

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**MARCADORES DE PRONÓSTICO ADVERSO EN PACIENTES CON  
LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B  
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS  
2010-2013**



**TESIS  
PARA OPTAR  
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN EN  
ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTADA POR**

**SALLY ROSE PAREDES NOGUNI**

**ASESOR**

**JOSEPH JESÚS SANCHEZ GAVIDIA**

**LIMA - PERÚ**

**2024**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada  
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**MARCADORES DE PRONÓSTICO ADVERSO EN PACIENTES CON  
LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B  
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS  
2010-2013**

**TESIS**

**PARA OPTAR  
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN EN  
ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTADA POR  
SALLY ROSE PAREDES NOGUNI**

**ASESOR  
MTRO. JOSEPH JESUS SANCHEZ GAVIDIA**

**LIMA, PERÚ  
2024**

## JURADO

**Presidente:** Luis Manuel Taxa Rojas, doctor en Medicina

**Miembro:** María Vizcarra Cabredo, doctor en Administración

**Miembro:** Walter Manuel Guitton Arteaga, maestro en Medicina Anatomía Patológica

## DEDICATORIA

A Dios, que es luz y guía en mi camino.

A Luchito, que todo, absolutamente todo lo que tengo en esta vida lo he logrado  
gracias a ti.

A mi madre, quien me enseñó los valores que me acompañan día a día y me  
adiestran en esta ruta constante de crecimiento.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecimiento especial a Brady Beltrán, maestro en Medicina con mención en Oncología Médica y mis maestros del Servicio de Oncología Médica quienes han sido impulsores en esta ruta a tomar de la investigación y a exigirme y avanzar cada día más.

Asimismo, a mis asesores en esta ruta, quienes con su conocimiento, experiencia y amabilidad me han permitido llegar a este camino.

# ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Jurado</b>	ii
<b>Dedicatoria</b>	iii
<b>Agradecimientos</b>	iv
<b>Índice</b>	v
<b>Índice de tablas</b>	vi
<b>Resumen</b>	vii
<b>Abstract</b>	viii
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	01
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	05
<b>III. METODOLOGIA</b>	21
<b>IV. RESULTADOS</b>	25
<b>V. DISCUSIÓN</b>	38
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	46
<b>VII. RECOMENDACIONES</b>	47
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	48
<b>ANEXOS</b>	62

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características clínicas de los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos de casos y controles.	25
<b>Tabla 2.</b> Valores de laboratorio al diagnóstico en los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos de casos y controles.	27
<b>Tabla 3.</b> Ratios de los valores de laboratorio pre - tratamiento en los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos.	29
<b>Tabla 4.</b> Clasificación internacional de riesgo de los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos .	30
<b>Tabla 5.</b> Modalidad de tratamiento administrado en los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos.	31
<b>Tabla 6.</b> Condición de seguimiento actual en los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos.	32
<b>Tabla 7.</b> Asociación de variables pronósticas en tratamiento en los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos.	33
<b>Tabla 8.</b> Supervivencia global según las diferentes clasificaciones internacionales de riesgo en los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos.	34
<b>Tabla 9.</b> Supervivencia global según los valores de laboratorio reportados en los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos.	35
<b>Tabla 10.</b> Supervivencia global según los ratios de sangre periférica reportados en los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos.	37
<b>Tabla 11:</b> Distribución nodal y extranodal por foco primario de los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013.	63



## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar marcadores pronósticos adversos en pacientes diagnosticados con Linfoma Difuso de Células Grandes B del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del periodo del 2010 al 2013. **Metodología:** Estudio cuantitativo, observacional, analítico, de casos y controles. Pacientes con supervivencia global (SG) < 2 años fueron definidos como casos y los restantes como controles. **Resultados:** De los 137 pacientes, 43 pacientes fueron catalogados como casos y 94 pacientes como controles. La mediana de edad fue 66 años (58–74 años). Casos mostraron hemoglobina <12 gr/dl (74.4% vs 46.8%, p=0.003), albúmina < 3.3 gr/dl (41.9% vs 21.3%, p=0.003), LDH > 460 (74.4% vs 39.4%, p<0.0001)  $\beta$ 2-microglobulina > 3.3 g/dl (40.7% vs 10.2%, p<0.0001), e índice neutrófilo linfocito (INL) > 4 (60.5% vs 33.0%, p=0.002). Índices como el IML o IPL no demostraron diferencia entre los grupos. El NCCN-IPI Albúmina evidenció capacidad para estratificación de grupos de riesgo (p=0.025). Pronóstico adverso estuvo relacionado a la albúmina < 2.4 g/dl (OR ajustado: 39.68; 1.38–1139.57, p=0.03), y la respuesta parcial obtenida al tratamiento (OR ajustado: 91.59; 4.11–2040.84, p=0.004). **Conclusiones:** Parámetros clínicos como la respuesta obtenida al tratamiento y parámetros laboratoriales como valor de hemoglobina, conteo absoluto de linfocitos, albúmina sérica, LDH, beta-2 microglobulina e INL, son marcadores de pronóstico adverso en esta cohorte de pacientes. El NCCN-IPI ajustado según valor de albúmina sérica, puede ser utilizado como una herramienta adecuada de estratificación de grupos de riesgo en estos pacientes.

**Palabras clave:** linfoma de células B grandes difuso, supervivencia global, pronóstico, albúmina, índice neutrófilo/linfocito.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine which are prognostic markers for patients diagnosed with Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital from 2010 to 2013. **Methodology:** A quantitative, observational, analytical, case-control design study was conducted. Patients with an overall survival (OS) of less than 2 years were defined as cases and the rest as controls. **Results:** Of the 137 patients, 43 patients were cases, and 94 patients were controls. The median age was 66 years (58-74 years). Cases showed hemoglobin <12 g/dl (74.4% vs 46.8%,  $p=0.003$ ), albumin <3.3 g/dl (41.9% vs 21.3%,  $p=0.003$ ), lactate dehydrogenase > 460 (74.4% vs 39.4%,  $p<0.0001$ ),  $\beta$ 2-microglobulin > 3.3 g/dl (40.7% vs 10.2%,  $p<0.0001$ ), and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) > 4 (60.5% vs 33.0%,  $p=0.002$ ). Ratios such as MLR or PLR failed to show differences between the groups. NCCN-IPI Albumin showed capacity for stratification of risk groups in these patients ( $p=0.025$ ). Worse prognosis in the adjusted univariate analysis were associated to albumin <2.4 g/dl (adjusted OR: 39.68; 1.38-1139.57,  $p=0.03$ ), and partial response obtained to treatment (adjusted OR: 91.59; 4.11-2040.84,  $p=0.004$ ). **Conclusions:** Clinical parameters such as the response obtained to treatment and laboratory parameters such as hemoglobin value, absolute lymphocyte count, serum albumin, lactic dehydrogenase, beta-2 microglobulin and the neutrophil-lymphocyte index, are markers of adverse prognosis in this patient cohort. NCCN-IPI adjusted according to the serum albumin value, can be used as an appropriate tool for stratification of risk groups in these patients.

**Keywords:** Lymphoma Large B-Cell Diffuse, overall survival, prognosis, albumin, neutrophil – lymphocyte ratio.

NOMBRE DEL TRABAJO

**MARCADORES DE PRONÓSTICO ADVER  
SO EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUS  
O DE CÉLULAS GRANDES B HOSPITAL N  
ACIO**

AUTOR

**SALLY ROSE PAREDES NOGUNI**

RECUENTO DE PALABRAS

**17457 Words**

RECUENTO DE CARACTERES

**95770 Characters**

RECUENTO DE PÁGINAS

**74 Pages**

TAMAÑO DEL ARCHIVO

**8.5MB**

FECHA DE ENTREGA

**Nov 7, 2024 2:44 PM GMT-5**

FECHA DEL INFORME

**Nov 7, 2024 2:46 PM GMT-5**

● **5% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 4% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

## I. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Descripción de la situación problemática

El Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el tipo más común de Linfoma no Hodgkin presentando una prevalencia a nivel mundial de un 30-40% (1). A nivel de Latinoamérica, cerca del 60% de los linfomas de células B son de este tipo, la literatura señala que Ecuador y Perú presentan la mayor prevalencia a diferencia de Chile, Colombia, Bolivia y Brasil con un 59%, 60%, 47% y 50%, respectivamente (2). A nivel nacional, en un estudio de cuatro años en 1014 pacientes en un hospital de nivel terciario, se encontró que el 58,8% presentó LDCGB, coincidiendo con estadísticas de países asiáticos (3). De acuerdo con los datos epidemiológicos de hospitales de referencia, se ha reportado una prevalencia de un 40% a 65% de esta patología en territorio nacional (4).

En diversas publicaciones previas, se ha documentado la relación entre marcadores inflamatorios en asociación con la patogenia de diferentes neoplasias, incluyendo entre ellas, el LDCGB, evidenciándose que, valores laboratoriales como conteos de células en sangre (5); Beta 2 - microglobulina, hemoglobina (6), y los índices neutrófilo/linfocito (INL), plaqueta/linfocito (7), o monocito/linfocito (IML) (8), así como el valor de albúmina sérica (9); cumplen un rol pronóstico en estas patologías, no obstante, estos estudios no se han diseñado prospectivamente a nivel de Latinoamérica y a su vez, no han sido validados en nuestra región.

Wilcox R. et al. que buscó evaluar los conteos de células sanguíneas en pacientes con LDCGB, concluyó que la linfopenia y monocitosis son factores pronósticos de supervivencia (global - SG y libre de progresión - SLP) (9,10). En otra investigación, realizada en Japón de tipo cohortes, se concluye que, presentar un valor de Hb menor a 10 gr/dl es considerado un factor pronóstico adverso que permite evaluar la estratificación inicial (11). Asimismo, en una investigación que evaluó a pacientes con diagnóstico de LDCGB sin previo tratamiento encontró una asociación fuerte entre B2 - microglobulina y la SLP a los 3 años, en base a ello en el 2017, el Grupo

Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea realizó su trabajo de validación de NCCN-IPI basado en el valor de  $\beta$ 2-Mg (12).

En la actualidad, no se ha encontrado reportes amplios de literatura que, evalúen varios marcadores inflamatorios en un solo estudio en pacientes peruanos con diagnóstico de LDCGB; en este contexto la evaluación rápida por medio de marcadores de laboratorio como análisis bioquímicos y hematológicos para el pronóstico de esta enfermedad presenta factibilidad en un medio donde hay sobredemanda de atención y necesidad de métodos de fácil acceso y fiables, lo cual nos permite formular el siguiente problema:

## **1.2 Problema de investigación**

### **1.2.1 General**

¿Se podrán establecer marcadores de pronóstico adverso específicos en los pacientes diagnosticados con Linfoma Difuso de células grandes B del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del 2010-2013?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 General**

Determinar marcadores de pronóstico adverso en pacientes con Linfoma Difuso de células grandes B del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del 2010-2013.

### **1.3.2 Específicos**

Determinar si parámetros clínicos o laboratoriales como los índices neutrófilo/linfocito, monocito/linfocito, y plaqueta/linfocito son factores predictivos y/o pronósticos en Linfoma Difuso de células grandes B.

Los parámetros clínicos o laboratoriales como los índices neutrófilo/linfocito, monocito/linfocito, y plaqueta/linfocito son factores significativamente predictivos y/o pronósticos en Linfoma Difuso de células grandes B.

Estimar si índices como el NCCN-IPI (*National Comprehensive Cancer Network – International Prognostic Index*) pueden ser modificados adicionando parámetros como la albúmina en el pronóstico de Linfoma Difuso de células grandes B.

Evaluar parámetros y obtener curvas de supervivencia global a 2 y 5 años y asociación estadísticamente significativa con los rangos clínicos y laboratoriales obtenidos en los pacientes con Linfoma Difuso de células grandes B.

#### **1.4. Justificación: importancia y viabilidad**

##### **1.4.1 Importancia**

El presente trabajo es relevante pues permite establecer factores de pronóstico adverso del paciente desde la primera evaluación, por medio de los valores de laboratorio, lo cual facilita al profesional médico establecer un correcto tratamiento y seguimiento a los pacientes, en el contexto actual de nuestra realidad nacional, donde pese a tener departamentos académicos cada día más avanzados, instituciones como nuestros centros hospitalarios adolecen de recursos básicos para una adecuada subtipificación histológica o molecular del LDCGB. Siendo así, se necesita seguir manejando recursos como valores clínicos o de laboratorio que permitan evaluar un rol pronóstico en estos pacientes.

Por otro lado, es sabido que la población peruana tiene características biológicas diferentes, no solo porque presenta con más frecuencia linfomas de células B de mayor grado que en otros países latinoamericanos (13), sino porque se tiene conocimiento incluso en otras patologías como cáncer de colon (14) o de pulmón (15), sobre características moleculares diferentes, por tanto es importante registrar la respectiva epidemiología, biología y supervivencia de población peruana en particular. Por todas estas razones, se destaca la importancia de este estudio, ya que continúa sentando bases para futuros estudios, tanto a nivel nacional como internacional.

#### **1.4.2 Viabilidad**

La presente tesis siguió la línea de enfermedades no transmisibles: cáncer, mismo que se encuentra dentro de las líneas de investigación prioritarias de salud del Instituto Nacional de Salud del Perú 2016-2021. De la misma manera, ha seguido la línea prioritaria del Instituto de Investigación de la Facultad de la Medicina de la Universidad San Martín de Porres. El lugar de ejecución del presente protocolo fue el servicio de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

Asimismo, se contó con los recursos económicos, materiales y el personal suficiente. Cabe mencionar que esta puede ser replicada bajo estas mismas condiciones con data actualizada. Así mismo, se contó con los permisos y autorizaciones de los Comités de ética y la Gerencia correspondiente de la Universidad y del HNERM.

#### **1.5 Limitaciones del estudio**

Entre las limitaciones del presente trabajo se pueden mencionar que, al ser retrospectivo, comprendiendo el periodo 2010-2013 y dada la eliminación de los archivos físicos de historias clínicas según criterios de antigüedad de éstas, restringe a la fecha la realización del seguimiento prospectivo de los pacientes. Asimismo, no se tiene en data física los valores obtenidos de estudios multicéntricos nacionales e internacionales para extrapolar los datos y realizar comparaciones con data actualizada. Una de las mayores limitaciones en el presente estudio es la falta de una adecuada evaluación histológica de las muestras, esto dado por la ausencia de suficientes marcadores de inmunohistoquímica y evaluaciones que permitan subtipificaciones mayores de los LDCGB sometidos a evaluación.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de la investigación

Evaluaciones sobre valores laboratoriales o conteos absolutos en células sanguíneas e índices relacionados a estos con rol pronóstico en LDCGB, han sido realizadas con resultados diferentes entre sí.

Uno de los primeros antecedentes importantes es el estudio de Prochaska V. et al. (16) quienes evidenciaron en su estudio publicado en 2014, llevado a cabo para el Grupo de Linfomas Checo, en una cohorte de 443 pacientes con LDCGB diagnosticados entre 2002 y 2010, utilizando parámetros clínicos de edad, estadio Ann Arbor, número de regiones extranodales afectadas, estado basal (*status performance*) o ECOG, como también conteo absoluto de linfocitos, de monocitos y el ratio entre estos (índice linfocito/monocito, ILM), determinando que estas tres últimas no aportaban información pronóstica en SG, en tanto que la edad por encima de 70 años, enfermedad bulky por 7.5 cm e ECOG  $\geq 2$  brindaban la principal información pronóstica, potenciales para constituir incluso un nuevo score de SG, que en su estudio lo propuso como ABC – 3/ ABC – 4 score.

En 2016, fue publicado por Chen Y. et al. (17), data sobre 817 pacientes con LDCGB diagnosticados de novo, provenientes del MD Anderson Cancer Center, determinando en el análisis multivariado que, aquellos pacientes con neutrofilia o monocitosis tenían factores independientes, para una peor supervivencia global, los cuales inclusive eran factibles de ser adicionados al IPI regular y mantenían y mejoraban la clasificación pronóstica.

Wenqin Yue, et al. (18) realizó su estudio retrospectivo en China en el 2018, en pacientes con linfoma difuso de células B donde buscó determinar la asociación entre globulina y albúmina con un predictor de significancia, concluyendo que este marcador evaluado previo al tratamiento fue efectivo en determinar la supervivencia,



teniendo un valor adicional en el pronóstico de acuerdo al estadio de Ann Arbor y la célula de origen del LDCGB.

Un estudio elaborado por Melhardt T. et al. (19) en Europa, donde evaluó a pacientes con LDCGB, realizado en 2 centros en 9 años, encontró que el NCCN-IPI presentó más predictibilidad en estratificar los riesgos en alto y bajo, además encontraron que la  $\beta$ 2-micro globulina y albúmina se asociaban significativamente al unirse con el NCCN-IPI.

Villela L. et al. (20) desarrollaron un estudio multicéntrico en México, donde encontraron que el valor de albúmina inferior a las escalas R-IPI, IPI o NCCN-IPI permitía establecer una adecuada distribución de riesgo en los pacientes de acuerdo a las escalas establecidas.

Los índices neutrófilo/linfocito (INL), índice monocito/linfocito (IML) e índice plaqueta/linfocito (IPL) han sido estudiados en diferentes patologías oncológicas, luego de definirse como las divisiones simples de los conteos absolutos de neutrófilos, linfocitos y plaquetas, según el índice planteado. Respecto al INL, definido como la división simple del valor de neutrófilos por el valor de linfocitos, en 2018 se publicó un metaanálisis por Mu S. et al. (21) sobre su rol pronóstico adverso en SG y SLP, que da cuenta de hasta 11 estudios publicados desde 2010 hasta 2017, incluyendo hasta 2515 pacientes diagnosticados de LDCGB, evidenciándose que un mayor INL pretratamiento se asocia a mayor edad, mayor estadio Ann Arbor, mayor frecuencia de síntomas B, compromiso de médula ósea y más altos niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) en estos pacientes. De estos estudios publicados, 05 son chinos (7,22–25), 03 son coreanos (26–28), 01 es americano (29), 01 de origen croata (30) y 01 de origen austriaco (31); con puntos de corte entre 2.11 a 5.54 para el INL, sobre los cuales fueron situados estos pacientes con peor pronóstico.

En contraste, en población japonesa, Azuma Y. et al. en 2019 publicó un artículo sobre una evaluación retrospectiva realizada en 530 pacientes, donde pese al punto de corte mayor comparado con los estudiados previamente ( $INL > 5.2$ ), el estudio falla en demostrar una asociación significativamente estadística para predecir una peor SG o SLP (32).

En relación con el IML, el cual se define como la división simple del valor de monocitos por el valor de linfocitos, no existen estudios previos sobre este valor en cohortes de pacientes con LDCGB. Su rol ha sido descrito escasamente en neoplasias y a nivel hematológico, existen estudios hechos en pacientes con mieloma múltiple, como el de Shi L. et al., publicado en 2017, evaluado en una cohorte china (33), donde aquellos pacientes con un  $IML > 0.3$  exhibían peores resultados en SLP y SG, así como un mayor estadio clínico y valores iniciales de marcadores como beta-2 microglobulina.

Asimismo, el estudio de Solmaz - Medeni S. et al., publicado en 2018 (34), realizado en una población de una institución turca, en pacientes con mieloma múltiple hacia el día +100 post trasplante Autólogo, ha descrito que, aquellos pacientes con un  $IML > 0.27$  en el día +100 exhibían peor resultado clínico.

Respecto al ILM, que corresponde a la inversa del IML, en pacientes portadores de LDCGB, existe un metaanálisis publicado en 2016, por Sun H. et al. (35), donde se documentan 11 estudios que evalúan el rol pronóstico y predictivo de ILM en SLP y SG, siendo estos estudios 03 de origen chino (36–38), 02 de origen italiano (39,40), 02 estudios serbios (41,42), 01 de origen japonés (43), 01 estudio coreano (44), 01 proveniente de Israel (45) y 01 estudio originario de Taiwán (46). En 10 de los 11 estudios, bajo una cohorte final de 4441 pacientes se evidenció que el ILM menor de 3, se asociaba a una menor mediana de SG. A su vez, en 7 de los 11 estudios, con una cohorte final de 2100 pacientes, se encontró una menor SLP con dicho punto de corte para ILM. Desde luego, son estudios con serias limitaciones y

factores de confusión, sin embargo, constituye un importante antecedente para esta investigación.

El IPL se define a su vez, como la división simple del valor de plaquetas por el valor de linfocitos. En 2017, Zhao P. et al., publicaron una evaluación sobre éste, en conjunto con el ILM, en pacientes chinos portadores de LDCGB de localización primario gastrointestinal (47), evaluando esto en una cohorte de 173 pacientes recabados en un periodo de 6 años, obteniendo que un ILM menor de 2.5 y un IPL >170 correlacionaban peor SLP y SG en análisis univariado, en tanto que en el análisis multivariado, la edad y el ILM fueron los que correlacionaban peor SG.

Asimismo, Wang S. et al. publicaron en 2018 (48), una evaluación sobre el IPL en 182 pacientes diagnosticados, con un punto de corte >150, por lo cual aquellos pacientes con IPL > 150 exhibieron peores medianas de SLP y SG, esto evaluado también en probabilidad para ambos parámetros a dos años, en análisis univariado y multivariado.

Parámetros hematológicos previamente estudiados han sido la hemoglobina y el valor pronóstico de la anemia en LDCGB. La significancia de la hemoglobina pre tratamiento fue evaluada en el estudio japonés de Matsumoto K. et al. (11) donde, en una cohorte de 185 pacientes, del centro clínico de la Universidad de Yokohama, se determinó que un valor de hemoglobina < 10gr/dl, correlacionaba una peor SLP, demostrándose esto en el análisis multivariado, por lo cual el artículo concluye que es un factor pronóstico fácilmente evaluable para la estratificación de estos pacientes.

De entre los parámetros laboratoriales bioquímicos considerados por su rol pronóstico, destacan la beta – 2 microglobulina ( $\beta$ 2-Mg) y la albúmina. Miyashita K. et al. ya desde 2015 habían publicado (49), un estudio retrospectivo evaluando en 319 pacientes japoneses diagnosticados con LDCGB sin tratamiento previo, el rol de 6 biomarcadores, incluyendo la  $\beta$ 2-Mg entre ellos. En su estudio, la beta – 2

microglobulina tuvo la más fuerte correlación con la SLP, siendo ello estadísticamente significativo. En el análisis univariado, un valor de  $\beta$ 2-Mg > 1.75ug/ml correlacionaba peor SLP a 3 años, determinando que este marcador tendría un útil rol pronóstico para esta patología.

Es por ello que el Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea – GELTAMO, en 2017, presentó el estudio de validación de su NCCN-IPI mejorado por el valor de la  $\beta$ 2-Mg (50), señalando que este parámetro, estando elevado por encima de su límite superior (asignado según el valor de laboratorio respectivo, aunque dicha información no queda muy explícita en el texto del artículo), mejoraba considerablemente la clasificación pronóstica del NCCN-IPI. Posterior a ello, se publicó un estudio coreano de Hong J. et al (51), donde se comparaba esta efectividad en la predicción de riesgo tanto del IPI, NCCN-IPI y GELTAMO-IPI en 439 pacientes de su cohorte respectiva, describiendo que el IPI tenía un rol limitado para clasificar a los pacientes de mayor riesgo, en tanto que los NCCN-IPI y GELTAMO-IPI eran más precisos en cuanto a la evaluación de un peor pronóstico y por tanto exhibían una superioridad en este rol.

El rol de la albúmina ha sido discutido en diferentes estudios. Asimismo, ha sido evaluado incluso como parte de otros scores validados previamente como el índice Pronóstico nutricional (PNI, *Prognostic Nutritional Index*), estudio publicado por Go S. et al. en 2018, donde se incluyen como parámetros los niveles séricos de albúmina y los conteos absolutos de linfocitos, determinándose que, pacientes con valores de PNI más bajos, sea por hipoalbuminemia o linfopenia, tenían menores tasas de respuesta, mayor toxicidad vinculada a tratamiento y finalmente una supervivencia global menor (15.6 meses vs no alcanzado,  $p < 0.001$ ), para una mediana de seguimiento de hasta 76 meses, destacando su excelente discriminación para determinar pronóstico de supervivencia global con mayor correlación que el IPI solo (c-index PNI: 0.80 vs c-index IPI: 0.75) (52)

Liu H. et al. presentaron en 2018 (53), un estudio para población geriátrica, donde incluían la edad, las comorbilidades y un valor de albúmina menor de 3.7gr/dl como una eficaz herramienta para la valoración geriátrica integral de estos pacientes portadores de LDCGB, tributarios de ajustes en las dosis de tratamiento. En el estudio, los pacientes con albúmina menor al punto de corte estimado se encontraron situados como pacientes de riesgo moderado a pobre, utilizando el score propuesto en conjunto para discriminar sus probabilidades de tasa de respuesta, SLP y SG. Existen otros estudios similares que han validado ese rol pronóstico de la albúmina principalmente en población geriátrica en otras poblaciones internacionales, predominantemente de origen japonés (54,55)

En nuestra región y a nivel nacional, podemos encontrar estudios como el de Mendoza H. et al. (56), realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) quien planteó como objetivo establecer los biomarcadores pronóstico de pacientes con LDCGB, los resultados indicaron que el BCL6 se presentó en el 76,9%; el CD10 en un 39,2%, concluyendo que el primero fue el biomarcador más frecuente, sin embargo, esto no se asoció con la supervivencia global en forma significativa a nivel estadístico.

Morales C. et al. (57) buscó determinar el valor pronóstico de la relación entre albúmina y globulina asociada con la sobrevida en pacientes con LDCGB, donde concluyó que un valor menor a 1,22 se relaciona en forma significativa con la sobrevida global de estos pacientes.

Beltrán B. et al. (58) en 2018, realizaron un estudio en 121 pacientes buscando evaluar el rol pronóstico de INL, encontrando que valores elevados se asocian con un ECOG bajo y una tasa de respuesta baja a la terapia establecida.

Finalmente, Castro D. et al. (59), publicaron en 2021, basado en una cohorte nacional de 73 pacientes, data describiendo que, un  $INL \geq 4$  continuaba teniendo valor estadísticamente significativo después del ajuste por puntuación de IPI,

demostrando una tendencia hacia la significación cuando fue ajustado por puntuación de NCCN-IPI. A su vez, la albúmina <3,5 g/dl se asoció con una peor SG cuando se ajustó según la puntuación NCCN-IPI.

## **2.2 Bases teóricas**

### **Definición**

El LDCGB se define como un subtipo de Linfoma No Hodgkin, es una neoplasia constituida por células grandes linfomatosas B formando un patrón difuso, se caracteriza por ser un linfoma agresivo con características clínico-patológicas, inmunofenotípicas y genéticas heterogéneas y diversos resultados clínicos (60).

### **Clasificación**

De acuerdo a la OMS se clasifica en dos grupos: Los linfomas difusos de células grandes B no especificados (NOS) que son los más prevalentes y otros linfomas de células grandes B especificados entre los cuales encontramos los linfomas primarios mediastinales, linfomas primarios del SNC, intravascular, rico en linfocitos T e histiocitos, granulomatosis linfomatoide, con rearreglo IRF 4, EBV positivo NOS, plasmablástico, ALK positivo, HHV8 positivo, linfomas de efusión pleural (PEL), los cutáneo de tipo pierna y asociados a la inflamación crónica, así como la úlcera mucocutánea EBV positiva (61,62).

Esta clasificación realizada en el 2016 estableció clasificaciones de acuerdo con las células de origen (COO), dividiéndolo en subtipos: Centro germinal y linfocitos B activados; linfoma doble expresor y expresión de MYC. En el caso de los linfomas inclasificables se dividen en dos nuevas categorías pues presentan características del linfoma de Burkitt y del LDCGB, siendo denominados en la actualidad “Linfomas de células B de alto grado” (4). En 2022, los rearreglos génicos MYC, BCL2 y BCL6 fueron asociados a un subtipo propio, dentro de los LDCGB de alto grado, hoy conocidos como *double hit* o *triple hit*, y en paralelo, se reconocen hasta 17 entidades diferentes dentro de la morfología de células grandes, basados en distintos inmunofenotipos y distintos perfiles moleculares (62,63).

Este análisis de células de origen para la determinación de subtipos GCB o ABC comúnmente se realiza por inmunohistoquímica (IHQ), siendo el algoritmo más empleado el desarrollado por Hans CP. et al. (64). No obstante, esta tipificación puede también realizarse por perfiles de expresión génica (GEP), donde, pese a que suele no tener una correlación exacta con la IHQ, le aporta valor pronóstico usando subconjuntos de genes separados (65–67).

En paralelo, se fue evidenciando que LDCGB porta un número importante de aberraciones moleculares (incluidas mutaciones genéticas y ganancias o pérdidas de número de copias), las cuales han conducido a propuestas de nuevas subclasificaciones moleculares en LDCGB (62), evidenciándose clusters moleculares (68–70) y subtipos más allá de la célula de origen. Estos esquemas de clasificación pueden delinear mejor estas entidades biológicas distintas, con un mayor potencial para intervenciones terapéuticas individualizadas, entendiéndose diferentes comportamientos a nivel predictivo y pronóstico. Por tanto, una mayor validación de estos y el desarrollo de estudios con nuevos objetivos terapéuticos basados en estas nuevas subclasificaciones va ser de menester para su aplicación en investigación y finalmente, en la práctica clínica diaria.

### **Valoración Inicial**

En la valoración inicial de esta neoplasia se debe considerar el sexo, la edad y el estado basal según ECOG, así como la sintomatología, donde destacan los síntomas B : sudor nocturno, fiebre, disminución del 10% de peso a más en los seis meses anteriores al diagnóstico; exámenes de laboratorio, presencia de comorbilidades, imágenes que permitirán establecer el estadio de acuerdo a las Clasificaciones de Ann Arbor y de Lugano (71). Complementariamente, se realiza una evaluación cardíaca y exámenes histopatológicos (72,73).

### **Índice de Pronóstico Internacional**

También denominado IPI, se considera una escala de alto valor predictivo para la estratificación clínica para el LDCGB, los clasifica en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto considerando los siguientes parámetros (74).

- Edad
- Lactato deshidrogenasa
- Estadio clínico
- Sitios extra linfáticos
- Estatus performance (ECOG)

Su valor pronóstico fue reevaluado posteriormente ya teniendo establecido el tratamiento de quimioinmunoterapia post Rituximab, predominantemente basado en el esquema R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Prednisona, Doxorrubicina, Vincristina). En un metaanálisis que combina los principales tres ensayos clínicos prospectivos se estableció rangos del IPI con utilidad pronóstica en la supervivencia libre de progresión y global a cinco años (75,76). No obstante, dada su tendencia a superposición de categorías, se han desarrollado escalas posteriores consideradas idóneas para optimizar, como el IPI revisado que clasifica a los pacientes en sólo 3 categorías (75), o el NCCN-IPI que clasifica en 4 grupos con diversas características clínicas y delimitando mejor el sitio extranodal afectado (62,77).

### **Tratamiento**

El tratamiento de la enfermedad avanzada (estadios clínicos Ann Arbor III y IV) es la quimioinmunoterapia (12,72,78). EL esquema R-CHOP de acuerdo al esquema de 21 días, fundamentado en el Grupo de Estudios de Linfomas del Adulto, en diversas investigaciones se ha encontrado un 76.0% de tasa de respuesta, supervivencia global a 2 años de 70% y una PFS en 66% (79).

El tratamiento se da subdividiendo a los pacientes en fit, unfit o frail, según sus condiciones físicas, mentales, funcionales y sociales (60). Existe un estudio de fase III publicado en 2019, que señala que no existe evidencia para realizar tratamiento diferenciado según escalas de riesgo como el IPI, no obstante este estudio no tiene una validación para población latinoamericana o asiática, que como se ha descrito



presenta otras características en cuanto al comportamiento de la enfermedad (80). A la fecha, el esquema R-CHOP es el esquema estándar que reciben hasta un 80% de pacientes, siendo que en otro sector de pacientes recibirán esquemas más intensos como R-DA-EPOCH (Rituximab y dosis ajustadas de infusiones de 24 horas de etopósido, vincristina y doxorubicina, así como Ciclofosfamida), con consideraciones adicionales de radioterapia y en caso escenarios de relapso/refractariedad trasplante autólogo de médula ósea o terapia CAR-T (terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos) según la evolución del paciente (62).

### **Marcadores inflamatorios**

La inflamación y los procesos neoplásicos están ligados. Los procesos inflamatorios han sido identificados para jugar un rol importante en la patogénesis del linfoma. Las citoquinas proinflamatorias se asocian en el microambiente tumoral a la promoción del crecimiento tumoral, daño del DNA, angiogénesis y supresión inmune, por tanto la evaluación de todas éstas se han realizado tanto en tumores sólidos como en neoplasias hematológicas, entre ellas LDCGB (81). Los conteos celulares o valores absolutos de células sanguíneas como leucocitos, linfocitos, neutrófilos, monocitos y plaquetas han sido descritos como biomarcadores, pese a su dependencia en las definiciones de los valores indicados por el laboratorio que procesa las muestras. Los neutrófilos son los granulocitos más abundantes de las células sanguíneas, formando parte juntos con basófilos y eosinófilos de las células polimorfonucleares (82), con funciones que incluyen la quimiotaxis (migración de neutrófilos a zonas de inflamación) y la actividad citotóxica con producción de citoquinas. Usualmente, los conteos normales oscilan en un rango de 2000 a 7500 cels x 10<sup>9</sup>/L, considerándose por debajo de estos valores neutropenia y por encima neutrofilia (83). Los linfocitos son pequeñas células que se subdividen en linfocitos B y T, con específicas funciones ligadas a la inmunidad humoral y celular. Sus conteos normales fluctúan entre 1500 y 4500 cels x 10<sup>9</sup>/L, siendo considerados por debajo de estos valores linfopenia y por encima linfocitosis (83). Los monocitos son células producidas en la médula ósea que en sangre mantienen la nomenclatura y

en tejido se hacen macrófagos tisulares, siendo componentes del sistema retículo endotelial. Sus valores normales van aproximadamente de 200 a 800 cels x 10<sup>9</sup>/L. Valores mayores a éste se denominan monocitosis y por debajo monocitopenia (83). La linfopenia es considerada un marcador surrogado de supresión inmune, así también la monocitosis se considera un indicador surrogado del microambiente tumoral, por tanto son factores a evaluar en cáncer y desempeñan rol pronóstico en LDCGB (84,85).

Las plaquetas o trombocitos son derivados de los megacariocitos en la médula ósea y cumplen funciones de hemostasia, participación en la cascada de la coagulación y en las respuestas inmunes intravasculares innatas y adaptativas (83). Se conoce que desempeñan un rol en cáncer mediante la promoción de tumorigénesis, una vez activadas, bajo la producción de factores de crecimiento y angiogénicos y la inducción de cambios fenotípicos en las células tumorales, promoviendo carcinogénesis y formación de metástasis (86).

La anemia está relacionada al LDCGB de modalidad multifactorial, tanto por disfunción de la médula ósea, problemas en la reutilización del hierro e inadecuada respuesta a la eritropoyetina. Se considera que citoquinas proinflamatorias como interleuquina-6 en valores elevados están asimismo implicadas en el descenso de los niveles de hemoglobina (11), favoreciendo la expresión de hepcidina, la cual tiene un rol en la diferenciación y proliferación de las células B neoplásicas, como también en los valores de ferritina (87).

La beta-2 microglobulina es una subunidad de cadena ligera del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I, que se expresa en la superficie celular de toda célula nucleada y es liberada del complejo durante el proceso de recambio celular, con lo cual se acumula en el torrente sanguíneo. Su excreción es predominantemente renal, por tanto, es sabido que en situaciones de falla renal se ven aumentados sus valores séricos (49). Lo que se considera es que la  $\beta$ 2-Mg es un importante

indicador de alta carga tumoral y elevada tasa de recambio celular, con lo cual tener un rol asociado como marcador en LDCGB (51).

Finalmente, otro marcador inflamatorio de relevancia es la albúmina sérica, la cual refleja la proteína visceral. Es sabido que estados de malnutrición e inflamación suprimen la síntesis de albúmina y que el rol de las citoquinas proinflamatorias y los factores de crecimiento producen un importante efecto catabólico en el metabolismo del hospedero. Nuevamente, la interleuquina – 6 desempeña un rol importante dado que incrementa la demanda de aminoácidos esenciales para destinar producción de proteínas reactantes de fase aguda (como la proteína C reactiva o el fibrinógeno), obteniéndola de ser necesario de la reserva muscular. Paralelamente, el aumento de factor de necrosis tumoral alfa conlleva a un incremento en la permeabilidad de la microvasculatura, con lo cual se incrementa el pasaje transcapilar de albúmina. Es por esto que la albúmina sérica desempeña un rol en la evaluación del estado nutricional y al mismo tiempo desempeña un rol pronóstico pues es un potencial indicador de estadios intermedios o avanzados de enfermedad (88).

### **2.3 Definición de términos básicos**

**Linfoma difuso de células B grandes (LDCGB):** Linfoma no Hodgkin de células B de comportamiento agresivo (60).

**Estadio clínico.** Estadio que indica el grado de diseminación de neoplasia en el organismo, obtenido por examen físico, pruebas de laboratorio, pruebas de imágenes, señalado mediante la clasificación de AJCC octava edición, o la clasificación de Ann Arbor en linfomas (89,90).

**ECOG:** Escala de valoración dada por el Eastern Cooperative Oncology Group, usada por oncólogos y que evalúa cómo la enfermedad afecta las actividades de la vida diaria y determina el tratamiento y pronóstico a estimar (91)

**Síntomas B:** Síntomas sistémicos de fiebre, sudores nocturnos, y pérdida de peso de más del 10% en periodos cortos de tiempo, que pueden estar asociados al cuadro clínico del linfoma (92).

**Foco primario / tumor primario:** Crecimiento de células anormales o proliferación incontrolada de células en el lugar donde se origina el cáncer, en vez de diseminarse a este órgano de otras partes del cuerpo (93).

**Compromiso extranodal:** Compromiso por LDCGB en localizaciones no ganglionares como estómago, amígdalas, anillo de Waldeyer, senos paranasales, tiroides, intestino, médula ósea, hueso, órbita, pulmón o hígado (94).

**Quimioinmunoterapia:** Se refiere al uso de anticuerpos monoclonales con quimioterapia convencional (65).

**IPI (Índice de Pronóstico Internacional, *International Prognostic Index*):** Puntaje de estratificación clínica para Linfomas no Hodgkin. Utiliza 05 características clínicas: edad, valor de LDH, estadio clínico, número de sitios extranodales y estatus performance (ECOG), para agrupar por riesgos en 04 grupos: riesgo bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto, alcanza puntuación máxima 5 puntos (95)

**R-IPI:** Escala que utiliza los mismos parámetros clínicos del IPI, pero los estratifica según 3 grupos: Muy bueno, bueno y pobre (65).

**NCCN-IPI:** Puntaje de estratificación clínica adaptado del IPI, valido bajo la cohorte de la base de datos de los centros asociados a la NCCN (*National Comprehensive Cancer Center*) y de la BCCA (*British Columbia Cancer Agency*). Utiliza las mismas 05 características clínicas: edad, valor de LDH, estadio clínico, compromiso de sitios extranodales específicos como médula ósea, hígado/ gastrointestinal, pulmón o Sistema Nervioso Central (SNC) y estatus performance (ECOG), con ajustes en

edad y valor de LDH, para agrupar por riesgos en los mismos 04 grupos: riesgo bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto, alcanzar una puntuación máxima de 8 puntos (77).

**Respuesta completa (RC):** Respuesta metabólica (evaluada por PET CT) o radiológica completa (evaluada por tomografía espiral multicorte) con regresión total de lesiones originalmente evaluadas (71).

**Recaída:** Aparición de nuevas lesiones o incremento de las previas en más del 50% del diámetro o en la suma de productos de diámetros, luego de haber ya alcanzado remisión o respuesta completa (71).

**Respuesta parcial (RP):** Respuesta metabólica parcial con reducción de la captación metabólica (evaluada por PET CT) o radiológica parcial (evaluada por tomografía espiral multicorte) con reducción de más del 50% de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones originalmente evaluadas (71).

**Progresión de enfermedad:** Progresión metabólica (evaluada por PET CT) con incremento en la intensidad de captación metabólica o radiológica (evaluada por tomografía espiral multicorte) con incremento en más del 50% del producto de la perpendicular del diámetro más largo en las lesiones originalmente evaluadas o nuevas lesiones (71).

**Supervivencia libre de progresión (SLP):** Tiempo que vive la persona desde que se le hace el diagnóstico anatomopatológico (o desde su ingreso al estudio clínico) hasta la progresión de enfermedad o muerte (96).

**Supervivencia global (SG):** Tiempo que vive la persona desde que se le hace el diagnóstico anatomopatológico (o desde su ingreso al estudio clínico) hasta su fallecimiento (96).

**Índice neutrófilo/linfocito:** Es un marcador efectivo de inflamación, daño endotelial que evalúa los resultados en pacientes quirúrgicos; su utilidad se demostró como predictor de mortalidad en pacientes críticos y en algunas enfermedades neoplásicas (97–104).

**Índice plaqueta-linfocito (IPL):** Es un parámetro hematológico que mide la respuesta inmunitaria y el grado de inflamación en patología oncológica y no oncológica (105–110)

**El índice Monocito/linfocito (IML):** Es un marcador inflamatorio utilizado como predictor en neoplasias como linfomas (111–113).

## **2.4 Hipótesis de investigación**

### **2.4.1 General**

Es significativamente posible determinar marcadores de pronóstico adverso en pacientes diagnosticados con Linfoma Difuso de Células Grandes B del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del periodo del 2010 al 2013.

### **2.4.2 Específicas**

Los parámetros clínicos o laboratoriales como los índices neutrófilo/ linfocito, monocito/linfocito, y plaqueta/linfocito son factores significativamente predictivos y/o pronósticos en Linfoma Difuso de células grandes B.

Los índices como el NCCN-IPI (*National Comprehensive Cancer Network – International Prognostic Index*) pueden ser significativamente modificados adicionando parámetros como la albúmina en el pronóstico de Linfoma Difuso de células grandes B.

Es estadísticamente significativo obtener curvas de supervivencia global a 2 y 5 años basadas en los rangos clínicos y laboratoriales obtenidos en los pacientes con Linfoma Difuso de células grandes B.

### III. METODOLOGÍA

#### 3.1 Diseño metodológico

La presente tesis es de enfoque cuantitativo. Según la intervención del investigador es observacional; según el alcance, analítico, de casos y controles; según el número de mediciones de la o las variables de estudio, longitudinal; según el momento de la recolección de datos, de seguimiento retrospectivo.

#### 3.2 Diseño muestral

**Población universo:** El universo se definió como todos los pacientes con diagnóstico de LDCGB, diagnosticados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

**Población de estudio:** La población estuvo conformada por los pacientes diagnosticados de LDCGB en el 2010 - 2013, referidos y tratados en el HNERM, Lima, Perú.

#### Criterios de elegibilidad

##### Inclusión

##### Casos

Historias clínicas de pacientes

- mayores de 18 años con Linfoma Difuso de células grandes B, subtipo no especificado (NOS), atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2010-2013;
- con supervivencia < 2 años.

##### Controles

- Historias clínicas de pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes



- diagnosticados con Linfoma Difuso de células grandes B, subtipo no especificado (NOS), y atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2010-2013.
- con sobrevida mayor a 2 años.

## **Exclusión**

### **Casos y Controles**

- Historias clínicas de pacientes
  - que no recibieron o completaron el tratamiento de primera línea
  - que recibieron tratamiento de radioterapia (RT) solo, sin combinación con tratamiento de quimioterapia (QT).
- Pacientes con LDCGB 1° SNC y que recibieron esquema de primera línea diferente o con LDCGB transformado como diagnóstico al debut.

## **Eliminación**

- Pacientes portadores de LDCGB que no contaron con el hemograma pretratamiento de primera línea dentro de la historia clínica.

## **Tamaño de la muestra**

Se realizó un estudio piloto en 50 pacientes con el objetivo de determinar el tamaño de la muestra describiendo la frecuencia de exposición. Se tomó como grupo control a pacientes con supervivencia < 2 años. En un estudio previo se consideró un OR=2,6 y una frecuencia de exposición de 28,5% y una relación de 1:1 de caso y control, basado en bibliografía previa (58).

La fórmula utilizada fue la siguiente:

$$n_c = \frac{(p_1 \cdot q_1 + p_2 \cdot q_2) \cdot (Z_\alpha + Z_\beta)^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

$n_c$ = Número de casos y número de controles sin ajuste

$p_1$ = Proporción esperada del factor en casos

$q_1 = 1 - p_1$

$p_2$ = Proporción esperada del factor en controles

$q_2 = 1 - p_2$

Reemplazando en la fórmula, se obtuvo finalmente un tamaño muestral aproximado de 140 (70 casos y 70 controles).

### **Muestreo o selección de la muestra**

El muestreo fue probabilístico usando los números aleatorios de todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LDCGB hasta completar la muestra calculada, utilizando los criterios de elegibilidad ya mencionados, se seleccionaron las unidades de historias clínicas correspondientes al periodo descrito, siendo sometidas a evaluación y posterior análisis estadístico.

### **3.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

El instrumento utilizó una ficha de recolección de datos (Anexo 2). Esta ficha fue testeada en una población con LDCGB con características similares, contando con la aprobación de médicos oncólogos a modo de un juicio de expertos.

Seguidamente se realizó el llenado de la ficha de recolección de datos exportándose al EXCEL, de acuerdo con la historia clínica del mencionado hospital. Los datos considerados fueron clínicos, bioquímicos, previos al tratamiento oncológico.

Con respecto a los índices mencionados (neutrófilo/linfocito, monocito/linfocito y plaqueta/linfocito), se evaluaron estos, así como los IPI, NCCN-IPI, R-IPI y la escala propuesta NCCN-IPI Albúmina, la cual se obtiene de agregarle puntuación al valor de albúmina bajo estos parámetros (albúmina:  $\geq 3.3$  g/dl: 0 pto, 3.2 a 2.5 g/dl: 1 pto,  $\leq 2.4$  g/dl: 2 ptos) y adosarle a la escala original del NCCN-IPI. Se reportó los

tratamientos que recibieron los pacientes. Asimismo, se verificó la sobrevida con la data de RENIEC.

### **3.4 Procesamiento y análisis de datos**

Se realizó el análisis estadístico mediante el programa estadístico SPSS 26.0. En la parte descriptiva se presentaron las variables cualitativas en frecuencia y su respectivo porcentaje; en cuanto a las variables numéricas se expresó mediante las medidas de tendencia central de media y desviación estándar. Luego se realizó estadística inferencial mediante el análisis bivariado, se usó el modelo de regresión de Cox con el fin de estimar la supervivencia global a dos años, se estimó la supervivencia media a cinco años graficando la curva de Kaplan Meier, con un intervalo de confianza del 95%.

### **3.5 Aspectos éticos**

Entre las consideraciones éticas, al ser un estudio retrospectivo no se utilizó consentimiento informado, se respetó la privacidad de los participantes de acuerdo con las normas internacionales de la investigación, utilizando codificación de estos. Según la regulación de protocolos de investigación de EsSalud, este estudio contó con la aprobación por parte del comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y del comité de investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Martín de Porres.

## IV. RESULTADOS

Se evaluaron 137 pacientes diagnosticados de LDCGB entre 2010 y 2013 que cumplieron con los criterios de inclusión. La mediana de edad para los casos fue de 68 años y para los controles fue de 65.5 años. Con respecto a las características clínicas de los pacientes por grupos se describen en la Tabla 1. El análisis estadístico por Chi cuadrado determinó que hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto al ECOG  $\geq 2$  (48.8% en el grupo casos vs 22.3% en el grupo control,  $p=0.001$ ) y presencia de síntomas B (69.8% vs 51.1%,  $p=0.04$ ).

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos de casos y controles

	Casos	Controles	Total	p
<b>Pacientes</b>	43	94	137	
<b>Edad</b>				
Mediana (rango)	68 (56 – 79)	65.5 (58 – 73)	66 (58 – 74)	0.49*
<60	14 (32.56)	28 (29.79)	42 (30.66)	0.74**
>60	29 (67.44)	66 (70.21)	95 (69.34)	
<b>Sexo</b>				
Femenino	19 (44.19)	45 (47.87)	64 (46.72)	0.68**
Masculino	24 (55.81)	49 (52.13)	73 (53.28)	
<b>Escala ECOG</b>				
0	0 (0)	13 (13.83)	13 (9.49)	<b>0.001**</b>
1	22 (51.16)	60 (63.83)	82 (59.85)	
2-4	21 (48.84)	21 (22.34)	42 (30.66)	
<b>Foco primario</b>				
Nodal	16 (37.21)	39 (41.49)	55 (40.15)	0.63**
Extranodal	27 (62.79)	55 (58.51)	82 (59.85)	

**Síntomas B**

No	13 (30.23)	46 (48.94)	59 (43.07)	<b>0.04**</b>
Sí	30 (69.77)	48 (51.06)	78 (56.93)	

**Estadio clínico**

1	7 (16.28)	25 (26.60)	23 (23.36)	0.16**
2	15 (34.88)	37 (39.36)	52 (37.96)	
3	6 (13.95)	15 (15.96)	21 (15.33)	
4	15 (34.88)	17 (18.09)	32 (32.36)	

**Subtipo: CG**

No	19 (44.19)	39 (41.49)	58 (42.34)	0.8**
Si	14 (32.56)	36 (38.30)	50 (36.50)	
Desc	10 (23.26)	19 (20.21)	29 (21.17)	

**Algoritmo**

Hans	29 (67.44)	72 (76.60)	101 (73.72)	0.25**
Choi	-	-	-	
NA	14 (32.56)	22 (23.40)	36 (26.28)	

---

\* Test U de Mann-Withney

\*\*Test Chi cuadrado o Fisher

En la tabla 2 se describen las medias y medianas de los valores de laboratorio que evidenciaron tanto en el grupo casos como en el grupo controles. Los pacientes con una supervivencia global menor de 2 años exhibieron valores menores de hemoglobina (Hb<12 gr/dl: 74.4% vs 46.8%, p= 0.003), menores valores de albúmina (Alb < 3.3 gr/dl: 41.9% vs 21.3%, p= 0.003), tendencia a linfopenia (Linf < 1000/mm<sup>3</sup>: 39.5% vs 21.3%, p= 0.01), valores aumentados de lactato deshidrogenasa (LDH>460, 74.4% vs 39.4%, p<0.0001) y valores aumentados de β2-microglobulina (β2-mg > 3.3, 40.7% vs 10.2%, p<0.0001).

**Tabla 2.** Valores de laboratorio al diagnóstico en los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos de casos y controles

	Casos	Controles	%	P
<b>Pacientes</b>	43	94	137 (100)	
<b>Hemoglobina</b>				
Media $\pm$ DE	10.7 $\pm$ 2.04	12 $\pm$ 2.16	11.6 $\pm$ 2.20	<b>0.0015†</b>
<12	32 (74.42)	44 (46.81)	76 (55.47)	<b>0.003**</b>
>12	11 (25.58)	50 (53.19)	61 (44.53)	
<b>Albúmina</b>				
Media $\pm$ DE	3.30 $\pm$ 0.72	3.74 $\pm$ 0.61	3.60 $\pm$ 0.68	<b>0.0009 †</b>
$\leq$ 2.4	4 (9.30)	1 (1.06)	5 (3.88)	<b>0.014**</b>
2.5 – 3.2	14 (32.56)	19 (20.21)	33 (25.58)	
$\geq$ 3.3	24 (55.81)	67 (71.28)	91 (70.54)	
<b>Leucocitos</b>				
Mediana (rango)	7 900 (5 490 – 9 060)	6 865 (5 580 – 8 480)	6 980 (5 580 – 8 770)	0.41*
<4500	6 (13.95)	10 (10.64)	16 (11.68)	0.66**
4500-10000	29 (67.44)	70 (74.47)	99 (72.26)	
>10000	8 (18.60)	14 (14.89)	22 (16.06)	
<b>Linfocitos</b>				
Mediana (rango)	1 189 (720 – 1 740)	1 460 (1 060 – 1 968)	1 380 (940 – 1 900)	<b>0.03*</b>
<1000	17 (39.53)	20 (21.28)	37 (27.01)	<b>0.01**</b>
1000-4000	25 (58.14)	74 (78.72)	99 (72.26)	
>4000	1 (2.33)	-	1 (0.73)	
<b>Neutrófilos</b>				
Mediana (rango)	5 160 (3 620 – 7 100)	4 505 (3 180 – 5 690)	4 640 (3 270 – 6 332)	0.12*
<2500	2 (4.65)	7 (7.45)	5.4	0.56**
2500-7500	32 (74.42)	74 (78.72)	79.8	
>7500	9 (20.93)	13 (13.83)	14.7	

**Monocitos**

Mediana (rango)	5 160 (3 620 – 7 100)	4 505 (3 180 – 5 690)	600 (418 – 820)	0.27*
<100	3 (6.98)	2 (2.13)	5 (3.65)	0.23**
100-800	27 (62.79)	69 (73.40)	96 (70.07)	
>800	13 (30.23)	23(24.47)	36 (26.28)	

**Plaquetas**

Mediana (rango)	328 000 (227 000 – 407 000)	306 000 (241 000 – 379000)	316 000 (238 000 – 394 000)	0.63*
<150,000	8 (18.60)	5 (5.32)	13 (9.49)	<b>0.01**</b>
150,000 - 400,000	23 (53.49)	72 (76.60)	95 (69.34)	
>400,000	12 (27.91)	17 (18.09)	29 (21.17)	

**LDH**

Mediana (rango)	633 (456 – 975)	427.5 (315 – 592)	483 (333 – 735)	<b>0.0001*</b>
Normal (<460)	11 (25.58)	57 (60.64)	68 (49.64)	<b>&lt;0.00010**</b>
Elevado (>460)	32 (74.42)	37 (39.36)	69 (50.36)	

**B2 microglob (n = 82)**

Mediana (rango)	2.72 (2.15 – 4.16)	2.05 (1.66 – 2.6)	2.3 (1.69 – 2.85)	<b>0.02*</b>
Normal (<3.3)	16 (59.26)	53 (89.83)	69 (80.23)	<b>0.002**</b>
Elevado (>3.3)	11 (40.74)	6 (10.17)	17 (19.77)	
Desc.	-	-	51	

---

† Test T de student

\* Test U de Mann-Withney

\*\*Test Chi cuadrado o Fisher

Respecto a los índices de marcadores inflamatorios, destaca el INL el cual muestra una diferencia estadísticamente significativa, en un valor absoluto por encima de 4 (60.5% vs 33.0%, p=0.002). Los valores obtenidos en los demás índices como el IML o IPL se aprecian en la tabla 3.

**Tabla 3.** Ratios de los valores de laboratorio pre - tratamiento en los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos

	Casos	Controles	%	P
<b>Pacientes</b>	43	94	137 (100)	
<b>INL</b>				
Mediana (rango)	3.00 (2.11 – 4.44)	4.79 (2.53 – 7.84)	3.34 (2.24 – 5.94)	<b>0.005*</b>
<4	17 (39.53)	63 (67.02)	80 (58.39)	<b>0.002*</b>
>4	26 (60.47)	31 (32.98)	57 (41.61)	*
<b>IML</b>				
Mediana (rango)	1.86 (1.18 – 2.86)	2.45 (1.57 – 4.04)	2.34 (1.38 – 3.5)	0.018*
<0.7	2 (4.88)	4 (4.30)	6 (4.48)	1.00**
>0.7	39 (95.12)	89 (95.70)	128 (95.52)	
Desc	-	-	3	
<b>IPL</b>				
Mediana (rango)	265.04 (161.86 – 444.66)	– 203.99 (139.50 – 309.71)	– 211.93 (147.87 – 339.36)	0.09*
<500	34 (79.07)	83 (88.30)	117 (85.40)	0.16**
>500	9 (20.93)	11 (11.70)	20 (14.60)	

\* Test U de Mann-Withney

\*\*Test Chi cuadrado o Fisher

La tabla 4 señala la clasificación de los pacientes según las escalas de riesgo mundialmente validadas como el IPI o R-IPI y según esta escala propuesta NCCN-IPI Albúmina, evidenciándose diferencia estadísticamente significativa para la clasificación de subgrupos, pese a que con dicha categorización el número de pacientes que entran en categoría Bajo riesgo es pequeño.



**Tabla 4.** Clasificación internacional de riesgo de los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos

	Casos	Controles	Total	P
<b>Pacientes</b>	43	94	137 (100)	
<b>IPI</b>				
Riesgo Bajo (0 – 1)	10 (23.26)	44 (46.81)	54 (37.42)	<b>0.004**</b>
Riesgo bajo interm. (2)	9 (20.93)	25 (26.60)	34 (24.82)	
Riesgo intermedio alto (3)	13 (30.23)	18 (19.15)	31 (22.63)	
Riesgo alto (4-5)	11 (25.58)	7 (7.45)	18 (13.14)	
<b>IPI R</b>				
Muy bueno	2 (4.65)	13 (13.83)	15 (10.95)	<b>0.004**</b>
Bueno	17 (39.53)	56 (59.57)	73 (53.28)	
Pobre	24 (55.81)	25 (26.60)	49 (35.77)	
<b>NCCN-IPI Albúmina</b>				
BR	1 (2.33)	2 (2.13)	3 (2.19)	<b>0.025**</b>
IB	13 (30.23)	44 (46.81)	57 (41.61)	
IA	13 (30.23)	34 (36.17)	47 (34.31)	
AR	16 (37.21)	14 (14.89)	30 (21.90)	

\*\*Test Chi cuadrado o Fisher

En la tabla 5 se resume lo obtenido en cuanto a respuesta clínica (completa, parcial o sin respuesta), acorde con los criterios de Cheson ya establecidos. Se evidencia que bajo test de Chi cuadrado existe diferencia estadísticamente significativa entre la respuesta alcanzada, siendo ésta de tipo completa mayoritariamente en el grupo control respecto al grupo de casos (91.9% vs 27.91%,  $p < 0.001$ ).

**Tabla 5.** Modalidad de tratamiento administrado en los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos

	Casos	Controles	%	P
Pacientes	43	94	137 (100)	
<b>Esquema</b>				
No	3 (6.98)	1 (1.06)	4 (2.92)	0.05**
CHOP	-	6 (6.38)	6 (4.38)	
R-CHOEP	37 (86.05)	83 (88.30)	120 (87.59)	
R-CVP	3 (6.98)	2 (2.13)	5 (3.65)	
R-ICE	-	2 (2.13)	2 (1.46)	
<b>Respuesta clínica</b>				
RC	12 (27.91)	86 (91.49)	98 (71.53)	<0.001**
RP	12 (27.91)	5 (5.32)	17 (12.41)	
NR	16 (37.21)	3 (3.19)	13 (13.87)	
Desc	3 (6.98)	-	3 (2.19)	
<b>RT de consolidación (RPTA: RC)</b>				
No	41 (95.35)	61 (64.89)	102 (74.45)	<0.001**
Si	2 (4.65)	33 (35.11)	35 (25.55)	

\*\*Test Chi cuadrado o Fisher

La tabla 6 señala la información sobre el estatus de vivo o fallecido según los grupos de casos y controles, encontrándose asimismo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en comparación. La supervivencia global de la cohorte entera de pacientes de LDCGB del presente estudio fue de 67.8% a 5 años (Fig 1).

**Tabla 6.** Condición de seguimiento actual en los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos

	Casos	Controles	Total	P
Pacientes	43	94	137 (100)	
<b>Status actual</b>				
Muerto	40 (93.04)	8 (8.51)	48 (35.04)	<b>&lt;0.0001</b>
Vivo	3 (6.98)	86 (91.49)	89 (64.96)	
<b>Causa de muerte</b>				
Asociadas directamente al linfoma	28 (65.12)	4 (4.26)	32 (23.36)	
Neutropenia febril	2 (4.65)	1 (1.06)	3 (2.19)	
Neumonía	1 (2.33)	-	1 (0.73)	
Sepsis	3 (6.99)	1 (1.06)	4 (3.27)	
Otras	9 (20.93)	82 (93.62)	97 (70.80)	
<b>Seguimiento</b>				
Mediana (IC95%)	4.7 (2.43 – 7.23)	62.88 (57.07- 73.8)	57.33 (7.83 - 67)	

En la tabla 7, se resumen las variables que por análisis univariado se asocian a peor pronóstico, asimismo ajustado según ECOG  $\geq 2$ , presencia de síntomas B, hemoglobina (g/dl), albúmina basal (g/dl), LDH basal (U/L),  $\beta 2$ -microglobulina basal, escala NCCN IPI albúmina, radioterapia de consolidación y respuesta clínica obtenida; se señala que los pacientes con valor de albúmina  $< 2.4$  g/dl exhiben un OR ajustado de 39.68 (1.38 – 1139.57,  $p = 0.03$ ), como también si la respuesta obtenida es parcial, la cual muestra un OR ajustado de 91.59 (4.11 – 2040.84,  $p=0.004$ ).

**Tabla 7.** Asociación de variables pronósticas en tratamiento en los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos

Variable	OR	P	OR ajustado	P ajustado
<b>Escala ECOG</b>				
0-1	-	-	-	-
2-4	3.32 (1.54 – 7.17)	<b>0.002</b>	0.31 (0.02 – 4.36)	0.38
<b>Síntomas B</b>	2.21 (1.03 – 4.79)	<b>0.04</b>	0.87 (0.11 – 6.81)	0.90
<b>Hb (g/dl)</b>	0.75 (0.62 – 0.91)	<b>0.004</b>	1.02 (0.53 – 1.95)	0.96
Hb <12g/dl	3.31 (1.49 – 7.33)	<b>0.003</b>		
<b>Albúmina</b>	0.36 (0.19 – 0.66)	<b>0.0004</b>		
Albúmina ≤2.4	11.17 (1.19 – 104.93)	<b>0.035</b>	<b>39.68</b> <b>(1.38 – 1139.57)</b>	<b>0.03</b>
<b>Linfocitos</b>	0.99 (0.99 – 1.00)	0.72	-	-
Linfocitos < 1000	2.52 (1.14 – 5.54)	<b>0.02</b>	-	-
<b>LDH</b>	1.00 (1.00 - 1.00)	0.009	1.001 (0.999 – 1.005)	0.21
LDH >460	4.48 (2.01 – 9.98)	<b>&lt;0.0001</b>	-	-
<b>B2 microglobulina</b>	1.54 (1.09 – 2.17)	<b>0.013</b>	0.82 (0.40 – 1.68)	0.59
B2 mg >3.3	6.07 (1.94 - 19.01)	<b>0.002</b>	-	-
<b>Índice N/L</b>	1.06 (0.99 – 1.13)	0.08	-	-
Índice N/L >4	3.10 (1.47 – 6.56)	<b>0.003</b>	-	-
<b>IPI</b>	1.71 (1.27 – 2.32)	<b>&lt;0.0001</b>	1.57 (0.33 – 7.53)	0.57
Bajo	-	-	-	-
Bajo intermedio	1.96 (0.70 – 5.45)	0.2	-	-
Alto intermedio	3.53 (1.28-9.71)	<b>0.02</b>	-	-
Alto	7.68 (2.34 – 25.21)	<b>0.001</b>	-	-
<b>NCCN-IPI Albúmina</b>	1.80 (1.14 – 2.85)	<b>0.01</b>	1.66 (0.55 – 4.99)	0.37
<b>Respuesta clínica</b>				
RC: 1	-	-	-	-
RP: 2	17.2 (5.15 – 57.42)	<b>&lt;0.0001</b>	<b>91.59</b> <b>(4.11-2040.84)</b>	<b>0.004</b>
Refractaria	38.22 (9.68 – 150.88)	<b>&lt;0.0001</b>	1	-
<b>RT consolidación</b>	0.09 (0.02 – 0.40)	<b>0.001</b>	1	-

**Factores ajustados según: ECOG: 2-4, presencia de síntomas B, Hb (g/dl), Albúmina basal, LDH basal, B2 microglobulina basal, IPI, NCCN alb, Rpta consolidación y Respuesta clínica.**

En la tabla 8, se describe los porcentajes de supervivencia global a 5 años evidenciados según cada una de las clasificaciones internacionales de riesgo y se valida que el NCCN IPI albúmina en sus 4 subgrupos designados tiene capacidad para predecir de forma diferenciada la tasa estimada de supervivencia a 5 años para cada uno de estos, siendo esta estimación estadísticamente significativa.

**Tabla 8.** Supervivencia global según las diferentes clasificaciones internacionales de riesgo en los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 por grupos

	Mediana de supervivencia	Tasa de supervivencia a 5 años	p
<b>IPI</b>			<b>&lt;0.001</b>
BR	No alcanza	82.4	
IB	No alcanza	71.9	
IA	No alcanza	61.1	
AR	0.40	25.0	
<b>IPI R</b>			<b>0.001</b>
Muy bueno	No alcanza	92.9	
Bueno	No alcanza	75.5	
Pobre	4.00	47.8	
<b>NCCN IPI</b>			<b>0.001</b>
BR	No alcanza	85.7	
IB	No alcanza	79.0	
IA	No alcanza	62.6	
AR	0.60	27.7	
<b>NCCN IPI - albúmina</b>			<b>&lt;0.001</b>
BR*	No alcanza	100	
IB	No alcanza	76.1	
IA	No alcanza	73.3	
AR	0.51	29.0	

\*: solo 6 casos (en gráfica se agrupa como BR-IB)

Luego de procesar los resultados, se ajustó la muestra total basada en el ECOG de los pacientes y se analizó una muestra de 43 pacientes con ECOG favorable y 43 pacientes con ECOG desfavorable (2 a más al debut).

En la tabla 9, se puede observar que, sólo hubo diferencias significativas en la presencia de síntomas B (66.7% vs 44.7%,  $p=0.02$ ), en los pacientes con LDCGB del HNERM clasificados por ECOG favorable vs desfavorable.

**Tabla 9.** Características clínicas de los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013, clasificados por ECOG

<b>Características</b>	<b>Casos (n = 43)</b>	<b>Controles (n = 43)</b>	<b>Total (n = 86)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>				
Mediana (RIC)	68 (61 - 75)	68 (56 - 79)	68 (58 - 75)	0.68*
<60 años	14 (32.56)	9 (20.93)	23 (26.74)	0.22**
≥60 años	29 (67.44)	34 (79.07)	63 (73.26)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	24 (55.81)	21 (48.84)	45 (52.33)	0.51**
Femenino	19 (44.19)	22 (51.16)	41 (47.67)	
<b>Escala ECOG</b>				
0	22 (51.16)	22 (51.16)	44 (51.16)	1**
1	21 (48.84)	21 (48.84)	42 (48.84)	
<b>Foco primario</b>				
Nodal	16 (37.21)	20 (46.51)	36 (41.86)	0.38**
Extranodal	27 (62.79)	23 (53.49)	50 (58.14)	
<b>Síntomas B</b>				
Sí	30 (66.77)	19 (44.19)	49 (56.98)	<b>0.02**</b>
No	13 (30.23)	24 (55.81)	37 (43.02)	

**Estadio clínico**

1	7 (16.28)	10 (23.26)	17 (18.77)	0.5**
2	15 (34.88)	18 (41.86)	33 (38.37)	
3	6 (13.95)	6 (13.95)	12 (13.95)	
4	15 (34.88)	9 (20.93)	24 (27.91)	

**Subtipo: CG**

Sí	19 (44.19)	16 (37.21)	35 (40.70)	0.67**
No	14 (32.56)	18 (41.86)	32 (37.21)	
Desconocido	10 (23.26)	9 (20.93)	19 (22.09)	

**Algoritmo**

Hans	29 (67.44)	33 (86.74)	62 (72.09)	0.34**
Choi	-	-	-	
NA	14 (32.56)	10 (23.26)	24 (27.91)	

---

RIC: Rango intercuartílico, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, CG: Centro Germinal, NA: Ninguna de las anteriores

\* Test U de Mann-Withney

\*\*Test Chi cuadrado o Fisher

En la tabla 10 con respecto a la asociación de variables pronósticas en pacientes clasificados por ECOG se encontró que la presencia de síntomas B, tuvo un OR ajustado de 2.91(1.20– 7.07, p = 0.018), se mantuvo la Hb < 12 g/dl con un OR de 2.91(1.20– 7.07, p = 0.018), la albúmina < 2.4 g/dl demostró un OR de 2.56 (1.17– 5.61, p = 0.019), asimismo la LDH >460 evidenció un OR de 3,67 (1.48– 9.14, p = 0.05); y finalmente la B2-microglobulina >3.3 mostró un OR de 4.3 (1.17– 15.85, p = 0.029), en tanto que, con respecto a los índices, solo el ratio N/L fue estadísticamente significativo en el OR ajustado con un valor de 3,53 (1.45– 8.62, p = 0.006).

**Tabla 10.** Asociación de variables pronósticas en tratamiento en los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013, clasificados por ECOG

<b>Variable</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Síntomas B</b>	2.91 (1.20 - 7.07)	<b>0.018</b>
<b>Hb (g/dl)</b>	0.68 (0.53 - 0.87)	<b>0.002</b>
Hb <12g/dl	3.35 (1.35 - 8.31)	<b>0.009</b>
<b>Albúmina</b>	0.31 (0.16 - 0.63)	<b>0.001</b>
Albúmina ≤2.4	2.56 (1.17 - 5.61)	<b>0.019</b>
<b>LDH</b>	1 (0.99 - 1.00)	0.069
LDH >460	3.67 (1.48 - 9.14)	<b>0.005</b>
<b>B2 microglobulina</b>	1.34 (0.95 - 1.88)	0.094
B2 mg >3.3	4.3 (1.17 - 15.85)	<b>0.029</b>
<b>Índice N/L</b>	1.1 (0.99 - 1.21)	0.078
Índice N/L >4	3.53 (1.45 - 8.62)	<b>0.006</b>



## V. DISCUSIÓN

El LDCGB es la forma más común de Linfoma no Hodgkin del adulto y compromete un heterogéneo grupo de tumores que difieren en categorías clínicas, patológicas, moleculares y biológicas. El presente estudio tuvo como objetivo determinar los marcadores de pronóstico adverso en pacientes con linfoma difuso de células grandes B del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados en el período 2010-2013.

Con respecto a las características clínicas se encontró que la mediana de edad fue de 66 años (58 – 74 años), con una predominancia del sexo masculino (53.28%), esto va acorde con la definición universal descrita (60). No obstante, está descrito que el sexo no es una variable que determine peor pronóstico, esto ya demostrado en otras cohortes de estudio (114).

A su vez, en el análisis de la data se evidenció que, los parámetros de ECOG  $\geq 2$  y presencia de síntomas B concomitante estuvo asociado a los casos, aquellos pacientes con supervivencia global menor de 2 años, y esto se corroboró al realizar el ajuste en pacientes con ECOG desfavorable y no desfavorable ( $p=0.02$ ), coincidiendo con International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project que indica que los síntomas B son considerados factores pronóstico en la primera escala de riesgo (74). Al igual que en el estudio de Wei X. et al., estos concluyeron que los síntomas B mayormente se presentaban en pacientes con un índice linfocito/monocito bajo, considerado de peor pronóstico (115). En tanto en el estudio de Saglam B. et al., estos concluyen que los niveles de ECOG y albúmina eran factores de riesgo independientes tanto para la sobrevida global y supervivencia libre de progresión (116).

Con relación al valor de hemoglobina menor de 12 g/dl, este se presentó con más prevalencia en los pacientes con supervivencia global menor de 24 meses, a su vez, en el análisis de ajuste univariado se encontró que los pacientes con HB < 12 g/dl tenían hasta 3.35 veces más probabilidades de presentar ECOG desfavorable.

Estos resultados son similares a lo encontrado por Matsumoto K. et al. (11) donde una hemoglobina < 10 gr/dl, se correlacionaba con una peor supervivencia, al igual que Troppan K. et al. (117) quienes concluyeron que, la anemia era un factor independiente de pronóstico adverso para SG y SLP a 5 años, al ser ajustado según las escalas de riesgo como el IPI.

Asimismo, Clausen M. et al. (118) indicaron que a menores valores de hemoglobina, se traduce una menor SG. En otra investigación Saglam, B. et al. encontraron que el puntaje de hemoglobina, albúmina, linfocitos y plaquetas se asocia con características clínico-patológicas desfavorables del LDCGB y parece ser un factor pronóstico negativo independiente del IPI (116).

En los resultados se encontró que, el valor de albúmina por debajo de 2.4 gr/dl presentaba hasta 2.56 veces más riesgo de un ECOG desfavorable, contrastando parcialmente con Liu H. et al. (53), donde en su estudio realizado en pacientes geriátricos, basta un umbral de albúmina menor de 3.7gr/dl para valoración en pacientes portadores de LDCGB con peor pronóstico de SG. Por su parte, Ochi Y. et al. (55) quienes encontraron valor pronóstico de peor SG en un valor de albúmina por debajo de 3.5 g/dl (HR = 4.09, IC 95% = 2.83–5.92, p <0.001). Finalmente, Chen L. et al. concluyeron que los pacientes con LDCGB con SA  $\leq$ 34 g/L se asocian con una SG corta y un mal pronóstico (119). Los puntos de corte son variados y en data nacional publicada se mantiene este punto de corte menor de 3.5g/dl, como factores adversos pronósticos (59).

Estos resultados se pueden explicar dado que han sido realizados en poblaciones de otros países, además, hay que considerar el estado nutricional de los pacientes y la presencia de alguna patología hepática o renal concomitante (9). A su vez, es sabido que, la población peruana tiene características biológicas diferentes (13). El valor pronóstico de este marcador potencialmente puede proporcionar orientación para que el médico preste más atención a esta población previo al inicio de

tratamiento sistémico. Data japonesa postula que, la hipoalbuminemia pre-tratamiento es el único valor pronóstico de SLE y SG (120).

Otro valor laboratorial evaluado fue la linfopenia, la cual se define como un conteo por debajo de 1000 cels/mm<sup>3</sup>, el cual se asoció con mayor prevalencia en los pacientes con menor supervivencia global a 2 y 5 años. Al igual que Aoki K. et al, en nuestros resultados se encontró que, la linfopenia por debajo de este punto de corte se asocia a peor SG (SG a 4 años: 47.0 vs. 79.4%;  $p < 0.001$ ) (121), en tanto, Wilcox RA. et al. encontraron resultados similares (10) en estudios previos.

Es importante indicar que, se han investigado otros valores de análisis como Wang Z. et al., quien en su estudio encuentra que, el índice de inmuno inflamación sistémica (SII) basado en el recuento de neutrófilos, plaquetas y linfocitos, es un biomarcador pronóstico en el resultado en pacientes con LDCGB y podría ayudar a separar a los pacientes de alto riesgo entre pacientes con el mismo IPI (122). Este análisis laboratorial ha sido presentado asimismo por Villela L. et al., para su validación en población latinoamericana recientemente, como rol pronóstico adverso en los pacientes portadores de LDCGB (123).

Otros valores laboratoriales que arrojaron resultados relevantes en nuestra data fue la enzima lactato deshidrogenasa y B2-microglobulina que en rangos aumentados se asociaron independientemente con peor supervivencia global. Los pacientes con LDH >460 presentaron hasta 3,67 veces más riesgo de presentar ECOG desfavorable. Las investigaciones refieren que la elevación de LDH sérica ha sido considerado como un fuerte subrogado de carga tumoral en LDCGB (124).

Los pacientes con B2-microglobulina >3,3 mg/dl tienen hasta 4.3 veces más probabilidades de desarrollar un ECOG desfavorable. Esta asociación se ha encontrado en estudios como el de Han Y. et al., que indicó que el LDH y la  $\beta$ 2-microglobulina son factores pronóstico de sobrevida general (125). Similares resultados fueron hallados por Chen et al., quienes evaluaron una cohorte de 817

pacientes donde la  $\beta$ 2-microglobulina elevada fue un factor de riesgo independiente para peor SLP y SG (17).

Estos resultados se pueden explicar dado que, la literatura refiere que la enzima lactato deshidrogenasa es un parámetro que tiene consistencia en múltiples evaluaciones como factor pronóstico lo cual explicaría su absoluta solidez en la evaluación como marcador a lo largo de los múltiples estudios. Con respecto a la  $\beta$ 2-Mg se asocia a una alta carga tumoral, un mayor poder invasivo, como también a que defectos en el complejo mayor de Histocompatibilidad de clase I (MHC I) al cual está unido y que se alteran en presencia del LDCGB, gatillan su liberación en sangre (55).

En el presente estudio, se evaluaron los índices neutrófilo/linfocito (INL) monocito/linfocito (IML) y plaqueta/linfocito (IPL). Respecto del INL, se encontró que, un valor mayor a 4 ajustándose por ECOG, dichos pacientes tenían hasta 3.53 veces más riesgo de desarrollar una peor supervivencia global. La literatura respecto a estos índices y su relevancia pronóstica en LDCGB es amplia. Un estudio realizado en Perú por Beltrán B. et al. encontró que, pacientes con  $INL \geq 6$  previo al tratamiento con quimioinmunoterapia, demostraron una menor SG y SLP a 5 años (58).

En tanto que, en el estudio multi institucional realizado por Beltrán B, et al. realizado en pacientes latinoamericanos se encontró que, un valor pronóstico adverso de  $INL \geq 4$  fue independiente del Índice de Pronóstico Internacional. Según los resultados , un  $INL \geq 4$  emerge como un factor pronóstico adverso en pacientes con LDCGB tratados con quimioinmunoterapia, tanto en data nacional (59), como en data validada en grupos latinoamericanos como el Grupo de Estudios de Linfoproliferativos (GELL) (126).

Otro estudio realizado en China indicó que, el recuento de neutrófilos, el INL y el IPL son factores de riesgo que afectan el pronóstico del LDCGB (127), contrastando

con Azuma Y. et al., quienes evaluaron un punto de corte mayor ( $INL > 5.2$ ), no encontrando una asociación significativamente estadística para predecir una peor SG o SLP (32). Este valor, definido como la división simple del valor de neutrófilos por el valor de linfocitos, tiene años de investigación al respecto y en 2018, se publicó un metaanálisis por Mu S. et al., sobre su rol pronóstico adverso en SG y SLP, que da cuenta de hasta 11 estudios publicados desde 2010 hasta 2017, incluyendo hasta 2515 pacientes diagnosticados de LDCGB, evidenciándose que un mayor INL pretratamiento se asocia a mayor edad, mayor estadio Ann Arbor, mayor frecuencia de síntomas B, compromiso de médula ósea y más altos niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) en estos pacientes (21).

Con relación al IML, no existen diversos estudios previos sobre este valor en cohortes de pacientes con LDCGB. Su rol ha sido descrito escasamente en neoplasias y a nivel hematológico, existen apenas estudios hechos en pacientes con mieloma múltiple, como el ya mencionado de Shi L. et al., publicado en 2017, evaluado en una cohorte china (33) donde aquellos pacientes con un  $IML > 0.3$  exhibían peores resultados en SLP y SG, así como un mayor estadio clínico y valores iniciales de marcadores como beta-2 microglobulina.

En el presente estudio, se planteó, asimismo, basado en la revisión de la literatura ya descrita, la posibilidad de mejorar el NCCN-IPI uniéndolo a la albúmina, similar al modelo planteado por Montalbán C. et al., en el GELTAMO-IPI descrito (50), al cual se le denominó NCCN-IPI – Albúmina. Se encontró de que hubo diferencia estadísticamente significativa a favor de la identificación de grupos de riesgo bajo nuestra escala propuesta, no obstante, su capacidad fue mayor para distinguir el grupo de alto riesgo, respecto a grupos de bajo-intermedio o intermedio- alto riesgo.

Intentos previos de adicionar albúmina a escalas ya validadas constituye el estudio ya mencionado de Melhardt T. et al., publicado en 2014, quienes incluyeron 499 pacientes austriacos diagnosticados entre 2004 y 2013, bajo el cual validaron el NCCN-IPI en su población. En adición a ello, evaluaron valores de albúmina <

3.5gr/dl y beta – 2 microglobulina > 3g/l como factores independientes pronósticos de una peor SG en el análisis univariado y multivariado, incorporando solamente la albúmina al NCCN-IPI y describiendo que su rol pronóstico era aún superior que el NCCN-IPI convencional (19).

Asimismo, en 2018, fue presentado en el Congreso de la Sociedad Americana de Hematología, el estudio de Villela L. et al., quienes evaluaron data multicéntrica mexicana de 855 pacientes (20), encontrando que, al adicionar un valor de albúmina por debajo de 3.3 gr/dl hasta 2.5 g/dl como 1 punto adicional y por debajo de 2.5/dl como 2 puntos, a los scores IPI, R-IPI o el NCCN-IPI, se mejoraba la distribución de los pacientes en los respectivos grupos de riesgo, denotándose con mucho mayor probabilidad de riesgo quienes son clasificados como grupo de alto riesgo, intermedio alto, bajo intermedio y bajo riesgo. También se ha establecido en otro estudio que el nivel de albúmina sérica previo al tratamiento es el único factor que predice la supervivencia general y libre de progresión (128).

En nuestra data, no se logra demostrar esto, muy probablemente, por lo menor de la muestra comparada con la data mexicana, que permitió que nuestro grupo de bajo riesgo tenga muy pocos pacientes (3 pacientes sumando casos y controles).

Otro parámetro de sumo interés obtenido en nuestros resultados fue el valor pronóstico de la respuesta completa obtenida tras el tratamiento de la quimioinmunoterapia. Los controles evidenciaron mayoritariamente una respuesta completa respecto al grupo de casos (91.9% vs 27.91%,  $p < 0.001$ ); asimismo, cuando fue evaluado en el análisis multivariado, la respuesta parcial tuvo un OR ajustado de 91.59 (IC 95% 4.11-2040.84,  $p = 0.004$ ) como factor de peor pronóstico para SG. En 2015, Adams H. et al. (129), publicaron evidencia retrospectiva basada en una cohorte holandesa de 47 pacientes, donde describieron que sus pacientes con lesiones residuales en la tomografía computarizada tuvieron SLP o SG significativamente menores que aquellos que habían alcanzado respuesta completa ( $p = 0.531$  y  $p = 0.801$ ).

Sun F. et al. indicaron que, el valor pronóstico del modelo ICPS (*inflammation – based cumulative prognostic score*) describe que, el grado de estado inflamatorio sistémico se asoció con los resultados clínicos de los pacientes con LDCGB en la era del rituximab. Se demostró que el modelo ICPS clasifica los grupos de riesgo con mayor precisión que cualquier parámetro de pronóstico inflamatorio individual (130), postulando la posibilidad de que, netamente los parámetros clínicos-laboratoriales se relacionan a los factores pronósticos adversos en los pacientes portadores de LCDG.

No obstante, esta evidencia a la actualidad es muy controversial, pues a la fecha se reconoce el destacado valor pronóstico de la respuesta completa obtenida por imágenes, siendo el método de evaluación considerado *gold estándar*, el PET-CT, por tanto, la obtención de una respuesta completa valorada por PET hacia el final del tratamiento de quimioinmunoterapia tiene alta valía como predictor de una mejor SG y SLP a 5 años (131).

El beneficio de la evaluación de todos estos parámetros laboratoriales señalados es que pueden ser obtenidos de forma rápida, confiable y económica, por ser un resultado directo obtenido del hemograma o la analítica bioquímica, que no requieren de un cálculo mayor o la utilización de un algoritmo adicional, aspectos importantes especialmente en el contexto peruano, donde hay sobredemanda de atención y se requieren métodos que indiquen pronóstico y que permitan poner a consideración el tratamiento a aplicar.

Entre las limitaciones del estudio se pueden mencionar que, al ser retrospectivo no se pudo realizar un seguimiento prospectivo de los pacientes, asimismo se tiene pendiente el contraste de la presente data en trabajos colaborativos, para obtener resultados provenientes de estudios multicéntricos nacionales e internacionales, con el cual extrapolar los datos más apropiadamente al contexto de pacientes latinoamericanos. Finalmente, la falta de una adecuada evaluación histológica de las muestras, esto dado por la ausencia de suficientes marcadores de

inmuhistoquímica ha impedido para el presente estudio una fehaciente evaluación que permita subtipificaciones mayores o más significativas respecto de los LDCGB sometidos a evaluación para la presente tesis de estudio.



## VI. CONCLUSIONES

1. Existen marcadores de pronóstico adverso en pacientes diagnosticados con Linfoma Difuso de Células Grandes B del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del periodo del 2010 al 2013, diferentes a los ya habitualmente tipificados en esta patología, como lo son la edad, la deshidrogenasa láctica (LDH), el compromiso extranodal, el estadio clínico o el ECOG (*status performance*).
2. Parámetros clínicos como la respuesta obtenida al tratamiento y parámetros laboratoriales como el valor de hemoglobina, el conteo absoluto de linfocitos, la albúmina sérica, la deshidrogenasa láctica, la beta-2 microglobulina y el índice neutrófilo-linfocito, son marcadores de pronóstico adverso en esta cohorte de pacientes.
3. Al evaluar Índices pronósticos como el NCCN-IPI (*National Comprehensive Cancer Network – International Prognostic Index*) ajustado según el valor de albúmina sérica, puede ser utilizado como una herramienta adecuada de estratificación de grupos de riesgo en estos pacientes.
4. Es factible establecer parámetros y obtener curvas de supervivencia global a 2 y 5 años y asociación estadísticamente significativa con los rangos clínicos y laboratoriales obtenidos en los pacientes con LDCGB, como el NCCN – IPI – Albúmina, el conteo absoluto de linfocitos (mayor o menor de 1000/mm<sup>3</sup>) o un índice Neutrófilo/Linfocito mayor de 4.

## VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios longitudinales y/o multicéntricos para establecer la utilidad de la fusión de parámetros como el índice neutrófilo/linfocito, la albúmina, hemoglobina, linfopenia, LDH y beta 2 – microglobulina, aunado al Índice Pronóstico Internacional mejorado (NCCN-IPI) con el objetivo de optimizar el pronóstico de los pacientes con Linfoma de células grandes B difuso en nuestra población peruana.
2. Elaborar un adecuado registro de los datos clínicos y laboratoriales en la historia clínica física o electrónica de forma que los datos puedan ser fácilmente utilizados para investigación clínica y epidemiológica.
3. Continuar utilizando marcadores en exámenes auxiliares de fácil acceso y bajo costo, los cuales puedan ser utilizados en diferentes hospitales del país e implementarse como parte de la evaluación inicial de los pacientes con LDCBG. Asimismo, puedan seguir siendo explorados en bases de datos adecuadas, las cuales generen data para extrapolación y aplicación a la realidad nacional y latinoamericana.
4. Identificar pacientes con alto riesgo de mortalidad y validar la utilización de estos índices para adecuación de estrategias terapéuticas diferentes en este grupo de pacientes.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2017;110(1):29-37.
2. Diumenjo MC, Abriata G, Forman D, Sierra MS. The burden of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America. *Cancer Epidemiology*. 2016;44:S168-77.
3. Beltran B, Morales D, Quiñones P, Salas R, Carrasco-Yalan AA. Distribution and Pathology Characteristics of Non Hodgkin Lymphoma in Peru: A Study of 1014 Cases Using WHO Classification of Lymphoid Neoplasm. *Blood*. noviembre de 2007;110(11):4419 LP - 4419.
4. Castañeda-Ruiz P, Via y Rada F, Serra-Jaramillo R, Paz-Cornejo E, Salas-Sánchez F. Linfoma difuso de células B grandes: ¿una sola enfermedad? *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. julio de 2017;34(3):551-9.
5. Go S il, Park S, Kang MH, Kim H gu, Kim HR, Lee G won. Clinical impact of prognostic nutritional index in diffuse large B cell lymphoma. *Annals of Hematology*. 2018;
6. Miyashita K, Tomita N, Taguri M, Suzuki T, Ishiyama Y, Ishii Y, et al. Beta-2 microglobulin is a strong prognostic factor in patients with DLBCL receiving R-CHOP therapy. *Leukemia Research*. 2015;2-6.
7. Ni J, Wang YQ, Zhang YP, Wu W, Zeng QS, Yang MZ, et al. [Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio for Prognostic Evaluation of Diffuse Large B-cell Lymphoma]. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*. abril de 2016;24(2):427-32.
8. Xia W kai, Lin Q feng, Shen D, Liu Z li, Su J, Mao W dong. Prognostic significance of lymphocyte-to-monocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma : a systematic review and meta-analysis. *Febs Open Bio*. 2016;6:558-65.
9. Kim S hyun, Go S il, Seo J, Hee M, Woo S, Kim H gu, et al. Prognostic impact of pretreatment albumin to globulin ratio in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Leukemia Research*. 2018;71(April):100-5.
10. Wilcox RA, Ristow K, Habermann TM, Inwards DJ, Micallef INM, Johnston PB, et al. The absolute monocyte and lymphocyte prognostic score predicts survival and identifies high-risk patients in diffuse large-B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2011;25(9):1502-9.
11. Matsumoto, K, Fujisawa, S, Ando, T, Koyama, M, Koyama, S, Ishii, Y et al. Anemia Associated with Worse Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients : A Single-Center Retrospective Study. *Turk J Hematol*. 2018;35:181-4.

12. González-barca E, Coronado M, Martín A, Montalbán C. Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis , staging , treatment , and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2018;9(64):32383-99.
13. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, Maclennan KA, Mu HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America : a review of 1028 cases. *Blood*. 2017;120(24):4795-802.
14. Guio H, Poterico JA, Levano KS, Cornejo-Olivas M, Mazzetti P, Manassero-Morales G, et al. Genetics and genomics in Peru: Clinical and research perspective. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. 2018;6(6):873-86.
15. Mas L, Piscocha C, Landa J, Roe C, Roe E, Barletta C, et al. Prevalence of EGFR mutations in the Peruvian population: Study in a large cohort of patients with NSCLC. *Journal of Clinical Oncology*. mayo de 2017;35(15\_suppl):e13076-e13076.
16. Procházka V, Pytlík R, Janíková A, Belada D, Šálek D, Papajík T, et al. A New Prognostic Score for Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP: The Prognostic Role of Blood Monocyte and Lymphocyte Counts Is Absent. *PLOS ONE*. julio de 2014;9(7):e102594-e102594.
17. Chen Y, Neelapu S, Feng L, Bi W, Yang T hui, Wang M, et al. Prognostic significance of baseline peripheral absolute neutrophil , monocyte and serum b 2-microglobulin level in patients with diffuse large b-cell lymphoma : a new prognostic model. *British Journal of Haematology*. 2016;175:290-9.
18. Yue W, Liu B, Gao L, He M, Wang J, Zhang W, et al. The pretreatment albumin to globulin ratio as a significant predictor in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Clin Chim Acta*. octubre de 2018;485:316-22.
19. Melchardt T, Weiss L, Neureiter D, Hopfinger G, Magnes T, Deutsch A, et al. A modified scoring of the NCCN-IPI is more accurate in the elderly and is improved by albumin and b 2 -microglobulin. *British Journal of Haematology*. 2015;168(September):239-45.
20. Villela LM, Ramirez-Ibarguen A, Montaña Figueroa E, Rojas-Sotelo M, Perez-Jacobo F, Gomez-Cruz GB, et al. International Prognostic Indexes (IPI, RIPI, NCCN-IPI) for Predicting Overall Survival in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Can be Improved By Adding Serum Albumin As Another Predictive Factor. Retrospective Study of the Mexican Study Group in Lymphoma from a. *Blood*. noviembre de 2018;132(Suppl 1):1707 LP - 1707.

21. Mu S, Ai L, Fan F, Qin Y, Sun C, Hu Y. Prognostic role of neutrophil - to - lymphocyte ratio in diffuse large B cell lymphoma patients : an updated dose – response meta - analysis. *Cancer Cell Int.* 2018;18(119):1-9.
22. Ho C liang, Lu C sheng, Chen J hong, Chen Y guang. Neutrophil / Lymphocyte Ratio , Lymphocyte / Monocyte Ratio , and Absolute Lymphocyte Count / Absolute Monocyte Count Prognostic Score in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Useful Prognostic Tools in the Rituximab Era. *Medicine.* 2015;94(24):1-12.
23. Wang J, Zhou X, Liu Y, Li Z, Li X. Prognostic significance of neutrophil-to- lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma : A meta-analysis. *Plos One.* 2017;12(4):1-15.
24. Ming Z YL Zhitaa W, Qianshan T, Zhimin Z. Neutrophil to lymphocyte ratio and its relationship with the chemotherapy effect and the prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Leuk Lymphoma.* 2015;24(8):460-3.
25. Wang J, Zhou M, Xu JY, Yang YG, Zhang Q guo, Zhou R fu, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Medicine.* septiembre de 2016;95(38):e4893-e4893.
26. Keam B, Ha H, Kim TM, Jeon YK, Lee SH, Kim DW, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio improves prognostic prediction of International Prognostic Index for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. *Leukemia & lymphoma.* julio de 2015;56(7):2032-8.
27. Hong JY, Ryu KJ, Lee JY, Park C, Ko YH, Kim WS, et al. Serum level of CXCL10 is associated with inflammatory prognostic biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematological oncology.* diciembre de 2017;35(4):480-6.
28. Park LC LH Lee EM, Shin SH, Kim YS. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP. *Kosin Med J.* 2016;31(2):122-122.
29. Porrata LF, Ristow K, Habermann T, Inwards DJ, Micallef IN, Markovic SN. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *American journal of hematology.* noviembre de 2010;85(11):896-9.
30. Periša V, Knezović A, Zibar L, Sinčić-Petričević J, Mjeda D, Periša I AI. Comparison of the prognostic impact of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and glasgow prognostic score in diffuse large B-cell lymphoma. *Shiraz E-Med J.* 2016;17:7-8.
31. Melchardt T, Troppan K, Weiss L, Hufnagl C, Neureiter D, Trankenschuh W, et al. Independent Prognostic Value of Serum Markers in Diffuse Large B-Cell Lymphoma in

- the Era of the NCCN-IPI. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. diciembre de 2015;13(12):1501-8.
32. Azuma Y, Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Tsubokura Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio ( NLR ) fails to predict outcome of diffuse large B cell lymphoma. *Leukemia Research Reports*. 2019;12(March):100173.
  33. Shi L, Qin X, Wang H, Xia Y, Li Y. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Oncotarget*. 2017;8(12):18792-801.
  34. Solmaz Medeni S, Acar C, Olgun A, Acar A, Seyhanli A, Taskiran E, et al. Can Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, and Platelet-to-Lymphocyte Ratio at Day +100 be used as a prognostic marker in Multiple Myeloma patients with autologous transplantation? *Clinical transplantation*. septiembre de 2018;32(9):e13359.
  35. Sun, HL, Pan, YQ, He, BS, Nie Z lin, Peng H xin, Wang S kui. Prognostic performance of lymphocyte-to- monocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma : an updated meta-analysis of eleven reports. *Oncotargets and Therapy*. 2016;9:3017-23.
  36. Li ZM, Huang JJ, Xia Y, Sun J, Huang Y, Wang Y, et al. Blood lymphocyte-to-monocyte ratio identifies high-risk patients in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *PloS one*. 2012;7(7):e41658.
  37. Li YL, Pan YY, Jiao Y, Ning J, Fan YG, Zhai ZM. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio predicts outcome for patients with diffuse large B cell lymphoma after standard first-line regimens. *Annals of hematology*. abril de 2014;93(4):617-26.
  38. Wei X, Huang F, Wei Y, Jing H, Xie M, Hao X, et al. Low lymphocyte-to-monocyte ratio predicts unfavorable prognosis in non-germinal center type diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia research*. junio de 2014;38(6):694-8.
  39. Rambaldi A, Boschini C, Gritti G, Delaini F, Oldani E, Rossi A, et al. The lymphocyte to monocyte ratio improves the IPI-risk definition of diffuse large B-cell lymphoma when rituximab is added to chemotherapy. *American journal of hematology*. diciembre de 2013;88(12):1062-7.
  40. Belotti A, Doni E, Bolis S, Rossini F, Casaroli I, Pezzatti S, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio predicts outcome in follicular lymphoma and in diffuse large B-cell lymphoma patients in the rituximab era. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. abril de 2015;15(4):208-13.

41. Tadmor T, Bari A, Sacchi S, Marcheselli L, Liardo EV, Avivi I, et al. Monocyte count at diagnosis is a prognostic parameter in diffuse large B-cell lymphoma: results from a large multicenter study involving 1191 patients in the pre- and post-rituximab era. *Haematologica*. enero de 2014;99(1):125-30.
42. Jelacic J, Balint MT, Antic D, Sretenovic A, Balint B, Jovanovic MP, et al. Enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI), Charlson Comorbidity Index and absolute lymphocyte count as predictors for survival of elderly patients with diffuse large B cell lymphoma treated by immunochemotherapy. *Neoplasma*. 2015;62(6):988-95.
43. Watanabe R, Tomita N, Itabashi M, Ishibashi D, Yamamoto E, Koyama S, et al. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio as a useful prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Eur J Haematol*. marzo de 2014;92(3):204-10.
44. Koh YW, Park CS, Yoon DH, Suh C, Huh J. Should the cut-off values of the lymphocyte to monocyte ratio for prediction of prognosis in diffuse large B-cell lymphoma be changed in elderly patients? *European journal of haematology*. octubre de 2014;93(4):340-8.
45. Markovic O, Popovic L, Marisavljevic D, Jovanovic D, Filipovic B, Stanisavljevic D, et al. Comparison of prognostic impact of absolute lymphocyte count, absolute monocyte count, absolute lymphocyte count/absolute monocyte count prognostic score and ratio in patients with diffuse large B cell lymphoma. *European journal of internal medicine*. marzo de 2014;25(3):296-302.
46. Ho C liang, Lu C sheng, Chen J hong, Chen Y guang. Neutrophil / Lymphocyte Ratio , Lymphocyte / Monocyte Ratio , and Absolute Lymphocyte Count / Absolute Monocyte Count Prognostic Score in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Useful Prognostic Tools in the Rituximab Era. *Medicine*. 2015;94(24):1-12.
47. Zhao P, Zang L, Zhang X, Chen Y, Yang H. The Lymphocyte – Monocyte Ratio and the Platelet – Lymphocyte Ratio at Diagnosis as Independent Prognostic Factors in Primary Gastrointestinal Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2017;33(3):333-41.
48. Wang S, Ma Y, Sun L, Shi Y, Jiang S, Yu K, et al. Prognostic Significance of Pretreatment Neutrophil / Lymphocyte Ratio and Platelet / Lymphocyte Ratio in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *BioMed Research International*. 2018;2018.
49. Miyashita K, Tomita N, Taguri M, Suzuki T, Ishiyama Y, Ishii Y, et al. Beta-2 microglobulin is a strong prognostic factor in patients with DLBCL receiving R-CHOP therapy. *Leukemia Research*. 2015;2-6.

50. Montalban C, Diaz-Lopez A, Dlouhy I, Rovira J, Lopez-Guillermo A, Alonso S, et al. Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of beta2 -microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *British journal of haematology*. marzo de 2017;176(6):918-28.
51. Hong J, Kim SJ, Chang MH, Kim J a, Kwak J yong. Improved prognostic stratification using NCCN- and GELTAMO- international prognostic index in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2017;8(54):92171-82.
52. Go S il, Park S, Kang MH, Kim H gu, Kim HR, Lee G won. Clinical impact of prognostic nutritional index in diffuse large B cell lymphoma. *Annals of Hematology*. 2018;
53. Liu H, Zhang CL, Feng R, Li JT, Tian Y WT. Validation and Refinement of the Age , Comorbidities , and Albumin Index in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma : An Effective Tool for Comprehensive Geriatric Assessment. *The Oncologist*. 2018;23(1):722-9.
54. Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, Tsubokura Y, et al. Enhanced international prognostic index in Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia Research Reports*. 2016;6:24-6.
55. Ochi Y, Kazuma Y, Hiramoto N, Ono Y. Utility of a simple prognostic stratification based on platelet counts and serum albumin levels in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Annals of Hematology* [Internet]. 2016; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-016-2819-3>
56. Mendoza Huamaní AS. Biomarcadores pronósticos en pacientes con linfoma difuso de células B grandes atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas Lima, Perú 2010-2020. Universidad Nacional Mayor de San Marcos [Internet]. 2023 [citado 8 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/19719>
57. Morales Cuzquén LG. Impacto pronóstico de la relación albúmina-globulina en la sobrevida de pacientes con linfoma difuso de células b grande tratados con inmunoterapia en el Hospital de Apoyo María Auxiliadora en el periodo Enero 2017 - Diciembre 2019. Universidad Ricardo Palma [Internet]. 2023 [citado 8 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/20.500.14138/6281>
58. Beltrán B, Paredes S, Cotrina E, Sotomayor E, Castillo JJ. The impact of the neutrophil : lymphocyte ratio in response and survival of patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia Research*. 2018;67(January):82-5.



59. Castro D, Beltrán B, Quiñones M del P, Pachas C, Huerta Y, Lalupu K, et al. Clinical, inflammatory and immunohistochemical features in a cohort of Peruvian patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia research* [Internet]. marzo de 2021;102. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33561632/>
60. Li S Young K, Medeiros, LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74-87.
61. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood journal*. 2017;127(20):453-62.
62. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 4 de marzo de 2021;384(9):842-58.
63. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* [Internet]. julio de 2022;36(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732829/>
64. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. enero de 2004;103(1):275-82.
65. Caimi PF, Hill BT, Hsi ED, Smith MR. Clinical approach to diffuse large B cell lymphoma. *Blood Reviews*. 2016;
66. Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, Wechsler MA, Tibshirani R, Botstein D, et al. Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *The New England journal of medicine*. abril de 2004;350(18):1828-37.
67. Alizadeh AA, Gentles AJ, Alencar AJ, Liu CL, Kohrt HE, Houot R, et al. Prediction of survival in diffuse large B-cell lymphoma based on the expression of 2 genes reflecting tumor and microenvironment. *Blood*. 4 de agosto de 2011;118(5):1350-8.
68. Lacy SE, Barrans SL, Beer PA, Painter D, Smith AG, Roman E, et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood*. 14 de mayo de 2020;135(20):1759-71.
69. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, Coulibaly ZA, Roulland S, Young RM, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*. 13 de abril de 2020;37(4):551-568.e14.
70. Morin RD, Arthur SE, Hodson DJ. Molecular profiling in diffuse large B-cell lymphoma: why so many types of subtypes? *Br J Haematol*. febrero de 2022;196(4):814-29.

71. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32:1-10.
72. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 6.2023 in: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 21 Issue 11 (2023)* [Internet]. [citado 6 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/21/11/article-p1118.xml>
73. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. septiembre de 2015;26 Suppl 5:v116-25.
74. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 30 de septiembre de 1993;329(14):987-94.
75. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International Prognostic Index Remains a Valid Predictor of Outcome for Patients With Aggressive CD20+ B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Journal of Clinical Oncology*. abril de 2010;28(14):2373-80.
76. Olszewski AJ. Validation of clinical prognostic indices for diffuse large B-cell lymphoma in the National Cancer Data Base. *Cancer Causes & Control*. 2015;26(8):1163-72.
77. 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*. 2014;123(6):837-43.
78. Zelenetz A et al NCCN colaboradores. National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphoma. Version 5.2022. 2022; Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)
79. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine*. enero de 2002;346(4):235-42.
80. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S ho, Hsi ED, Maurer MJ. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37:1-11.
81. Sun F, Zhu J, Lu S, Zhen Z, Wang J, Huang J, et al. An inflammation-based cumulative prognostic score system in patients with diffuse large B cell lymphoma in rituximab era. *BMC Cancer*. 2018;18(5):1-8.
  82. Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. mayo de 2000;80(5):617-53.
  83. Provan, D, Baglin, T, Dokal, I, de Vos J. Oxford. *Handbook of Clinical Hematology*. Fourth Ed. Oxford University Press; 2015. 824 p.
  84. Yamauchi T, Tasaki T, Tai K, Ikegaya S, Takagi K, Negoro E, et al. Prognostic effect of peripheral blood cell counts in advanced diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP-like chemotherapy : A single institution analysis. *Oncology Letters*. 2015;9:851-6.
  85. Panizo C, Rodríguez AJ, Gutiérrez G, Díaz FJ, González-barca E, Oña R De, et al. Evaluation of Clinical and Biological Prognostic Factors in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients After Previous Treatment With Rituximab and Chemotherapy : Results of the PRO-R-IPi Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2015;15(7):398-403.
  86. Contursi A, Grande R, Dovizio M, Bruno A, Fullone R, Patrignani P. Platelets in cancer development and diagnosis. *Biochemical Society transactions*. diciembre de 2018;46(6):1517-27.
  87. Adams HJA, Klerk JMH De, Fijnheer R, Heggelman BGF, Dubois S V, Nievelstein RAJ, et al. Prognostic Value of Anemia and C-Reactive Protein Levels in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2015;15(11):671-9.
  88. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival : A systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition Journal*. 2010;9(1):69.
  89. Amin MB, Edge, S., Greene, F., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, M., LR. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Ed. American Joint Commission on Cancer; 2017.
  90. Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55(6):368-76.

91. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. diciembre de 1982;5(6):649-55.
92. Singh R, Dubey AP, Rathore A, Kapoor R, Sharma D, Singh NK. Diffuse Large B-Cell Lymphoma-Review. *J Med Sci*. 2018;38(4):137-43.
93. Díaz-Rubio, E, Cortés-, Funes, H, Gascón, P, Guillem VSE de OMédica. Glosario del cáncer. Aula Medicina y Conocimiento, editor.
94. Das J, Ray S, Sen S, Chandy M. Extranodal involvement in lymphoma - A Pictorial Essay and Retrospective Analysis of 281 PET/CT studies. *Asia Oceania journal of nuclear medicine & biology*. 2014;2(1):42-56.
95. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. septiembre de 1993;329(14):987-94.
96. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) C for BE and R (CBER). Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. 2007.
97. Xie X, Liu J, Yang H, Chen H, Zhou S, Lin H, et al. Prognostic Value of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Outcome of Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Investigation*. 2019;37(6):265-74.
98. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Medicine*. 20 de noviembre de 2020;18(1):360.
99. Cocorocchio E, Martinoli C, Gandini S, Pala L, Conforti F, Stucchi S, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with outcome of patients treated with BRAF inhibitors. *Clinical and Translational Oncology [Internet]*. 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02320-y>
100. Bartlett EK, Flynn JR, Panageas KS, Ferraro RA, Jessica JM, Postow MA, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with treatment failure and death in patients who have melanoma treated with PD-1 inhibitor monotherapy. *Cancer*. 2020;126(1):76-85.
101. Howard R, Kanetsky PA, Egan KM. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1-10.

102. Ohashi K, Nishito Y, Fukuda H, Sadahiro R, Yoshida Y, Watanabe S ichi, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic factor reflecting immune condition of tumor microenvironment in squamous cell lung cancer. *Sci Rep.* 3 de enero de 2024;14(1):429.
103. Ma SJ, Yu H, Khan M, Gill J, Santhosh S, Chatterjee U, et al. Evaluation of Optimal Threshold of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Its Association With Survival Outcomes Among Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Network Open.* 15 de abril de 2022;5(4):e227567.
104. Pirozzolo G, Gisbertz SS, Castoro C, Henegouwen MI van B, Scarpa M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic marker in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease [Internet].* julio de 2019 [citado 6 de mayo de 2024];11(7). Disponible en: <https://jtd.amegroups.org/article/view/30237>
105. Qi X, Chen J, Wei S, Ni J, Song L, Jin C, et al. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *BMJ Open.* 1 de noviembre de 2023;13(11):e074874.
106. Ohe Y, Fushida S, Yamaguchi T, Kinoshita J, Saito H, Okamoto K, et al. Peripheral Blood Platelet–Lymphocyte Ratio Is Good Predictor of Chemosensitivity and Prognosis in Gastric Cancer Patients. *Cancer Manag Res.* 20 de febrero de 2020;12:1303-11.
107. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* julio de 2014;23(7):1204-12.
108. Lim JU, Yeo CD, Kang HS, Park CK, Kim JS, Kim JW, et al. Elevated pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio is associated with poor survival in stage IV non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion. *Sci Rep.* 18 de marzo de 2019;9(1):4721.
109. Hamad BEK, Eltohami YI, Suleiman AM. Platelet Lymphocyte Ratio as a Prognosticator in Oral Cancer Patients. *J Maxillofac Oral Surg [Internet].* 12 de julio de 2023 [citado 6 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12663-023-01959-8>
110. Zhixun Gong, Ruomei Xin, Long Li, Liping Lv, Xinni Wu,. Platelet-to-lymphocyte ratio associated with the clinicopathological features and prognostic value of breast cancer: A meta-analysis. [Internet]. [citado 6 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/03936155221118098>
111. Shi H, Wang K, Yuan J, Mao W, Wu Z, Liu Q, et al. A high monocyte-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in patients with radical cystectomy for bladder cancer. *Translational Cancer Research [Internet].* septiembre de 2020 [citado 6 de mayo de 2024];9(9). Disponible en: <https://tcr.amegroups.org/article/view/43358>

112. Xiang J, Zhou L, Li X, Bao W, Chen T, Xi X, et al. Preoperative Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Peripheral Blood Predicts Stages, Metastasis, and Histological Grades in Patients with Ovarian Cancer. *Translational Oncology*. 1 de febrero de 2017;10(1):33-9.
113. Chen X, Wu J, Zhang F, Ying L, Chen Y. Prognostic Significance of Pre-Operative Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Lung Cancer Patients Undergoing Radical Surgery. *Laboratory Medicine*. 21 de marzo de 2018;49(2):e29-39.
114. Jakobsen LH, Biccler JL, Brown PDN, Jørgensen M, Josefsson PL, Poulsen CB, et al. No differential overall or relative survival effect of rituximab in male and female patients with diffuse large B-cell lymphoma : a Danish population-based study of 3783 patients. *Leukemia & Lymphoma*. 2019;0(0):1-4.
115. Wei X, Huang F, Wei Y, Jing H, Xie M, Hao X, et al. Low lymphocyte-to-monocyte ratio predicts unfavorable prognosis in non-germinal center type diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia research*. junio de 2014;38(6):694-8.
116. Saglam B, Albayrak M, Yıldız A, Tıǧlıoǧlu P, Tıǧlıoǧlu M, Aras MR, et al. The prognostic impact of comorbidity, nutritional and performance status on patients with diffuse large B cell lymphoma. *Niger J Clin Pract*. octubre de 2023;26(10):1512-8.
117. Troppan KT, Melchardt T, Deutsch A, Schlick K, Stojakovic T, Bullock MD, et al. The significance of pretreatment anemia in the era of R-IPI and NCCN-IPI prognostic risk assessment tools: a dual-center study in diffuse large B-cell lymphoma patients. *European journal of haematology*. diciembre de 2015;95(6):538-44.
118. Clausen MR, Maurer MJ, Ulrichsen SP, Larsen TS, Himmelstrup B, Rønnev-Jessen D, et al. Pretreatment hemoglobin adds prognostic information to the nccn-ipi in patients with diffuse large b-cell lymphoma treated with anthracycline-containing chemotherapy. *Clinical Epidemiology*. 2019;11:987-96.
119. Chen L, Pan L, Liu T. Prognostic value of serum albumin level in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Acta Biochim Pol*. 5 de diciembre de 2023;70(4):767-76.
120. Kaneko H, Shimura K, Yoshida M, Matsumoto Y, Kobayashi T, Uchiyama H, et al. Serum Albumin Levels Strongly Predict Survival Outcome of Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Rituximab-Combined Chemotherapy. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 1 de enero de 2022;16(1):1-8.
121. Aoki K, Tabata S, Yonetani N, Matsushita A, Ishikawa T. The prognostic impact of absolute lymphocyte and monocyte counts at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Acta haematologica*. 2013;130(4):242-6.

122. Wang Z, Zhang J, Luo S, Zhao X. Prognostic Significance of Systemic Immune-Inflammation Index in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* 2021;11:655259.
123. Martinez V, Mario L. Validating the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) As a Prognostic Biomarker of Overall Survival in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Retrospective Analyses By the Grupo De Estudio Latinoamericano De Linfoproliferativos (GELL). En ASH; 2023 [citado 6 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper188015.html>
124. Han Y, Yang J, Liu P, He X, Zhang C, Zhou S, et al. Prognostic Nomogram for Overall Survival in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The Oncologist.* 2019;(17):theoncologist.2018-0361.
125. Ji H Niu, X, Yin, L, Wang, Y, Huang, L, Xuan, Q, Li, L, Zhang, H et al, Ji H, Niu X, Yin L, Wang Y, Huang L, et al. Ratio of Immune Response to Tumor Burden Predicts Survival Via Regulating Functions of Lymphocytes and Monocytes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2018;45(3):951-61.
126. Beltrán BE, Villela L, Torres MA, Otero V, Fiad L, Peña C, et al. A Multi-Institutional Validation of the Prognostic Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study From The Latin American Group of Lymphoproliferative Disorders (GELL). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* 1 de octubre de 2020;20(10):637-46.
127. Li Y, Zhu Y, Duan X. Prognostic value of multiple immune inflammatory markers in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Transl Res.* 2023;15(4):2610-21.
128. Martinez LMV, Ramirez-Ibarguen A, Montañó Figueroa E, Rojas-Sotelo M, Perez-Jacobo F, Gomez-Cruz GB, et al. International Prognostic Indexes (IPI, RIPI, NCCN-IPI) for Predicting Overall Survival in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Can be Improved By Adding Serum Albumin As Another Predictive Factor. Retrospective Study of the Mexican Study Group in Lymphoma from a Database of 855 Patients. *Blood.* 29 de noviembre de 2018;132:1707.
129. Adams HJA, Klerk JMHD, Fijnheer R, Heggelman BGF, Dubois SV, Nievelstein RAJ, et al. Prognostic Value of Anemia and C-Reactive Protein Levels in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2015;15(11):671-9.
130. Sun F, Zhu J, Lu S, Zhen Z, Wang J, Huang J, et al. An inflammation-based cumulative prognostic score system in patients with diffuse large B cell lymphoma in rituximab era. *BMC Cancer.* 2018;18(5):1-8.

131. Kostakoglu L, Nowakowski GS. End-of-Treatment PET/Computed Tomography Response in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *PET Clinics*. 2019;14(3):307-15.



## ANEXOS

### Anexo 1. Instrumento de recolección de datos.

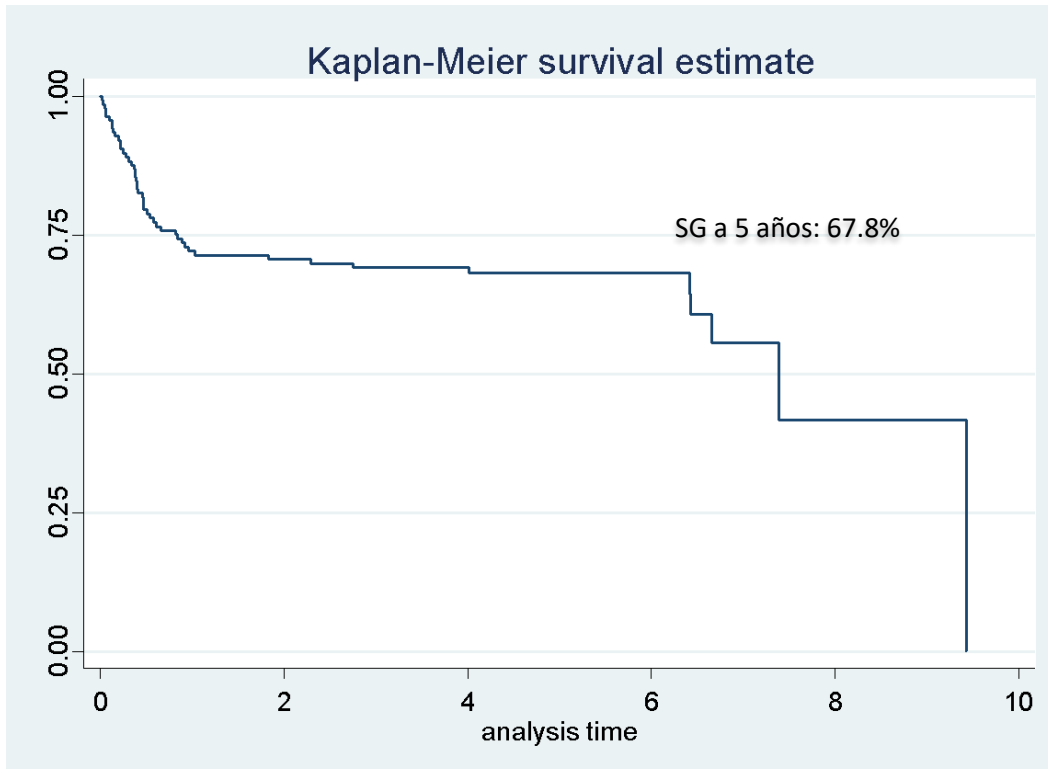
FICHA DE REGISTRO LDCGB HNERM 2019							
NOMBRE:		SS:					
EDAD:		SEXO:	F ( )	M ( )			
Fecha Eval 1° x Oncología:							
ECOG:	0 ( )	1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 ( )	HOSPITALIZACION	NO ( ) SI ( )
FECHA DX:							
ESTADIO CLÍNICO:	I ( )	II ( )	III ( )	IV ( )			
PRIMARIO NODAL:	SI ( )	NO ( )	COMPR. EXTRANODAL:	SI ( )	NO ( )		
SINTOMAS B:	SI ( )	NO ( )	N° SITIOS EXTRANODALES:	0 ( )	1 ( )	2 a más ( )	
SUBTIPO LDCGB:	CG ( )	POST CG ( )					
ALGORITMO UTILIZADO (marcar con aspa):	HANS (CD10, BCL6, MUM1) ( )						
	CHOI (BCL6, CD10, GCET1, MUM1, FOXP1) ( )						
<b>Marcadores laboratoriales (valores absolutos, pre tratamiento oncológico)</b>							
HB:	LEUC:	NEUT:	LINF:	MONOS:	Plaquetas:	INL:	IML:
IPL:	B2-Mg:	LDH:	ALB: ≥3.3 ( ) 3.2 a 2.5 ( ) <2.5 ( )				
IPI ( )	IPI ( )	NCCN - IPI ( )		NCCN - IPI - Alb ( )			
Edad > 60a ( )	Edad > 60a ( )	Edad 41 a 60, 61 a 75, > 75a ( )		Edad 41 a 60, 61 a 75, > 75a ( )			
ECOG ≥ 2 ( )	ECOG ≥ 2 ( )	ECOG ≥ 2 ( )		ECOG ≥ 2 ( )			
EC III/IV ( )	EC III/IV ( )	EC III/IV ( )		EC III/IV ( )			
1 ó + ExtraN ( )	1 ó + ExtraN ( )	Hig, GI, Pul, MO, SNC ( )		Hig, GI, Pul, MO, SNC ( )			

**Anexo 2.** Tablas y gráficos complementarios.

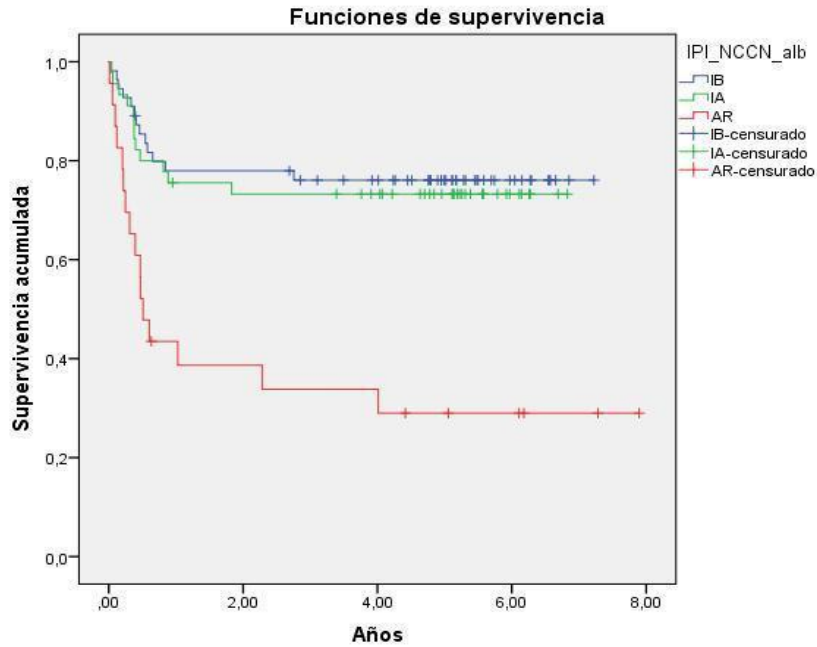
**Tabla 11:** Distribución nodal y extranodal por foco primario de los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013.

<b>Afectación extranodal</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>No</b>	55	40.15
<b>Gástrico</b>	32	23.36
<b>Colon</b>	3	2.19
<b>Íleon</b>	3	2.19
<b>MO</b>	3	2.19
<b>Peritoneal</b>	3	2.19
<b>Cérvix</b>	2	1.46
<b>Duodeno</b>	2	1.46
<b>Glándula parótida</b>	2	1.46
<b>Paravertebral (PB)</b>	2	1.46
<b>Pulmón</b>	2	1.46
<b>Tiroides</b>	2	1.46
<b>Base de lengua</b>	1	0.73
<b>Bazo</b>	1	0.73
<b>Ciego, adrenal</b>	1	0.73
<b>Duodeno, pélvico, renal</b>	1	0.73
<b>Duodeno, riñones</b>	1	0.73
<b>Fémur bilateral</b>	1	0.73
<b>Gástrico, pleural</b>	1	0.73
<b>Gástrico, hepático</b>	1	0.73
<b>Hígado, suprarrenal</b>	1	0.73
<b>Intrarraquídeo dorsal</b>	1	0.73
<b>MO, estómago</b>	1	0.73
<b>MO, pleural</b>	1	0.73
<b>Mamas, bilateral</b>	1	0.73
<b>Mesenterio</b>	1	0.73
<b>Orbitario</b>	1	0.73
<b>Óseo</b>	1	0.73
<b>Óseo iliaco</b>	1	0.73
<b>Óseo D9-D10, pleural</b>	1	0.73
<b>Partes blandas</b>	1	0.73
<b>Partes blandas (muslo)</b>	1	0.73
<b>Peritoneal, pleural, MO</b>	1	0.73

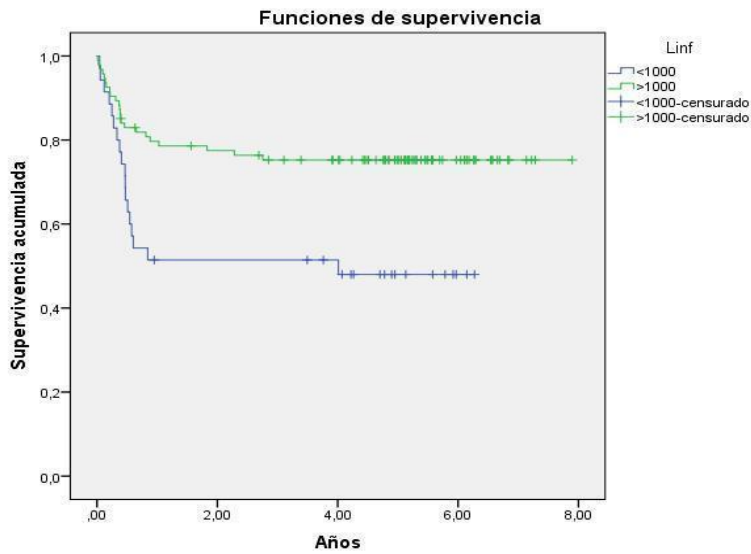
<b>Recto</b>	1	0.73
<b>Tiroides, hígado</b>	1	0.73
<b>Vertebral</b>	1	0.73
<b>Yeyuno</b>	1	0.73



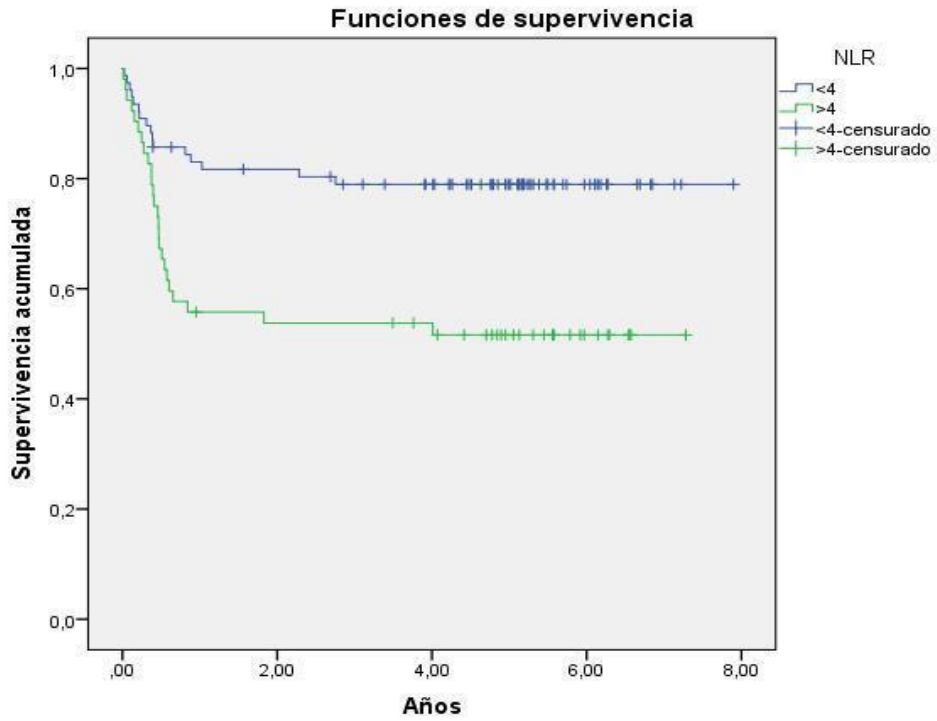
**Figura 1.** Supervivencia global de los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013



**Figura 2.** Supervivencia global de los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 según la clasificación NCCN - IPI Albúmina por grupos de riesgo planteados



**Figura 3.** Supervivencia global de los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 según nivel de conteo absoluto de Linfocitos por grupos de riesgo planteados



**Figura 4.** Supervivencia global de los pacientes con LDCGB del HNERM diagnosticados del 2010-2013 según INL por grupos de riesgo planteados