 53 pacientes, se observó que al final del tratamiento el 81% obtuvo una respuesta completa, 6% respuesta parcial, enfermedad estable 4% y progression 2%; con un promedio de sobrevida global a los tres años de 32.1 meses y 30.3 meses de sobrevida libre de enfermedad. Se logró una tendencia de mayor OS y SLE en pacientes con ECOG 0-1, sin poder catalogar apropiadamente el IPI debido a falta de datos. En conclusión, se obtuvieron cifras estadísticas parecidas a las obtenidas a nivel internacional.

Ramón (23), en 2018, desarrolló su tesis para la Universidad Nacional Federico Villarreal en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2012-2017, en 148 pacientes. Obtuvo que el estadio clínico III fue el más frecuente (39.9%). En cuanto al tratamiento, el esquema CHOP (27%) fue el más usado. Se obtuvo a los tres años de terminado el tratamiento un tiempo de sobrevida de 20.9%.

En el Perú, Del Castillo (24), en 2017, a través de una investigación retrospectiva en el Hospital Nacional Dos de Mayo, con 126 pacientes, obtuvo los siguientes resultados: el patrón histológico más frecuente fue el linfoma de células grandes difuso B (54.8%). La quimioterapia de primera línea más usada fue CHOP (66.4%), CHOEP (22.4%) y R-CHOP (3.2%). Con respuestas completas (46.3%), parcial (20%) y progresión de enfermedad (27.2%), no hubo evaluación de respuesta en 6.5%.

Beltrán E et al. (8), en 2017, publicaron un estudio realizado en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins; con una población de 80 pacientes diagnosticados de LNH DCGB. Se observó las siguientes características: 66% de los pacientes tenían ECOG 0/1; 57% eran estadios tempranos de la enfermedad, deshidrogenasa láctica elevada en 56%. Respecto al tratamiento, la tasa de respuesta al esquema R-CHOP fue de 85%, con respuesta completa del 65%, 20% de respuesta parcial y una sobrevida a los cinco años del 67%.

Ñuflo E (25), en 2017, en su tesis desarrollada para la Universidad Mayor de San Marcos, en una población de 156 pacientes con LNH del Hospital Nacional Arzobispo. Encontró que el tipo histológico más frecuente era el linfoma difuso de células B grandes con 60.9%. El 49% tuvo como tratamiento el esquema R-CHOP. Además, se aplicó el índice pronóstico internacional (IPI), donde el 38% de los pacientes correspondían a riesgo intermedio bajo y 21% a riesgo intermedio alto, en estos grupos la respuesta completa al tratamiento fue de 67% y 55% respectivamente, además de una supervivencia a los cinco años de 51% y 43% para cada grupo mencionado.

2.2 Bases teóricas

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo de tumores malignos del sistema linfoide muy heterogéneo. La Organización Mundial de la Salud ha clasificado estas enfermedades como neoplasias de células B y células T. Siendo el 90% de los linfomas de células B. Estos linfomas incluyen el linfoma difuso de células B grandes (LCGBD), la leucemia linfocítica crónica / linfoma linfocítico pequeño (CLL/SLL), linfoma folicular, el linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico B precursor, linfoma de células grandes inmunoblásticas, y el linfoma de células del manto (26).

El linfoma difuso de células B grandes se clasifica en dos grupos: los no especificados (NOS), que constituyen el mayor porcentaje; y los especificados, donde se incluye los siguientes subtipos: el primario del SNC, el rico en histiocitos/células T, positivo al Epstein Barr virus NOS, primario cutáneo tipo pierna y el asociado con inflamación crónica.

Otras de las clasificaciones es según la célula de origen: neoplasias derivadas de los centros germinales (GCB), células B activadas (ABC) y el no clasificable (NOS). Teniendo de esta forma subgrupos con diferente pronóstico y respuesta al tratamiento estándar, dentro de estos el subtipo ABC es el de peor pronóstico (27).

El linfoma difuso de células grandes B constituye 30 al 58% de los linfomas no Hodgkin. Se ha identificado factores de riesgo como los antecedentes familiares de linfoma, enfermedades autoinmunes, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), seropositividad del virus de la hepatitis C (VHC), y algunas exposiciones ocupacionales (28).

Patogenia

LCGBD surgen de una célula B madura y generalmente están constituidos por células que se parecen a los centroblastos o inmunoblastos, que son dos tipos distintos de células B activadas. El LCGBD puede surgir de novo, así como a través de la transformación de muchos tipos diferentes de linfomas de células B de bajo grado, que

generalmente incluyen la leucemia linfocítica crónica de células B (por ejemplo, la transformación de Richter) (28).

Presentación clínica

LCGBD tiene mayor prevalencia en pacientes ancianos, con una mediana de edad en la séptima década, puede también presentarse en adultos jóvenes y rara vez en niños; con un ligero predominio masculino. La mayoría presenta una masa tumoral de rápido crecimiento que involucra uno o más ganglios linfáticos y sitios extranodales. Presentan enfermedad extranodal cerca del 40% de pacientes, dentro de los cuales el tracto gastrointestinal es el más común. Aproximadamente, una tercera parte de los pacientes presentan síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna). La deshidrogenasa láctica (LDH) y la beta-2-microglobulina, a menudo, aumentan por encima de lo normal. Cerca del 10 al 20% tendrán infiltración de la médula ósea.

Inmunofenotipo y análisis citogenético

Se requiere realizar la evaluación inmunofenotípica para el diagnóstico y puede realizarse mediante inmunohistoquímica o citometría de flujo. Estas células neoplásicas expresan antígenos como CD20, CD19 y CD22. Además de establecer el linaje de células B, la inmunofenotipificación tiene un papel fundamental en la evaluación de la presencia de posibles objetivos para la terapia. Así tenemos que la expresión de CD20 es una indicación para el uso de rituximab asociado a la quimioterapia.

La hibridación in situ con fluorescencia (FISH) se puede utilizar para evaluar los reordenamientos de BCL6, BCL2 y MYC en secciones de tejido embebidas en parafina. Se identifica de esta forma dos grandes subgrupos: los linfomas doble/triple hit y los denominados doble expresores. Aquellos con rearrreglos en los genes MYC y BCL2 o BCL6 corresponden a los doble hit, estos se caracterizan por su mayor agresividad, poca respuesta al tratamiento y un pronóstico sombrío. En su mayoría, corresponden a los LCGBD tipo centro germinal (GCB). En cambio, se denomina triple hit si existen mutaciones en los tres genes MYC, BCL2 y BCL6 (27) (29).

Por otro lado, los que sobreexpresan las proteínas MYC y BCL2 se denominan doble expresores, esta sobreexpresión no siempre esta asociada a un rearrreglo de los genes homónimos, siendo frecuentemente LCGBD tipo ABC, con un pronóstico peor que los del tipo centro germinal, pero mejor que los doble/triple hit. Se requiere una tinción igual o mayor al 70% para BCL2 y 40% para MYC para definir la expresión (27).

Diagnóstico y plan de trabajo

El diagnóstico se realiza con una biopsia e inmunofenotipo positivo para CD20, CD45 y negativo para marcadores de células T. El panel de inmunofenotipificación recomendado incluye CD20, CD3, CD5, CD45, BCL2, BCL6, Ki67, IRF4 / MUM1 y MYC para distinguir entre los linfomas GCB, no-GCB y de doble hit. Pacientes con expresión de MYC junto con BCL2 y/o BCL6 deben someterse a FISH para el reordenamiento de MYC para distinguir entre un linfoma de doble o triple expresión. Marcadores adicionales como CD30, CD138, EBV, HHV8 y ALK1 son útiles en ciertas circunstancias para establecer el subtipo. El diagnóstico diferencial de LCGBD incluye el linfoma de Hodgkin, el linfoma de Burkitt (BL), el linfoma anaplásico de células grandes y los linfomas de la zona gris (30).

Exámenes adicionales incluyen: hemograma completo, perfil metabólico que incluye pruebas de función hepática y renal, electrolitos (potasio, fosfato, calcio), ácido úrico y lactato deshidrogenasa (LDH) para considerar la idoneidad del paciente para la quimioterapia citotóxica, compromiso de órganos, indicación temprana de lisis tumoral, y carga tumoral, respectivamente. Además, debe incluirse las serologías para VIH, hepatitis B y hepatitis C. La adición de terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) mejora el resultado en pacientes con LCGBD, así como la adición de entecavir en pacientes con hepatitis B reduce significativamente las tasas de reactivación con quimioinmunoterapia. El eco 2D o el escaneo de adquisición multigated que se realizará como antraciclinas son parte inminente de la terapia (31).

Estadaje

Para realizar el estadije deben incluirse los estudios de imagen como tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PEP/TC) o TEM de todo el cuerpo. Estas imágenes además ayudan a aclarar el compromiso extranodal. Para esto, las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo deben considerarse como parte del tejido nodal (31).

Entre otros exámenes a considerar están el aspirado de medula ósea y la biopsia de hueso previo al inicio del tratamiento. Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), el cual se reservará para pacientes con LDH elevado, alto índice de pronóstico internacional (IPI), compromiso extranodal, compromiso de sitios específicos como epidural, paranasal, hueso/médula ósea, testículos y linfoma en VIH (31).

El sistema de Ann Arbor es el más utilizado, el cual representa a las etapas y/o estadios con números romanos del I al IV (32).

Tabla 1. Estadaje de Ann Arbor

Estadio	Ganglionar	Extranodal (E)
Limitado		
Estadio I	Compromiso de 1 ganglio o un grupo ganglionar	Lesión extranodal única sin infiltración ganglionar
Estadio II	Compromiso de 1 o más grupos ganglionares en el mismo sitio del diafragma	Estadio I o II con infiltración ganglionar contigua
Estadio II Bulky	Estadio II y presencia de enfermedad Bulky	No aplicable
Avanzado		
Estadio III	Ganglios en ambos lados del diafragma. Ganglios con infiltración esplénica por continuidad	No aplicable
Estadio IV	Infiltración en órganos extralinfáticos no contiguos	No aplicable

Pronóstico

En 1994, se desarrolló el IPI para estratificar el riesgo para los pacientes con DLBCL, el cual fue de uso generalizado durante muchos años, en la era pre Rituximab; sin embargo debido a que este medicamento ha mejorado considerablemente el resultado de los pacientes con DLBCL, el IPI perdió su valor de estratificación; motivo por el cual La Red Nacional de Centros de Cáncer (NCCN) propuso un sistema IPI mejorado que incluye cinco variables: edad, estado de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), nivel sérico de LDH, afectación extranodal y estadio clínico. En el NCCN-IPI, la edad y el nivel de LDH en suero se estratificaron aún más y se reconoció la importancia pronóstica de los sitios extranodales específicos. Este sistema puede estratificar a los pacientes con LCGBD en cuatro grupos de riesgo distintos: bajo (0-1 punto); bajo-intermedio (2-3 puntos); intermedio alto (4-5 puntos); y alto (≥ 6 puntos); correspondiendo a una sobrevida global de 96%, 82%, 64% y 33% respectivamente (33).

Tabla 2. Score pronostico NCCN IPI

FACTORES DE RIESGO			
Edad	>40–≤60	1	
	>60–≤75	2	
	>75	3	
ECOG-PS	≥2		
Lactato deshidrogenasa	>1 to ≤3 × ULN	1	
	>3 × ULN	2	
Afectación extranodal	Specific sites #		
Estadio Ann Arbor	III-V		
# NCCN IPI sitios extranodales incluyen: médula ósea, hígado/ tracto gastrointestinal y SNC			
NCCN-IPI Grupo de Riesgo [rituximab era]	Número de factores	5-yr PFS	5-yr OS
Bajo	0-1	91%	96%
Intermedio bajo	2-3	74%	82%
Intermedio alto	4-5	51%	64%
Alto	6-8	30%	33%

Tratamiento

Según se trata de enfermedad localizada o avanzada tendremos:

Enfermedad en etapa limitada (Ann Arbor etapa I o II)

Esta etapa limitada representa entre el 30% y el 40% de los pacientes con LCGBD. El tratamiento es con una terapia de modalidad combinada que consiste en quimioterapia sistémica abreviada (tres ciclos) con esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina), el rituximab del anticuerpo anti-CD20 recombinante y la radioterapia (RT). Alternativamente, se puede usar quimioterapia sistémica de ciclo completo (de seis a ocho ciclos) más rituximab sin RT. Los pacientes con LCGBD de fase limitada no voluminosa, tratamiento con quimioterapia abreviada (R-CHOP × 3) más radioterapia de campo involucrado (30-36 Gy) en lugar de quimioterapia extendida (R-CHOP × 6-8), es la modalidad preferida de tratamiento. Puede requerir radioterapia a dosis más altas (p. Ej., 45-50 Gy) en pacientes con PET positivo persistente después del tratamiento de primera línea. Pacientes con enfermedad de estadio II voluminosa (> 10 cm) tienen un pronóstico similar al de los pacientes con enfermedad avanzada (estadio III o IV) y, por lo tanto, deben tratarse de manera similar. Los pacientes con enfermedad voluminosa en estadio limitado deben tratarse con seis ciclos de R-CHOP más 30 a 40 Gy de radioterapia de campo involucrado en lugar de seis u ocho ciclos de R-CHOP.

Enfermedad en estadio avanzado (Ann Arbor estadio III o IV)

Los pacientes en estadio avanzado representan 60% -70% de los casos de LCGBD. Se ha demostrado que la quimioinmunoterapia es el tratamiento estándar, R-CHOP es el régimen preferido basado en numerosos ensayos aleatorios. Existen otros regímenes, sin embargo estos no mostraron ninguna mejora en la tasa de remisión, supervivencia libre de enfermedad o SG, si no que por el contrario fueron asociados a una mayor toxicidad.

Los pacientes con LCGBD tipo centro germinal tienen un pronóstico relativamente bueno después de la terapia estándar con R-CHOP, en contraste, aquellos con ABC

tipo LCGBD o LCGBD de doble Hit tienen índices altos de recaída y poca supervivencia después del tratamiento con R-CHOP. Por lo que en pacientes con LCGBD tipo ABC en estadio avanzado, se recomienda la inscripción en un ensayo clínico que evalúe la incorporación de nuevos agentes (p. Ej., R-CHOP más lenalidomida). Los pacientes con LCGBD de doble hit que se caracterizan por tasas altas de recaída y baja OS, son candidatos a regímenes de quimioterapia más agresivos (por ejemplo, DA -EPOCH-R) (35).

Profilaxis del sistema nervioso central

Los pacientes con DLBCL tienen un riesgo de recurrencia del SNC de aproximadamente el 5%, y la profilaxis del SNC se administra en situaciones específicas que incluyen la afectación linfomatosa de ciertos órganos (huesos, médula ósea, testículos, epidurales y senos paranasales), LDH elevada, afectación extranodal, VIH, o linfoma de doble hit. La profilaxis incluye seis a ocho dosis de metotrexato intratecal o metotrexato sistémico de dosis alta (3.5 g/m) con rescate de leucovorina en el día 15 de ciclos alternativos de quimioterapia. Las tasas de recaída del SNC se reducen significativamente en los pacientes que reciben profilaxis del SNC, que es sustancialmente más baja que la tasa de recaída esperada según otros informes (36).

Portadores del virus de hepatitis B/C y Rituximab

Como vimos en el plan de trabajo es importante obtener las serologías para virus de hepatitis B y C antes del inicio de tratamiento. Para la hepatitis B, la batería debe incluir el antígeno de superficie y anticuerpo anticore en todos aquellos sin antecedente de hepatitis ni presencia de factores de riesgo; en caso el paciente tenga antecedente de hepatitis debe complementarse con el antígeno E, si este resultara positivo además determinar la carga viral y realizar una evaluación por el servicio de Infectología. Para la hepatitis C evaluar el anticuerpo anti-C.

En pacientes HBSAg puede usarse tratamiento profiláctico con lamiduvina asociada a la quimioinmunoterapia, esto basado en una revisión sistemática donde la lamiduvina disminuyó la reactivación del VHB en aproximadamente 79%. La profilaxis adecuada

incluye dejar lamivudina hasta seis meses después de terminado el tratamiento con quimioterapia (35).

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Esta basado en la evaluación comparativa de imágenes. Idealmente con PET-CT, de no estar disponible puede evaluarse con tomografía teniendo en cuenta los criterios de Lugano (32).

Tabla 3. Criterios de respuesta posterior a tratamiento

RESPUESTA	SITIO	PET-CT (RESPUESTA METABÓLICA)	CT (RESPUESTA RADIOLOGICA)
RESPUESTA COMPLETA	Ganglios linfáticos y sitios extralinfáticos.	Puntuación 1, 2 o 3 con o sin una masa residual en 5 puntos. En el anillo de Waldeyer o sitios extranodales con alta captación fisiológica, infiltración del bazo o la médula ósea, la captación puede ser mayor que en el mediastino y/o el hígado normal. En esta circunstancia, la respuesta metabólica completa puede inferirse si en los sitios iniciales la captación no es mayor que el tejido normal circundante.	Los ganglios diana / conglomerados ganglionares deben disminuir ≤ 1.5 cm en su diámetro transversal más largo No hay sitios extralinfáticos de la enfermedad.
	Lesión no medible	No aplica	Ausente
	Agrandamiento de órganos	No aplica	Regreso a la normalidad
	Nuevas lesiones	Ninguna	Ninguna
	Médula ósea	No hay evidencia de enfermedad ávida por 18 fluor desoxiglucosa (FDG) en la médula	Normal por morfología; Si es indeterminado, IHC negativo.
RESPUESTA PARCIAL	Ganglios linfáticos y sitios extralinfáticos.	Puntuación 4 o 5 con una absorción reducida en comparación con la línea de base y las masas residuales de cualquier tamaño	$\geq 50\%$ de disminución en suma del producto de los diámetros perpendiculares (SPD) de hasta 6 ganglios o sitios extranodales. Cuando la lesión es muy pequeña para medir se debe asignar 5 mm \times 5 mm como valor predeterminado Si la lesión no es visible, 0 \times 0 mm.
		Estos hallazgos representan una enfermedad residual.	

RESPUESTA	SITIO	PET-CT (RESPUESTA METABÓLICA)	CT (RESPUESTA RADIOLOGICA)
	Lesiones no medibles	No aplica	Si el ganglios es > 5 mm × 5 mm, pero más pequeño de lo normal, usar la medición real Ausente / normal, retrocedido, pero sin aumento
	Agrandamiento de órganos	No aplica	El bazo debe haber retrocedido en > 50% en longitud más allá de lo normal
	Nuevas lesiones	Ninguna	Ninguna
	Médula ósea	Captación residual superior a la captación en la médula normal pero reducida en comparación con el basal (se puede considerar compatible con cambios reactivos de la quimioterapia). Si hay cambios focales persistentes asociado a una respuesta nodal, debe considerar adicionalmente una resonancia magnética o biopsia o una exploración de intervalo	No aplica
ENFERMEDAD ESTABLE	Nodos diana / masas nodales, lesiones extranodales	Puntaje de 4 o 5 sin cambio significativo en la captación de FDG desde el inicio hasta el final del tratamiento	<50% de disminución respecto al inicio en SPD de hasta 6 ganglios dominantes medibles y sitios extranodales; no se cumplen los criterios para la enfermedad progresiva
	Lesiones no medibles	No aplica	No hay incremento consistente con la progresión.
	Agrandamiento de órganos	No aplica	No hay incremento consistente con la progresión.
	Nuevas lesiones	Ninguna	Ninguna
	Médula ósea	Ningún cambio desde la línea de base	No aplica
PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD	Nodos objetivo individuales / masas nodales	Puntuación 4 o 5 con un aumento en la intensidad de la captación desde la línea de base y / o	Progresión PPD: Un ganglio o lesión nueva o aumentada con: Diámetro transversal (LDi) > 1.5 cm y incremento de SPD en ≥ 50% del nadir Aumento en LDi o eje más corto (SDi) del nadir, puede ser 0.5 cm para lesiones ≤ 2 cm y 1.0 cm para lesiones > 2 cm En la esplenomegalia, la longitud debe aumentar más del 50% de la extensión de su
	Lesiones extranodales	Nuevos focos FDG-avid compatibles con linfoma en la evaluación intermedia o al final del tratamiento	

RESPUESTA	SITIO	PET-CT (RESPUESTA METABÓLICA)	CT (RESPUESTA RADIOLOGICA)
	Lesiones no medibles	Ninguna	aumento anterior más allá de la línea de base. Sin esplenomegalia previa, debe aumentar al menos 2 cm desde su basal Si se agrega nueva esplenomegalia o recurrente Progresión nueva o clara de lesiones preexistentes no medidas Recrecimiento de lesiones previamente resueltas Un nuevo nodo > 1.5 cm en cualquier eje
	Nuevas lesiones	Nuevos focos FDG-avid consistentes con linfoma en lugar de otra etiología (p. Ej., Infección, inflamación). Si no está seguro de la etiología de las nuevas lesiones, se puede considerar una biopsia o una exploración a intervalos.	Un nuevo sitio extranodal > 1.0 cm en cualquier eje; Si es <1.0 cm en cualquier eje, su presencia debe ser inequívoca y debe ser atribuible a linfoma Enfermedad de cualquier tamaño evaluable que se atribuye al linfoma
	Médula ósea	FDG ávidos nuevos o recurrentes	Participación nueva o recurrente.

2.3 Definición de términos básicos

Linfoma: Diversas neoplasias malignas del tejido linfoide. Pueden ser de los linfocitos B, T y T/NK. Con compromiso de los ganglios linfáticos, pero también puede afectar órganos extraganglionares como piel, pulmón, hígado, cerebro, tejido gastrointestinal (9).

Síntomas B: Conjunto de síntomas que incluye fiebre, sudoración, baja ponderal 10% del peso basal (23).

Estadaje: Extensión de un cáncer que se determina con métodos radiológicos, quirúrgicos o en autopsias (32).

PET-CT (tomografía por emisión de positrones): Prueba diagnóstica que utiliza mínimas cantidades de material radioactivo (radiotrazadores), que evalúa órganos y

tejidos (32).

Pronóstico: Es el probable resultado de la evolución de una enfermedad; de la curación o recurrencia (25).

NCCN-IPI: Índice de pronóstico para el linfoma difuso de células B grandes. Se aplica al inicio del diagnóstico (33).

Sobrevida global (OS): Corresponde al porcentaje de personas en un estudio o con un tratamiento que están vivas después del diagnóstico o el tratamiento del cáncer durante un determinado período. Frecuentemente, se indica como una tasa de supervivencia a los 5 años.

Sobrevida Libre de enfermedad (SLE o SSP): Es el tiempo que pasa desde que comienza el tratamiento del cáncer, y después de este, durante el cual un paciente convive con la enfermedad, sin que esta se complique. En los ensayos clínicos, es una manera de determinar la eficacia de un nuevo tratamiento.

Quimioterapia de primera línea: Es el primer tratamiento administrado para una enfermedad. Representa el mejor tratamiento o el estándar.

R-CHOP: Abreviatura de una quimioterapia combinada. Este esquema contiene los medicamentos rituximab, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorubicina), sulfato de vincristina (Oncovin) y prednisona.

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events): El National Cancer Institute (NCI) publicó definiciones estandarizadas para eventos adversos (EA), conocidas CTCAE, también llamados criterios de toxicidad comunes (CTC), para describir la gravedad de la toxicidad orgánica en los pacientes que reciben tratamiento oncológico.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Hipótesis alternativa (H1): la respuesta terapéutica conformada por la respuesta imagenológica, la sobrevida global y tiempo libre de enfermedad es mayor con el esquema R-CHOP en comparación con otros esquemas de primera línea en el linfoma no Hodgkin de células grandes B, en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren, en el periodo 2016 a 2020.

Hipótesis nula (H0): la respuesta terapéutica conformada por la respuesta imagenológica, la sobrevida global y el tiempo libre de enfermedad es menor o igual con el esquema R-CHOP en comparación con otros esquemas de primera línea en el linfoma no Hodgkin de células grandes B, en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren, en el periodo 2016 a 2020.

3.2 Variables y su definición operacional

Variable	Definición	Tipo por naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento	Cuantitativa	Años	Razón	1 a 110	DNI
				Ordinal	Adulto 18 a 65 años, Adulto mayor >65 años	
Sexo	Género	Cualitativa		Nominal	Femenino	DNI
					Masculino	
Estadio clínico al Diagnóstico	Grado de diseminación en el cuerpo	Cuantitativa	Grupo de Estadiaje Ann Arbor	Ordinal	I	Tomografía
					II	
					III	
					IV	
ECOG	Escala que objetiva la calidad de vida del paciente o "performance status".	Cuantitativa	Capacidades del paciente	Ordinal	0	Evaluación clínica
					1	
					2	
					3	
					4	

					5	
IMC	Índice utilizado frecuentemente para clasificar el peso de pacientes adultos	Cuantitativa	Peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²)	Ordinal	Bajo peso Peso normal Sobrepeso Obesidad	Evaluación clínica
Grupo de riesgo	Indica el pronóstico	Cuantitativa	NCCN - IPI Score	Ordinal	Riesgo bajo Riesgo intermedio bajo Riesgo Intermedio alto Riesgo alto	Evaluación clínica y laboratorio
Localización primaria	Indica el origen de la enfermedad	Cualitativa	Localización	Nominal	Ganglionar Extraganglionar	Historia clínica
Presencia de síntomas B	Síntomas sistémicos de fiebre, sudoración nocturna, y pérdida de peso	Cualitativa	1 factor	Nominal	Sí No	Historia clínica
Emergencia	Diagnostico con clínica de Emergencia	Cualitativa	Ingreso por EMG	Nominal	Sí No	Historia clínica
VARIABLE INDEPENDIENTE						
Esquema de quimioterapia	Combinación de agentes citotóxicos elegidos	Cualitativa	Nombre del esquema	Nominal	R-CHOP Otro	Historia clínica
VARIABLES DEPENDIENTES						
Respuesta a Tratamiento	Respuesta tomográfica al tratamiento	Cuantitativa	Criterios de Lugano	Ordinal	Respuesta completa Respuesta parcial Enfermedad estable Progresión de enfermedad	Tomografía/PET-CT
Toxicidad secundaria a quimioterapia	Paciente que desarrolla un evento adverso relacionado con la enfermedad o con el tratamiento.	Cualitativa	Clasificación CTCAE	Nominal	Grado I evento adverso leve: 1 Grado II evento adverso moderado Grado III evento adverso grave Grado IV Evento adverso con riesgo de mortalidad o discapacidad	Historia clínica
Sobrevida global	Tiempo desde el tratamiento hasta la muerte por linfoma	Cuantitativa	Meses transcurridos	Nominal	Vivo Fallecido	Historia clínica y certificado de defunción
Sobrevida libre de enfermedad	Tiempo desde el tratamiento hasta la recurrencia (RE) o progresión de enfermedad (PE)	Cuantitativa	Meses transcurridos	Nominal	Con RE o PE Sin RE O PE	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. Diseño metodológico

La presente investigación es observacional, analítica, cohorte de casos, retrospectivo y longitudinal.

Teniendo en cuenta la intervención del investigador, es observacional, ya que el investigador no tendrá ninguna intervención, solo se limitará a observar el fenómeno presente en la población en estudio.

Según el alcance, el presente estudio es analítico, porque se pretende investigar algún agente causal con un determinado efecto.

Por el número de mediciones de las variables, es longitudinal, ya que los datos se recolectarán a través del tiempo en periodos específicos.

Por el momento de recolección de datos, es retrospectivo, ya que la exposición y el evento a investigar ya se dio al momento de iniciado el estudio. El seguimiento es del pasado al presente.

El diseño del estudio: tipo cohorte, en el que el investigador establecerá dos grupos de estudio: una expuesta al factor de investigación y otro no expuesta.

4.2. Diseño muestral

Población universo

Pacientes con diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico de Linfoma No Hodgkin Difuso de Células Grandes B.

Población en estudio

Pacientes con diagnóstico anatomopatológico e inmunohistoquímico de LNH Difuso

de células grandes B con tratamiento de quimioterapia de primera línea en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (HNASS). El servicio de Oncología médica del HNASS recibió aproximadamente 120 pacientes con diagnóstico de LNH DCGB para tratamiento de primera línea anuales.

Tamaño de la muestra

Todos los pacientes con Linfoma no Hodgkin Difuso de células grandes B que recibieron quimioterapia de primera línea entre los años 2016-2020.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de LNH Difuso de células grandes B
Los que reciben tratamiento de quimioterapia de primera con: Grupo A (R-CHOP) y Grupo B (otros esquemas de primera línea)
Mayores de 18 años a más.
Con estadiaje completo al momento del diagnóstico

Criterios de exclusión

Pacientes con datos incompletos en Historias clínicas
Fallecidos por otro causa diferente a su diagnóstico oncológico
En tratamiento paliativo

4.3. Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se obtendrán datos de la historia clínica proporcionados por los servicios de Oncología, Radiología, Anatomía patológica. La información obtenida se registrará en la hoja de recolección de datos, en donde se muestran los principales parámetros sociodemográficos, clínicos, histopatológicos, además del registro de la respuesta posterior al tratamiento de quimioterapia de primera línea teniendo en cuenta los criterios de Lugano ya establecidos (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de enfermedad), así como la toxicidad (según la esquila de CTCAE), sobrevida global y el tiempo libre de enfermedad.

4.4. Procesamiento y análisis de datos

Los datos serán vaciados a la hoja de cálculo de Microsoft Office Excel (última versión) de Windows 10. Posteriormente, se trasladarán a STATA (última versión) mediante una base estadística, donde se tendrán dos grupos:

Grupo A pacientes con tratamiento de R-CHOP

Grupo B pacientes con tratamiento NO R-CHOP.

En ambos grupos, se usará la estadística descriptiva para presentar las características sociodemográficas, clínicas, así como la cantidad de pacientes en tratamiento y el número de cursos recibidos. Para las características clínicas de respuesta, según Lugano, se determinará las frecuencias de la mismas. Las variables de supervivencia global y supervivencia libre de progresión se representarán a través de curvas de Kaplan-Meier en cada grupo en estudio. Calcularemos y compararemos la incidencia de eventos adversos entre ambos grupos.

Asimismo, se hará un análisis de subgrupo para evaluar si el efecto del tratamiento es modificado por las características iniciales de la enfermedad como el ECOG, debut como emergencia, estadio clínico Ann Arbor y grupos de riesgo de NCCN IPI.

4.5. Aspectos éticos

Los datos obtenidos de las historias clínicas serán confidenciales. Por ser un estudio retrospectivo, los pacientes no estarán expuestos a elementos que pudiesen hacerles daño. Se obtendrá la autorización de la institución para la realización del presente estudio.

CRONOGRAMA

PASOS	2021 – 2022										
	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril
Redacción final del proyecto de Investigación	X	X									
Aprobación del proyecto de investigación			X								
Recolección de datos				X	X						
Procesamiento y análisis de datos						X	X				
Elaboración del informe								X			
Correcciones del trabajo de investigación									X	X	
Aprobación del trabajo de investigación										X	
Publicación del artículo científico											X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto Estimado (soles)
Material de escritorio	300.0
Soporte especializado	1000.0
Internet	300.0
Transcripción	500.0
Impresiones	600.0
Logística	300.0
Refrigerio y movilidad	300.0
Total	3300.0

Los costos del proyecto serán autofinanciados por la investigadora.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 [citado 25 de enero 2021]; 68(6): 394-424. doi: 10.3322 / caac.21492.
2. American Cancer Society. Key statistics for non-Hodgkin lymphoma [Internet]. Cancer.org. [citado 25 de enero 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/about/key-statistics.html>
3. Linfoma no Hodgkin: Estadísticas [Internet]. Cancer.net. 2012. [citado el 02 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/linfoma-no-hodgkin/estad%C3%ADsticas>
4. Global Cancer Observatory Lyon [Internet]. IARC. 2018. [citado el 02 de abril de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
5. Beltran B, Morales D, Quiñones P, Salas R, Carrasco-Yalan A. Distribution and Pathology Characteristics of Non Hodgkin Lymphoma in Peru: A Study of 1014 Cases Using WHO Classification of Lymphoid Neoplasm. *Blood* [Internet]. 2007 [citado el 12 de octubre de 2019]; 110(11):4419. doi: 10.1182 / blood.V110.11.4419.4419
6. Payet M. Perez M. Poquioma Rojas. Registro de cáncer de Lima metropolitana, Incidencia y Mortalidad 2010 – 2012 INEN. 5ta ed. Lima: Dr. INEN; 2016. 107 – 111p.
7. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of non-hodgkin's lymphoma. *Med Sci (Basel)* [Internet]. 2021 [citado el 02 de abril de 2021]; 9(1):5. doi: 10.3390 / medsci9010005
8. Beltrán B, De La Cruz-Vargas J. Características clínicas y sobrevida de los pacientes con linfoma de células grandes b difuso tratados con R-CHOP. *Rev Fac Med Humana* [Internet]. 2017 [citado el 12 de octubre de 2019];17(2):28-31. doi: 10.25176/rfmh.v17.n2.829

9. Ospina Idárraga, J. Caracterización de los pacientes con diagnóstico de Linfoma B Difuso de célula grande en el Instituto Nacional de Cancerología. [Título profesional de Especialista en Hematología]. Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2019. Recuperado a partir de: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/52773>
10. Morrison VA, Hamilton L, Ogonnaya A, Raju A, Hennenfent K, Galaznik A. Treatment approaches for older and oldest patients with diffuse large B-cell lymphoma - Use of non-R-CHOP alternative therapies and impact of comorbidities on treatment choices and outcome: A Humedica database retrospective cohort analysis, 2007-2015. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2020 [citado el 02 de abril de 2021]; 11(1):41-54. doi: 10.1016 / j.jgo.2019.07.025.
11. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: Clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 [citado el 02 de abril de 2021]; 37(21):1790-9. doi: 10.1200/JCO.18.01994.
12. Wästerlid T, Mohammadi M, Smedby KE, Glimelius I, Jerkeman M, Bottai M, et al. Impact of comorbidity on disease characteristics, treatment intent and outcome in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish lymphoma register study. *J Intern Med* [Internet]. 2019 [citado el 02 de abril de 2021]; 285(4):455-68. doi: 10.1111 / joim.12849
13. Shah NN, Szabo A, Huntington SF, Epperla N, Reddy N, Ganguly S, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Haematol* [Internet]. 2018 [citado el 14 de abril de 2021]; 180(4):534-44. doi: 10.1111/bjh.15051.
14. Beygi S, Sadashiv S, Reilly JB, Khan C, Lister J. Frontline treatment of diffuse large B-cell lymphoma in elderly: a systematic review of clinical trials in post-rituximab era. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2018 [citado el 14 de abril de 2021]; 59(12):2847-61. doi: 10.1080/10428194.2018.1443332.
15. Hu X, Zeng M, Yang S-E, Liang X, Ding S-S, Guo L, et al. Efficacy of rituximab combined with CHOP for treating patients with diffuse large B-cell lymphoma.

- Medicine (Baltimore) [Internet]. 2017 [citado el 14 de abril de 2021]; 96(45):e8494. doi: 10.1097 / MD.00000000000008494
16. Gómez M, García S, Trujillo A. Supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso B de células grandes. Rev Acta Med Centro [Internet]. 2017. [citado el 20 de abril de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2017/mec173a.pdf>
 17. Howlader N, Mariotto A, Besson C, Suneja G, Robien K, Younes N et al. Cancer-specific mortality, cure fraction, and noncancer causes of death among diffuse large B-cell lymphoma patients in the immunochemotherapy era. Cancer [Internet]. 2017 [citado el 12 de octubre de 2019]; 123(17):3326-3334. doi: 10.1002/cncr.30739
 18. Kane E, Howell D, Smith A, Crouch S, Burton C, Roman E et al. Emergency admission and survival from aggressive non-Hodgkin lymphoma: A report from the UK's population based Hematological Malignancy Research Network. Eur J Cancer [Internet]. 2017 [citado el 12 de octubre de 2019]; 78:53-60. doi: 10.1016/j.ejca.2017.03.013
 19. Periša V, Zibar L, Knezović A, Periša I, Sinčić-Petričević J, Aurer I. Prognostic nutritional index as a predictor of prognosis in patients with diffuse large B cell lymphoma. Wien Klin Wochenschr [Internet]. 2017 [citado el 12 de octubre de 2019]; 129:411-419. doi: 10.1007/s00508-016-1077-7.
 20. Bendtsen M, Munksgaard P, Severinsen M, Bekric E, Brieghel C, Nielsen K et al. Anthropometrics and prognosis in diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre study of 653 patients. Eur J Haematol [Internet]. 2017 [citado el 12 de octubre de 2019]; 98(4):355-362. doi: 10.1111/ejh.12835
 21. Cantos Sánchez de Iburgüen, B. Análisis de factores pronósticos clásicos y emergentes en Linfomas No Hodgkin de estirpe b. Utilidad pronóstica del mRNA aislado en exosomas de sangre periférica. [Tesis doctoral]. España: Universidad Autónoma de Madrid; 2016. Recuperado a partir de: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/679943>
 22. Sáurez RR. Resultados del tratamiento del Linfoma No Hodgkin Difuso de Células B Grandes con R-CHOP en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael

- Calderón Guardia. 2008-2012. [Tesis para el Título profesional de Especialista en Hematología]. Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2016. Recuperado a partir de:
<http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/5365/1/40729.pdf>
23. Ramón Vega JA. Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con Linfomas en el Hospital Nacional Hipólito Unánue en el periodo 2012 AL 2017 [Título profesional de Médico Cirujano]. Perú: Universidad Nacional Federico Villarreal; 2018. Recuperado a partir de:
<http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/1744>
24. Del Castillo Glenny RL. Características clínicas, epidemiológicas y respuesta al tratamiento de pacientes con Linfoma no Hodgkin, Hospital Nacional Dos de Mayo 2004-2011, LIMAPERÚ. Revista Médica Carrionica [Internet]. 2017 [citado el 12 de octubre de 2019]; 4:4-21. Recuperado a partir de:
<http://cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe/files/journals/1/articles/150/submission/original/150-412-1-SM.pdf>
25. Eugenio Ñuflo SC. Clínica, epidemiología, inmunohistoquímica, tratamiento y pronóstico de los Linfomas no Hodgkin en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016. [Título Profesional de Médico Cirujano]. Perú: Universidad Mayor de San Marcos; 2018. Recuperado a partir de:
<https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/6140>
26. Morton L, Slager S, Cerhan J, Wang S, Vajdic C, Skibola C et al. Etiologic Heterogeneity Among Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. JNCI Monographs [Internet]. 2014 [citado el 12 de octubre de 2019]; 2014(48):130-144. doi: 10.1093/jncimonographs/lgu013
27. Castañeda-Ruiz P, Vía y Rada F, Serra-Jaramillo R, Paz-Cornejo E, Salas-Sánchez F. Linfoma difuso de células B grandes: ¿una sola enfermedad?. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2017 [citado el 12 de octubre de 2019]; 34(3):551. doi: 10.17843/rpmesp.2017.343.2803
28. Alegría-Valdivia E, Grados-Doroteo J, Rodríguez-Hurtado D. Características clínicas de los Linfomas no Hodgkin en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

- Rev Soc Peru Med Interna [Internet]. 2012 [citado el 12 de octubre de 2019]; 25(1):26-30. doi: 10.36393/spmi.v25i1.317
29. Dubey AP, Singh R, Rathore A, Kapoor R, Sharma D, Singh N, et al. Diffuse large b-cell lymphoma-review. J Med Sci [Internet]. 2018 [citado el 12 de octubre de 2019]; 38(0):137-143. doi: 10.4103/jmedsci.jmedsci_147_17
 30. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology [Internet].. 2018 [citado el 12 de octubre de 2019]; 50(1):74-87. doi: 10.1016/j.pathol.2017.09.006
 31. Ansell SM, Armitage J.. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc [Internet]. 2005 [citado el 12 de octubre de 2019]; 80(8):1087-1097. doi: 10.4065/80.8.1087
 32. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol [Internet]. 2014 [citado el 12 de octubre de 2019];32(27):3059-3067. doi: 10.1200/jco.2013.54.8800
 33. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood [Internet]. 2013 [citado el 12 de octubre de 2019]; 123(6):837-842. doi: 10.1182/blood-2013-09-524108
 34. Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, Marcos-Gragera R, Steliarova-Foucher E, Bray F. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. Cancer Causes & Control [Internet]. 2019 [citado el 12 de octubre de 2019]; 30(5):489-499. doi: 10.1007/s10552-019-01155-5
 35. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M y col. Linfomas no Hodgkin de estirpe B. Rev Hematol Mex [Internet]. 2018 [citado el 12 de octubre de 2019]; 19(4):189-214.
 36. Peñalver F-J, Sancho J-M, de la Fuente A, Olave M-T, Martín A, Panizo C, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma

Group (GELTAMO). Haematologica [Internet]. 2017 [citado el 12 de octubre de 2019] 102(2), 235-245. doi: 10.3324/haematol.2016.149120

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

TÍTULO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
<p>RESPUESTA TERAPEUTICA DE R-CHOP VERSUS OTRAS TERAPIAS DE PRIMERA LINEA EN LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CELULAS GRANDES B HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN</p> <p>2016-2020</p>	<p>¿Cuál es la diferencia de la respuesta terapéutica entre R-CHOP versus otras terapias de primera línea en Linfoma No Hodgkin Difuso de Células Grandes B tratados en el Hospital Alberto Sologuren durante el periodo 2016 - 2020?</p>	<p>General</p> <p>Determinar la respuesta terapéutica entre R-CHOP versus otras terapias de primera línea en Linfoma No Hodgkin Difuso de Células Grandes B tratados en el Hospital Alberto Sabogal 2016-2020</p>	<p>Estudio observacional, analítico, cohorte de casos, retrospectivo y longitudinal.</p>	<p>Pacientes con diagnóstico anatomopatológico e inmunohistoquímico de LNH Difuso de células grandes B con tratamiento de quimioterapia de primera línea en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.</p> <p>Los datos serán vaciados a la hoja de cálculo de Microsoft Office Excel (última versión) de Windows 10.</p> <p>Posteriormente se trasladarán STATA (última versión) mediante una base estadística, donde se tendrán dos grupos:</p> <p>Grupo A pacientes con tratamiento de R-CHOP</p> <p>Grupo B pacientes con tratamiento NO R-CHOP.</p> <p>En ambos grupos se usará la estadística descriptiva para presentar las características sociodemográficas, clínicas, así como la cantidad de pacientes en tratamiento y el número de cursos recibidos. Para las</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>
		<p>Específicos</p> <p>Determinar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con LNH DCGB en la primera línea de tratamiento</p> <p>Precisar las respuestas imagenológicas presentadas en pacientes con LNH DCGB que recibieron tratamiento con esquema R-CHOP y otras terapias de primera línea.</p> <p>Determinar la toxicidad en pacientes con LNH DCGB que recibieron tratamiento con R-CHOP y otras terapias de primera línea.</p> <p>Determinar la sobrevida global y el tiempo libre de recurrencia de enfermedad en</p>			

		<p>pacientes con LNH DCGB que recibieron tratamiento con R-CHOP y otras terapias de primera línea.</p> <p>Establecer características pronosticas en LNH DCGB que determinen la respuesta a la primera línea de tratamiento</p>		<p>características clínicas de respuesta según Lugano se determinará las frecuencias de la mismas. Para las variables de sobrevida global y sobrevida libre de progresión se trazaran curvas de Kaplan-Meier en cada grupo en estudio. Calcularemos y compararemos la incidencia de eventos adversos y entre ambos grupos.</p> <p>Asimismo se hará un análisis de subgrupo para evaluar si el efecto del tratamiento es modificado por las características iniciales de la enfermedad como el ECOG, debut como emergencia, estadio clínico Ann Arbor y grupos de riesgo de NCCN IPI.</p>	
--	--	--	--	--	--

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Historia clínica N.º: _____

Ficha N.º: _____

A. Características sociodemográficas

Fecha de nacimiento: _____

Edad: _____

Sexo: _____

B. Características clínicas

Estadio clínico según Ann Arbor: I (____), II (____), III (____), IV (____)

ECOG: 1 (____), 2 (____), 3 (____), 4 (____)

Grupo riesgo NCCN –IPI:

- Bajo ()
- Intermedio bajo ()
- Intermedio alto ()
- Alto ()

Localización primario:

- Ganglionar ()
- Extraganglionar ()

Presentación con clínica de emergencia: Sí () No ()

Síntomas B: Sí (), No ()

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

C. Características del tratamiento

Esquema de quimioterapia usado

- R-CHOP ()
- R-CVP ()
- R-EPOCH ()
- OTRO: _____

Número de cursos: _____

Respuesta imagenológica según los criterios de Lugano :

- Respuesta completa ()
- Respuesta parcial ()
- Enfermedad estable ()
- Progresión de enfermedad ()

Estado actual del paciente

Vivo (), si ha marcado esta opción:

Paciente con recurrencia de enfermedad o progresión SÍ () NO ()

Fallecido ()

Tiempo desde el tratamiento hasta el fallecimiento: _____ meses

Tiempo hasta RE o PE: _____ meses