



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD EN
LINFOMAS Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA
HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2013-2017**

**PRESENTADO POR
STELLA MARIS ARAMBULO LADINES**

**ASESOR
DORIS MEDINA ESCOBAR**

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

**LIMA- PERÚ
2021**



**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 POSGRADO**

**SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD EN
LINFOMAS Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA
HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2013-2017**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR**

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA ONCOLÓGICA

**PRESENTADO POR
STELLA MARIS ARAMBULO LADINES**

**ASESORA
MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR**

**LIMA, PERÚ
2021**

ÍNDICE

	Págs.
PORTADA	
ÍNDICE	
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
1.1 Descripción del problema	2
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	4
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	11
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	12
3.1 Formulación de la hipótesis	12
3.2 Operacionalización de variable	12
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	16
4.1 Tipos y diseño	16
4.2 Diseño muestral	16
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	16
4.4 procesamiento y análisis de datos	16
5.5 Aspectos éticos	17
CRONOGRAMA	18
PRESUPUESTO	19
FUENTES DE INFORMACIÓN	20
ANEXOS	25
1. Matriz de consistencia	25
2. Instrumento de recolección de datos	26

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El cáncer es catalogado dentro de las enfermedades no transmisibles como una amenaza a nivel mundial, porque constituye un problema global que, lamentablemente, carece de una solución, es una de las principales causas de muerte y discapacidad en los países de tercer mundo como en el nuestro y la falta de planes nacionales de control de cáncer, se ha traducido en un incremento de la incidencia del mismo ⁽¹⁾.

Las neoplasias hematológicas se producen por el crecimiento descontrolado de tejidos hematopoyéticos y linfoides. Estos trastornos biológicos y clínicamente heterogéneos son aproximadamente el 6,5% de todos los cánceres en el mundo y el 9,0% en los Estados Unidos y Europa ^(2,3). Según la clasificación de las neoplasias hematológicas el linfoma no hodgkin son las patologías más frecuentes y de ellas la histología de células B grande representa casi la mitad de estas, su incidencia bruta en Europa es 3,8 por cada 100 000 habitantes al año ⁽⁴⁾.

En la actualidad, la epidemiología de las neoplasias hematológicas en América Latina no es muy precisa, Concord que es un programa multinacional que estima la supervivencia del cáncer en 1,9 millones de personas en 31 países de los 5 continentes, evidenció que solo 2 países participantes estaban ubicados en América Latina ⁽⁵⁾. Además, según la OMS, solo el 8% de la población latinoamericana está cubierta por registros de cáncer ⁽⁶⁾. Acotar que según los reportes de Globocan para el 2020 se presentaron 39 886 casos nuevos de linfoma no hodgkin en América Latina y el Caribe ⁽⁷⁾.

En el Perú, se diagnostican unos dos mil nuevos casos anuales de neoplasias hematológicas y se pronostica un crecimiento del 4% de estas patologías ⁽⁸⁾. Mientras tanto en Lima, los linfomas estuvieron entre las formas de presentación más frecuente con un 4,6% de los casos, con mayor prevalencia para las mujeres observándose la duplicación de los casos para las mismas ⁽⁹⁾.

El 90% de los pacientes diagnosticados con neoplasias hematológicas, se presentan como linfoma no Hodgkin y el 10% como de Hodgkin, las cuales son patologías potencialmente curables y un escaso grupo son de mal pronóstico ⁽¹⁰⁾. Los factores ambientales y de estilo de vida, así como la composición genética del huésped, parecen jugar un papel importante en el desarrollo de estos tumores ⁽¹¹⁻¹³⁾.

La adición de anticuerpos monoclonales a la quimioterapia estándar ha logrado mejoras en las medianas de supervivencia global con un perfil de seguridad adecuado en esta población, además de aportar en la sobrevida de los pacientes, disminuyen la tasa de recurrencia precoz la cual le confiere mal pronóstico a la enfermedad, se ha informado que un 30% de las personas tratadas con anticuerpos monoclonales recaen ⁽¹⁴⁾.

En el hospital María Auxiliadora, no se cuenta con datos sobre recurrencia y sobrevida de estos pacientes para informar las decisiones sobre la atención de los mismos, en los últimos años se han producido cambios en el diagnóstico, estadificación y tratamiento de las neoplasias hematológicas en el mundo entero, las cuales impactan en mejores medianas de supervivencia global, pero en nuestra institución estos datos son desconocidos; por lo tanto, es necesario conocer características epidemiológicas, clínicas y patológicas para precisar las mejores estrategias de tratamiento, además con los datos obtenidos llenar ese vacío de conocimiento para médicos, pacientes y autoridades del hospital para comprender mejor el panorama de estas patologías y cubrir las necesidades insatisfechas en la atención de las mismas.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la supervivencia global y libre de enfermedad en Linfomas y Leucemia Linfática Crónica Hospital María Auxiliadora en el periodo 2013 a 2017?

1.3 Objetivos

General

Estimar la supervivencia global y libre de enfermedad en Linfomas y Leucemia Linfática Crónica Hospital María Auxiliadora en el periodo 2013 a 2017.

Específicos

Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes.

Estimar el tiempo entre la primera consulta y el diagnóstico y tratamiento oncológico.

Describir cuáles son los linfomas con mayores medianas de supervivencia global y libre de enfermedad.

1.4 Justificación

El campo de la patología de los linfomas es desafiante y está en constantes cambios, conocer las características epidemiológicas, clínicas y tener un estimado de las medianas de supervivencia de nuestra población afectada por estos tumores nos permite determinar la forma de presentación más frecuente y sus características de agresividad, debido a que son enfermedades de incidencia creciente en la actualidad y potencialmente curables, es importante determinar si existen algunos factores en la institución que retrase el tratamiento adecuado.

En el Servicio de Oncología Médica del Hospital María Auxiliadora existe una escasez de datos reales de alta calidad de estas neoplasias hematológicas, se desconoce si los recursos disponibles para el diagnóstico y tratamiento sean suficientes en el manejo individualizado de los pacientes acorde a sus características clínicas.

La toma de decisiones y conductas terapéuticas apropiadas influyen en mejores tasas de supervivencia global, los cuales se traducen en mejores índices de calidad de atención de nuestro servicio.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El proyecto es viable, debido a que se cuenta con el apoyo del servicio de estadística de la institución, el cual brindará las historias clínicas para la confección de la base de datos y posterior procesamiento de la información a través de programas como EXCEL y SPSS, además dicho procedimiento estará supervisado por médicos especialistas en investigación que orientarán a una adecuada interpretación de los datos, acotar que el jefe del servicio de oncología médica del hospital ha aprobado la realización de la investigación ya que la data que se obtendrá le parece información valiosa para la base del hospital.

Además, este proyecto es factible económicamente ya que no requiere de una inversión importante de dinero, asimismo existe disponibilidad de tiempo por parte del recurso humano que participará y del apoyo logístico para su efectivización.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2021, Candelaria M, et al., realizan un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, sobre la literatura del LDCBG, cuyo objetivo es revisar el papel de R-CHOP después de dos décadas de ser el estándar de atención. Evidenciándose como resultados que R-CHOP cura aproximadamente el 70% de los pacientes con LDCBG, los regímenes de dosis densas no muestran un beneficio en la respuesta y aumentan la toxicidad. La reducción de la dosis, especialmente en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades, puede ser una opción de tratamiento. Se concluye que la inmunoterapia sigue siendo el estándar de atención actualmente y que la caracterización molecular de los pacientes está evolucionando y puede tener implicancias terapéuticas ⁽¹⁵⁾.

En el 2019, Flinn IW, et al., publicaron los datos actualizados de BRIGHTR, un estudio experimental, tipo ensayo clínico controlado de no inferioridad con población de estudio de Canadá, EE. UU, Brasil, Perú, México, Australia y nueva Zelanda, cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de Bendamustina más Rituximab versus quimioterapia estándar en pacientes con linfoma no Hodgkin indolente o linfoma de células del manto. Las tasas de SLP a los 5 años fueron del 65,5% en el grupo de tratamiento con BR y del 55,8% en el grupo de quimioterapia estándar, la supervivencia sin eventos y la duración de la respuesta también favorecieron el régimen BR sobre quimioterapia estándar. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia general. En conclusión, BR debe considerarse como una opción de tratamiento de primera línea para pacientes con linfoma indolente y de células del manto ⁽¹⁶⁾.

En el 2019, Leonard JP, et al., divulgaron los resultados de AUGMENT, un estudio experimental, tipo ensayo clínico controlado, aleatorizado, multicéntrico de fase III de Lenalidomida más Rituximab versus placebo más Rituximab en pacientes con linfoma folicular o de zona marginal en recaída y / o refractario, realizado en 358 pacientes, cuyo objetivo es demostrar si el agente inmunomodulador lenalidomida

podría aumentar la actividad de rituximab. Los resultados fueron que la supervivencia libre de progresión mejoró para Lenalidomida más Rituximab logrando mediana de 39.4 meses versus placebo más Rituximab 14.1 mes. Concluyendo que Lenalidomida mejora la eficacia de Rituximab en pacientes con linfoma indolente recurrente, con un perfil de seguridad aceptable ⁽¹⁷⁾.

En el 2019, Poeschel V, et al., presentaron los resultados de FLYER, un estudio experimental, tipo ensayo clínico controlado de no inferioridad, fase 3, abierto, internacional, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, realizado en 592 pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin de células B con pronóstico favorable, cuyo objetivo es evaluar si cuatro ciclos de R-CHOP más dos ciclos de Rituximab no son inferiores a seis ciclos de R-CHOP, se demostró que la supervivencia libre de progresión a 3 años de los pacientes que recibieron cuatro ciclos de R-CHOP más dos dosis de Rituximab fue del 96%, un 3% mejor que seis ciclos de R-CHOP. Concluyéndose la no inferioridad del régimen de cuatro ciclos con menores efectos adversos ⁽¹⁸⁾.

En el 2018, Cheson BD, et al., exhibieron los resultados de un análisis actualizado de GADOLIN, un estudio experimental, tipo ensayo clínico, fase 3, aleatorizado, abierto, realizado en 14 países de Europa, Asia, América del Norte y Central. Cuyo objetivo es evaluar una combinación de obinutuzumab y bendamustina en una población de 413 pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin indolente CD20 positivo resistente al Rituximab. Fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento de inducción con obinutuzumab más bendamustina o bendamustina en monoterapia, los pacientes que no progresaron en el grupo de obinutuzumab más bendamustina recibieron mantenimiento con obinutuzumab hasta por 2 años, demostrando que la mediana de SLP en los pacientes por intención a tratar fue de 25,8 meses para (OB) y 14,1 mes para monoterapia, la supervivencia global también se prolongó para (OB). Concluyendo que OB tiene beneficio en SLP y SG en la población por intención a tratar ⁽¹⁹⁾.

En el 2018, Morschhauser F, et al., publicaron un estudio experimental, tipo ensayo clínico controlado, de superioridad, fase 3, internacional, multicéntrico, en 1030 pacientes con linfoma folicular no tratado previamente cuyo objetivo es evaluar la eficacia de Rituximab más Lenalidomida, en comparación con Rituximab más quimioterapia. Se demostró que no hubo diferencias en tasas de respuesta objetiva ni tasas de supervivencia libre de progresión en esta población. Concluyendo que Rituximab más Lenalidomida y Rituximab más quimioterapia tienen eficacia similar con un perfil de seguridad diferente en este tipo de pacientes ⁽²⁰⁾.

En el 2017, Margolles YG, et al., mostraron un estudio observacional, analítico, longitudinal y prospectivo en Santa Clara, Cuba, cuyo objetivo es evaluar la supervivencia global y libre de eventos según el tratamiento recibido en primera línea. Realizado en 102 pacientes diagnosticados de LNH, de los cuales 70 pacientes recibieron esquema CHOP y 50 R. CHOP. Se demostró que la supervivencia global fue de 96.9% para aquellos que recibieron anticuerpo monoclonal y un 77% para los que no lo recibieron, la supervivencia libre de recaída fue mejor para los que recibieron agente monoclonal y la supervivencia global disminuyó en pacientes con mayor riesgo. Concluyéndose que la inmunoterapia tiene mejores resultados que la quimioterapia sola ⁽²¹⁾.

En el 2016, Ribrag V, et al., divulgaron los resultados de un estudio experimental, tipo ensayo clínico, fase 3, aleatorizado, controlado, abierto, en Francia, realizado en 260 pacientes con linfoma de Burkitt VIH negativo no tratado (incluida la leucemia de Burkitt), cuyo objetivo era evaluar Rituximab más quimioterapia versus quimioterapia sola, los resultados fueron que los pacientes del grupo de Rituximab lograron una mejor supervivencia libre de eventos a 3 años, 75% vs los pacientes sin Rituximab, 62%. Concluyéndose que la adición de Rituximab a quimioterapia mejora supervivencia global y libre de evento ⁽²²⁾.

En el 2015, Besson C, et al., presentaron un estudio observacional, analítico, tipo cohorte, cuyo objetivo es analizar las características y la evolución del Linfoma de Hodgkin clásico asociado a VIH diagnosticado en la era moderna del cART. Este estudio fue realizado en una población francesa en la cual se incluyeron a 68 pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin asociado a VIH los cuales se

compararon con una serie de pacientes no infectados por VIH con linfoma de Hodgkin. Se demostró que los pacientes con VIH presentaban características más agresivas, el 76% presentaba estadios avanzados de enfermedad, el 94% fueron tratados con cART después del diagnóstico, las tasas de supervivencia global y la supervivencia libre de progresión a dos años fueron de 94% y 89% respectivamente. Concluyéndose que en la actualidad el uso de terapia cART ha mejorado el pronóstico de estos pacientes y ahora es similar a los pacientes VIH negativos ⁽²³⁾. En el 2014, Salas A, et al., publicaron un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo. Realizado en México, cuyo objetivo es determinar la correspondencia entre el pronóstico determinado mediante índice IPI y la supervivencia obtenida a dos años. Realizado en 49 pacientes diagnosticados y tratados por un año, clasificados por su riesgo según su escala de IPI, encontrándose como resultados que la supervivencia global fue de 90% en pacientes de bajo riesgo, 66.7% en los pacientes de riesgo intermedio bajo, 80% para los pacientes de riesgo intermedio alto y 81% para los pacientes de riesgo alto. El promedio de supervivencia global en todos los grupos de riesgo fue de 77.6%. Concluyéndose que las características clínicas evaluadas en la escala de riesgo de IPI traducen pronóstico de la enfermedad ⁽²⁴⁾.

En el 2018, Beltran B, et al., divulgaron un análisis observacional, descriptivo, retrospectivo en Perú, cuyo objetivo es evaluar la respuesta y beneficios en la supervivencia de la inmunoterapia en pacientes con linfoma de células B grande EBV positivos, se incluyeron 117 pacientes, 33 fueron EBV positivos (17 tratados con RCHOP y 16 con CHOP) y 84 fueron EBV negativos (todos tratados con RCHOP), se demostró que entre los pacientes con LDCBG EBV-positivos, el R-CHOP se asoció con mejores medianas de supervivencia global y mejores tasas de respuesta completa y además se evidencio que no hubo diferencias en la tasa de respuesta completa, ni en la SG entre los pacientes EBV positivo y EBV negativo. Concluyéndose que la inmunoterapia tiene beneficio en pacientes con LDCBG Epstein-Barr positivos ⁽²⁵⁾.

En el 2017, Beltran B, et al., publicaron un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo en Perú, cuyo objetivo era mostrar las características clínicas y la sobrevida de los pacientes con LCGBD tratados con RCHOP. Incluyeron a 80 pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B; en cuanto a características clínicas, se encontró que el 68% tenían más de 60 años, el 52% era de sexo femenino, el 66% tenían ECOG 0/1, el 57% eran estadios tempranos, el 38% tenían compromiso extranodal y el 56% tenían deshidrogenasa láctica elevada. La tasa de respuesta objetiva fue de 85% y la tasa de sobrevida global a 5 años fue del 67% en los pacientes tratados con R-CHOP. Concluyéndose que la población peruana tiene resultados similares que otras poblaciones extranjeras con respecto al tratamiento con inmunoterapia ⁽²⁶⁾.

2.2 Bases teóricas

Concepto de linfomas

Son neoplasias hematológicas que se presentan mayormente en el sistema linfático pero en menor frecuencia también pueden afectar órganos extralinfáticos ⁽²⁷⁾.

Prevalencia de linfomas

Más de un millón de personas son diagnosticadas en el mundo. El LNH es una de la neoplasias en creciente diagnóstico seguida de melanoma y cáncer de pulmón. Los nuevos casos de linfomas incrementan en un 3% por año y a inicios del 2000 ocupa el quinto lugar de muerte por cáncer, alrededor de 60.000 nuevos casos son detectados cada año en Estados Unidos ⁽²⁸⁾, donde constituyen el 5% de todos los tipos de cáncer y la enfermedad de Hodgkin representa solo el 1% de todos los casos de cáncer ⁽²⁸⁾. En España tienen una incidencia media de 3 nuevos casos por cada 100 000 habitantes al año ⁽²⁸⁾.

Formas de presentación típica

Los linfomas agresivos o muy agresivos suelen presentarse con una masa de crecimiento progresivo rápido, síntomas B: fiebre, sudores nocturnos o pérdida de peso y como emergencias oncológicas como el síndrome de lisis tumoral ⁽²⁹⁾. Los indolentes son insidiosos y se presentan con linfadenopatía de crecimiento lento o con aumento y disminución durante meses o años, hepatomegalia, esplenomegalia y / o citopenias ⁽²⁹⁾.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de estas patologías debemos realizar una biopsia por escisión o incisión de un ganglio linfático o biopsias con aguja de múltiples núcleos, para obtener una muestra adecuada y poder realizar la evaluación histológica, inmunológica y biológica molecular ⁽³⁰⁾. Además, se pueden tomar biopsias de otros tejidos como de medula ósea, líquido cerebroespinal, líquido pleural y pericárdico, líquido peritoneal y bazo ⁽³⁰⁾.

Clasificación de linfomas ⁽³¹⁾.

LINFOMA DE CÉLULAS B	LINFOMA DE CÉLULAS T Y NK	LINFOMA DE HODGKIN
<ul style="list-style-type: none">- Leucemia linfocítica crónica / linfoma de linfocitos pequeños.- Linfocitosis monoclonal de células B.- Leucemia prolinfocítica de células B.- Linfoma esplénico de zona marginal.- Leucemia de células pilosas.- Linfoma linfoplasmocítico.- Macroglobulinemia de Waldenström.-Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), IgM.- Enfermedad de cadenas pesadas μ.- Enfermedad de las cadenas pesadas γ.- Enfermedad de las cadenas pesadas α.- Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), Ig G / A.- Mieloma de células plasmáticas.- Plasmocitoma solitario de hueso.- Plasmocitoma extraóseo.- Enfermedades por depósito de inmunoglobulinas monoclonales.	<ul style="list-style-type: none">- Leucemia prolinfocítica de células T.- Leucemia linfocítica granular de células T.- Leucemia agresiva de células NK.- Linfoma sistémico de células T EBV + de la infancia.- Trastorno linfoproliferativo tipo hidros vacciniforme.- Leucemia / linfoma de células T adultas.- Linfoma extraganglionar de células NK / T, tipo nasal.- Linfoma de células T asociado a enteropatía.- Linfoma de células T intestinales epitelio trópico monomórfico.- Linfoma hepatoesplénico de células T.- Linfoma subcutáneo de células T similar a paniculitis.- Micosis fungoide.- Síndrome de Sézary.	<ul style="list-style-type: none">- Linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares.- Linfoma de Hodgkin clásico:<ul style="list-style-type: none">- Con esclerosis nodular.- Rico en linfocitos.- Celularidad mixta.- Con depleción de linfocitos.

LINFOMA DE CÉLULAS B**LINFOMA DE CÉLULAS T Y
NK****LINFOMA DE HODGKIN**

- Linfoma extraganglionar de la zona marginal de tejido linfoide asociado a mucosas. (linfoma MALT)
 - Linfoma ganglionar de la zona marginal.
 - Linfoma folicular.
 - Neoplasia folicular in situ.
 - Linfoma folicular de tipo duodenal.
 - Linfoma folicular de tipo pediátrico.
 - Linfoma cutáneo primario del centro del folículo.
 - Linfoma de células del manto.
 - Neoplasia de células del manto in situ.
 - Linfoma difuso de células B grandes.
 - Tipo de célula B del centro germinal.
 - Tipo de célula B activada.
 - Linfoma de linfocitos B grandes ricos en histiocitos / linfocitos T
 - DLBCL primario del sistema nervioso central (SNC).
 - DLBCL cutáneo primario, tipo pierna EBV + DLBCL, NOS.
 - DLBCL asociado con inflamación crónica.
 - Granulomatosis linfomatoide.
 - Linfoma de células B grandes mediastínico (tímico) primario.
 - Linfoma intravascular de células B grandes.
 - Linfoma de células B grandes ALK.
 - Linfoma plasmablastico.
 - Linfoma de derrame primario.
 - Linfoma de Burkitt.
 - Linfoma de células B de alto grado, con reordenamientos de *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6*.
 - Linfoma de células B de alto grado, NOS.
- Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios de células T CD30 +.
 - Papulosis linfomatoide.
 - Linfoma anaplásico cutáneo primario de células grandes.
 - Linfoma cutáneo primario de células T γ δ .
 - Linfoma periférico de células T.
 - Linfoma angioinmunoblástico de células T.
 - Linfoma anaplásico de células grandes, ALK.
 - Linfoma anaplásico de células grandes, ALK.

LINFOMA DE CÉLULAS B**LINFOMA DE CÉLULAS T Y NK****LINFOMA DE HODGKIN**

- Linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre DLBCL y linfoma de Hodgkin clásico.
-

Índice pronóstico linfomas ⁽³²⁾.

NCCN IPI ⁽³²⁾.

Edad:

>40 o ≤60	1		
>60 o <75	2		
≥75	3		
LDH			Riesgo
>1 o ≤3	1	Bajo	0-1
>3	2	Bajo intermedio	2-3
Ann Arbor estadio III- IV	1	Intermedio alto	4-5
Enfermedad extranodal	1	Alto	≥ 6
Status performance ≥2	1		

Tratamiento específico de linfoma no Hodgkin de células grandes B difusa ⁽³³⁾.

Por tratarse del subtipo histológico más frecuente, es que se hace énfasis en el tratamiento de esta neoplasia.

Para tratar a los pacientes con linfoma no Hodgkin, la evaluación inicial debe incluir el subtipo histológico de enfermedad, la extensión y el estado funcional del paciente ⁽³³⁾.

1. Evaluación de la célula de origen ⁽³³⁾.

- Linfoma no hodgkin de células grandes B difusas centro germinal

Estos pacientes tienen un buen pronóstico después de la terapia preferencial con R-CHOP ⁽³³⁾.

- Linfoma no hodgkin de células grandes B difusas no centro germinal

Tienen tasas de alta recaída y un pronóstico menos favorable después del tratamiento con R-CHOP. Deben ser tratados con esquemas más intensos de quimioterapia ⁽³³⁾.

2. Evaluación del estado de MYC, BCL2 y BCL6 ⁽³³⁾.

Esta información se utiliza para determinar si el linfoma debe clasificarse como:

- Linfoma no hodgkin de células grandes B difusas doble expresor

Translocación *MYC* más reordenamiento genético de *BCL2*, *BCL6* o ambos; Los pacientes con Linfoma no hodgkin de células grandes B difusas doble expresor son candidatos para regímenes de quimioterapia más agresivos (p. Ej., Da-EPOCH-R) debido a las altas tasas de recaída y la escasa supervivencia después del tratamiento con R-CHOP estándar ⁽³³⁾.

- Evaluar la necesidad de profilaxis del SNC ⁽³³⁾.

Los pacientes con Linfoma no hodgkin de células grandes B difusas tienen riesgo de recaída del sistema nervioso central de aproximadamente el 5% y la decisión de administrar profilaxis del SNC debe ser individualizada ⁽³³⁾.

Población con alto riesgo de recurrencia al sistema nervioso central:

- Elevación de lactato deshidrogenasa sérica (LDH) y afectación mayor de 1 sitio extranodal ⁽³³⁾.
- Cuatro o más de los siguientes factores de riesgo: LDH sérica elevada, albúmina sérica <35 g / L, > 60 años de edad, afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales y afectación de > 1 sitio extranodal ⁽³³⁾.
- Compromiso linfóide de ciertos órganos (p. Ej., Testículos) ⁽³³⁾.
- Compromiso concurrente de médula ósea ⁽³³⁾.

Tratamiento inicial ⁽³³⁾.

1. Anti-CD20

Todos los pacientes que son CD20 (+) por inmunohistoquímica debe incluir dentro de su tratamiento Rituximab un anticuerpo monoclonal anti-CD20) ⁽³³⁾.

Rituximab puede mejorar la sobrevida en un porcentaje de pacientes que resulta en tasas de supervivencia de aproximadamente 70, 60 y 45 % a los 3, 5 y 10 años después del diagnóstico ⁽³³⁾. El beneficio de supervivencia de incluir anticuerpos monoclonales con quimioterapia se ha observado en adultos de todas las edades ⁽³³⁾.

Tres grandes ensayos aleatorios, que incluyeron aproximadamente 2000 pacientes mayores de 65 años con LNH de células grandes B difusas en estadio avanzado, informaron una supervivencia general significativamente mayor en tres (70 versus 57 por ciento para CHOP solo), cinco (58 versus 45 por ciento) y diez (44 versus 28 por ciento) años. No hubo diferencias en las tasas de efectos secundarios graves o graves después de CHOP con o sin agente monoclonal ⁽³³⁾.

La dosis de Rituximab es de 375 mg / m², el día uno de cada ciclo de quimioterapia. Los principales efectos adversos incluyen reacciones a la infusión, infecciones relacionadas con la inmunosupresión, reactivación de la hepatitis B en pacientes que son positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o anticuerpos contra el antígeno de la hepatitis B y en raras ocasiones, leucoencefalopatía multifocal progresiva causada por la reactivación de la infección por el virus John Cunningham o virus JC ⁽³³⁾.

R-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona más Rituximab) ha sido el régimen preferencial utilizado para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con linfoma de células B grandes. Ya que la comparación con otros regímenes no ofreció ningún beneficio en tasa de supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global y se asociaron con una mayor toxicidad ⁽³³⁾.

2. Según subtipo molecular

Estudios posteriores han evaluado la eficacia de R-CHOP en diferentes subtipos genéticos y moleculares de Linfoma no hodgkin de células grandes B difusas e indican que su eficacia difiere entre ambas poblaciones ⁽³³⁾.

Un estudio de 344 pacientes con LNH de células grandes B difusas de debut (51% con enfermedad en avanzada) tratados con intención curativa con R-CHOP reportó los siguientes resultados estimados a los cinco años según el subtipo molecular ⁽³³⁾.

- **Linfoma no hodgkin de células grandes B difusas centro germinal**

Supervivencia libre de progresión 73%; supervivencia específica de la enfermedad 82%; supervivencia global 78% ⁽³³⁾.

- **Linfoma no hodgkin de células grandes B difusas no centro germinal**

Supervivencia libre de progresión 48%; supervivencia específica de la enfermedad 61%; supervivencia global 56% ⁽³³⁾.

- **Linfoma no hodgkin de células grandes B difusas doble expresor (expresión MYC y expresión BCL2 por inmunohistoquímica)**

Supervivencia libre de progresión 48%; supervivencia específica de la enfermedad 58%; supervivencia global 54% ⁽³³⁾.

Estos resultados demuestran claramente que Linfoma no hodgkin de células grandes B difusas no centro germinal y el de células grandes B difusas doble expresor están asociados con resultados menos favorables después de R-CHOP. Otros estudios han mostrado resultados aún peores para pacientes con LNH de células grandes B difusas doble expresor ⁽³³⁾.

Si bien aún hay margen de mejora, R-CHOP sigue siendo una terapia eficaz para pacientes con LNH de células grandes B difusas centro germinal. En contraste, aquellos con Linfoma no hodgkin de células grandes B difusas no centro germinal y el de células grandes B difusas doble expresor tienen tasas de recaída altas y una supervivencia reducida después del tratamiento con R-CHOP ⁽³³⁾.

Régimen de quimioterapia

Linfoma no hodgkin de células grandes B difusas centro germinal

Se sugiere seis ciclos de R-CHOP-21 (ciclofosfamida, doxorubicina, vincistina, Rituximab) cada 21 días, con este enfoque, las tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global a los cinco años son del 70 y 75 por ciento, respectivamente ⁽³³⁾.

En comparación con R-CHOP-21, no se ha demostrado que ningún régimen alternativo logre resultados superiores, algunos de los regímenes alternativos fueron más tóxicos ⁽³³⁾. Los estudios informativos incluyen:

- **da-EPOCH-R versus R-CHOP:** un ensayo multicéntrico no informó diferencias en la tasa de respuesta objetiva o supervivencia libre de progresión y supervivencia global a los dos años entre 491 pacientes radomizados a da-EPOCH-R versus R-CHOP. Las toxicidades grado ≥ 3 fueron más comunes con da-EPOCH-R ⁽³³⁾.
- **R-CHOP-14 versus R-CHOP-21:** un estudio de 1080 pacientes con Linfoma no hodgkin de células grandes B difusas de reciente diagnostico radomizados a ocho ciclos de R-CHOP-21 versus seis ciclos de R-CHOP-14 seguido de dos dosis adicionales de Rituximab. No hubo diferencias significativas en la supervivencia entre los dos grupos de tratamiento ⁽³³⁾.
- **Linfoma no hodgkin de células grandes B difusas no centro germinal**

El régimen más intensivo de R-ACVBP, (rituxmab doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisona, seguido de consolidación con metrotexate y leucovorin), es una alternativa aceptable en entornos donde está disponible vindesina ⁽³³⁾.

- Linfoma no hodgkin de células grandes B difusas doble expresor o doble Hit

Para el linfoma no hodgkin de células grandes B difusas doble expresor el esquema R-CHOP es el tratamiento preferencial, dado que no hay ensayos en este contexto que hayan comparado directamente el R-CHOP con regímenes más intensivos ⁽³³⁾.

Para el de células grandes B difusas doble hit los regímenes más intensivos proporcionan resultados mejores cuando se compara con R-CHOP. Por lo general tratamos con seis u ocho ciclos de dosis ajustada (da) -EPOCH-R con el objetivo de administrar dos ciclos más allá del logro de una remisión completa ⁽³³⁾.

Número de ciclos de tratamiento

Se recomienda seis ciclos de R-CHOP-21 en lugar de ocho. Esta preferencia se basa en un deseo de evitar una toxicidad innecesaria y una aceptación de los resultados favorables observados después de seis ciclos de R-CHOP-21 en el ensayo MiNT. El ensayo RICOVER-60 comparó seis y ocho ciclos de CHOP-14, cada uno con y sin la adición de Rituximab en 1222 pacientes de 61 a 80 años con linfoma no Hodgkin agresivo. La supervivencia a los tres años fue la misma para los que recibieron seis versus ocho ciclos de R-CHOP-14 ⁽³³⁾.

Papel para el trasplante

La quimioterapia de dosis alta seguida de trasplante autólogo de células hematopoyéticas no se usa actualmente en el tratamiento inicial de linfoma no hodgkin de células grandes B difusas. Esto se debe principalmente a que el trasplante autólogo de células hematopoyéticas se relaciona con una morbilidad significativa y la supervivencia es la misma en pacientes que reciben quimioterapia con o sin trasplante autólogo de células hematopoyéticas ⁽³³⁾.

Complicaciones ⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Principales complicaciones del tratamiento ⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Fatiga
Segundas neoplasias
Afecciones cardiovasculares
Infertilidad y disfunción endocrina
Complicaciones neurológicas y endocrinas

Vigilancia postratamiento ⁽³⁷⁾.

Monitoreo de recaídas ⁽³⁷⁾.

Después de culminado el tratamiento los pacientes deben seguir un sistema de vigilancia activa para diagnosticar recaídas de enfermedad de forma oportuna, las frecuencias dependerán del subtipo histológico y se realizara por un periodo de 5 años o según criterio clínico del médico tratante, esta vigilancia activa consisten en examen físico, estudios tomográficos y estudios laboratoriales ⁽³⁷⁾.

Seguimiento de complicaciones ⁽³⁷⁾.

Detención del cáncer ⁽³⁷⁾.

	A partir de los 40 años (o si se irradia el tórax, ocho años después de la radiación o los 25 años, lo que sea posterior)
cáncer de mama	<ul style="list-style-type: none">- Mamografía de detección anual- Considerar la RMN de mama anual, además de la mamografía para las mujeres que recibieron radiación en el pecho entre las edades de 10 y 35 años.- Considerar la derivación a una clínica de mamas de alto riesgo para discutir la quimioprevención.
cáncer de pulmón	Dejar de fumar
cáncer de piel	Examen cutáneo completo anual Practica de seguridad solar

Salud cardiovascular ⁽³⁷⁾.

Enfermedad cardíaca

- Remisión a un cardiólogo para una evaluación inicial después de tratamiento.
- Ecocardiograma en reposo y de estrés (la frecuencia depende de los hallazgos basales y de la existencia de otros factores de riesgo cardíacos).
- Deben minimizarse los factores de riesgo tradicionales (tabaquismo, obesidad, hiperlipidemias, hipertensión)

Enfermedad vascular no coronaria

- Examen anual de soplos carotídeos; obtener una ecografía carotídea si hay hallazgos clínicos sospechosos.
- Deben minimizarse los factores de riesgos tradicionales (tabaquismo, obesidad, hiperlipidemias, hipertensión)

Evaluación endocrina ⁽³⁷⁾.

Esterilidad

- Remisión a endocrinólogo reproductivo según sea necesario.

hipotiroidismo

- Examen anual de tiroides y pruebas de función tiroidea (es decir TSH) para los sobrevivientes de LNH cuyo tratamiento incluyó radiación en el cuello y en el mediastino.

Evaluación neurológica y psiquiátrica ⁽³⁷⁾.

- La evaluación anual debe incluir una discusión sobre la salud psiquiátrica, incluida una evaluación de los síntomas de depresión y el trastorno de estrés postraumático.
 - Todos los pacientes con mayor riesgo (antecedentes de irradiación craneal, terapia intracraneal) deben someterse a exámenes de detección de deterioro neurocognitivo.
-

Modificaciones del estilo de vida ⁽³⁷⁾.

En cada control se debe hacer énfasis en la importancia de prácticas de estilos de vida saludables para disminuir el riesgo de complicaciones ⁽³⁷⁾.

2.3 Definición de términos básicos

Neoplasias Hematológicas: Neoplasias que afectan a la sangre, la médula ósea y los ganglios linfáticos.

Linfoma no hodgkin: Neoplasias de linfocitos B, linfocitos T y excepcionalmente de histiocitos.

Linfoma hodgkin: La enfermedad de Hodgkin es un linfoma maligno donde la célula neoplásica característica es la célula de Reed-Sternberg.

Diaforesis: Sudoración abundante.

Asintomático: Persona portador de una enfermedad, pero no experimenta síntomas.

Ganglio: Conjunto de células nerviosas y de tejido linfoide.

ECOG: Escala de medida de calidad de vida de un paciente oncológico, cuya esperanza de vida varía en la evolución del tiempo.

Rituximab: Anticuerpo monoclonal quimérico.

Quimioterapia: Técnica de tratamiento para el manejo del cáncer.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

General

La supervivencia global y libre de recaída en los pacientes con Linfomas y Leucemia Linfática Crónica en el hospital María Auxiliadora es significativamente reducida debido a que los pacientes debutan con características agresivas de enfermedad.

3.2 Operacionalización de variable

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIA Y SUS VARIABLES	MEDIO DE VISUALIZACION
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie.	Cualidad	Presencia de genitales femeninos o masculinos	Nominal	Masculino Femenino	DNI
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa	Años	Razón Ordinal	1 a 100 Niño: <1 a 14 Adolescente: 15 a < 18 Adulto: 18 a < 65 Adulto mayor: 65 o más	DNI
Estado Civil	Condición de una persona según circunstancias personales y legislación.	Cualidad	En función de si tiene o no pareja	Nominal	Soltero Casado Viudo Divorciado Conviviente	DNI
Grado de instrucción	Es el grado más elevado de estudios realizados o en curso.	Cualidad	En función hacia el grado académico alcanzado	Ordinal	Analfabeto Primaria Secundaria Superior técnico Superior universitario	Historia Clínica

Nacimiento	El origen de algo o el principio de donde nace o deriva.	Cualidad	Lugar de nacimiento	Nominal	Amazonas, Ancash, Apurímac, Arequipa, Ayacucho, Cajamarca, Cusco, Huancavelica, Huánuco, Ica, Junín, La Libertad, Lambayeque, Lima, Loreto, Madre de Dios, Moquegua, Pasco, Piura, Puno, San Martín, Tacna, Tumbes y Ucayali	DNI
Tiempo de Residencia	Vivienda, casa donde reside	Cuantitativa	Tiempo de permanencia en un determinado lugar	Ordinal	<5 años >5 años	Historia Clínica
Ocupación	Actividad o trabajo.	Cualitativa	Actividad realizada	Nominal	Ama de casa Trabajador dependiente Trabajador independiente Desempleado Otros	Historia Clínica
Acceso a Seguro	Portador de un seguro social	Cualitativa	Se encuentra afiliado a seguro social	Nominal	No asegurado SIS ESSALUD PNP-FA Privados Varios	Historia Clínica
Antecedentes Patológicos	Recopilación de la información sobre la salud de una persona lo cual permite manejar y darle seguimiento a su propia información de salud	Cualitativa	Presencia de enfermedades asociadas	Nominal	Sí No	Historia Clínica
Antecedentes Oncológicos	Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos Cualitativa	Cualitativa	Presencia de enfermedades oncológicas asociada	Nominal	Sí No	Historia Clínica

Anatomía patológica	procedimiento diagnóstico que consiste en la extracción de una muestra total o parcial de tejido para ser examinada al microscopio por un médico anatómopatólogo	cualitativa	Tipo de diagnóstico	Nominal	Linfomas de células B. Linfoma de células TNK. Linfoma de Hodgkin. Leucemia linfática crónica.	Historia Clínica
Clasificación ANN ARBOR	La etapa (estadio) de un cáncer describe cuánto cáncer hay en el cuerpo, y ayuda a determinar qué tan grave es el cáncer	Cualitativa	síntomas presencia de síntomas B o no Estudios de imágenes Estudios tomográficos, PET, biopsia de hueso, aspirado de médula ósea, punción lumbar	Ordinal	I II III IV	Historia Clínica
Síntomas B	Se refiere a síntomas sistémicos de fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso	Cualitativa	Presencia de síntomas asociados	Nominal	Sí No	Historia Clínica
Infiltración medular	Invasión de células neoplásicas a la médula	Cualitativa	Presencia de infiltración medular	Nominal	Sí No	Historia Clínica
Metástasis	Extensión de la enfermedad a otra parte del cuerpo	Cualitativa	Infiltración a otros órganos	Nominal	Sí No	Historia Clínica
Tratamiento	Herramienta utilizada para el restablecimiento o la mejoría de enfermedades o síntomas.	Cualitativa	Quimioterapia Radioterapia	Nominal	Sí No	Historia Clínica
Toxicidad	Capacidad de alguna sustancia química de producir efectos perjudiciales sobre un ser vivo	Cualitativa	Alteraciones orgánicas	Nominal	Sí No	Historia Clínica
Supervivencia libre de enfermedad	Tiempo que un paciente sobrevive sin signos de la enfermedad después del tratamiento.	cualitativa	Tiempo desde que recibió el tratamiento hasta que recae o muere	ordinal	Año Mes Día	Historia Clínica

Supervivencia global	Tiempo que un paciente sobrevive después del tratamiento.	cualitativa	Tiempo desde que recibió el tratamiento hasta que muere	ordinal	Año Mes Día	Historia Clínica
-----------------------------	---	-------------	---	---------	-------------------	---------------------

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Se realiza un estudio según la intervención del investigador, observacional; según el alcance, descriptivo; según el número de mediciones de las variables del estudio, longitudinal; según el momento de recolección de datos, retrospectivo; según el diseño, cualitativo.

1.2 Diseño muestral

Población universo

Todos los pacientes atendidos en el Hospital María Auxiliadora en el periodo 2013 a 2017.

Población de estudio

Pacientes diagnosticados con Linfomas y Leucemia Linfática Crónica Hospital María Auxiliadora en el periodo 2013 a 2017.

Tamaño de la muestra

La atención de pacientes con linfomas y leucemia linfática crónica en el hospital oscila entre 4 pacientes por mes, por lo que contaremos con una muestra de 240 pacientes para este proyecto.

Muestreo o selección de la muestra:

La selección de la muestra se realizará por método no probabilístico a juicio del investigador.

Criterios de selección

Inclusión

Pacientes:

- mayores de 18 años,
- que cuenten con diagnóstico anatomopatológico,
- que no presenten capacidades diferentes.

Exclusión

Pacientes:

- menores de 18 años,
- que no cuenten con diagnóstico anatomopatológico,
- que presenten capacidades diferentes.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se realizará la revisión continua de historias clínicas con apoyo de personal de estadística, se seleccionará a los pacientes que cumplan con criterios de inclusión planteados, se procederá hacer el llenado de la encuesta anexada a este proyecto la cual contiene las principales variables operacionales que nos permitirá obtener una data de calidad, la cual posteriormente será convertida a una base de datos que nos permita su posterior procesamiento.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se recolectará y se procesará la información utilizando el programa EXCEL y SPSS respectivamente. El procesamiento de datos se realizará por software Atlas-ti. Se estimará la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global mediante la curva de Kaplan Meier. Se utilizarán modelos teóricos para explicar holísticamente relaciones con otras variables. Se considerará significativo un valor de $p > 0,05$ y un intervalos de confianza diferente a 1, para la evaluación de la supervivencia.

5.5 Aspectos éticos

Todos los datos obtenidos de las historias clínicas se manejarán de forma confidencial, a todos los pacientes se les informará del estudio, mas no será necesario la firma de consentimiento informado ya que la data obtenida forma parte de la base de datos del hospital, además este proyecto será evaluado por el comité de ética de la facultad de medicina de la universidad San Martín de Porrás.

CRONOGRAMA

Pasos	2018							2019					
	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Relación final del proyecto de investigación	X												
Aprobación del proyecto de investigación		X											
Recolección de datos			X	X	X								
Procesamiento y Análisis de datos						X	X						
Elaboración del informe								X	X				
Correcciones del trabajo de investigación										X	X		
Aprobación del trabajo de investigación												X	
Publicación del artículo científico													X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Soporte especializado	800.00
Empastado de la tesis	300.00
Transcripción	300.00
Impresiones	600.00
Logística	400.00
Refrigerio y movilidad	800.00
Total	3200.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Incidencia mundial, regional y nacional del cáncer, mortalidad, años de vida perdidos, años vividos con discapacidad y años de vida ajustados por discapacidad para 29 grupos de cáncer, 1990 a 2017: un análisis sistemático para el estudio de la carga mundial de enfermedades. *JAMA Oncol.* 2019 diciembre 1;5(12):1749-68.
2. Dighiero G, Hamblin TJ. Leucemia linfocítica crónica. *Lanceta.* 2008; 371: 1017–29.
3. Hossain MS, Iqbal MS, Khan MA, et al. Neoplasias hematológicas diagnosticadas en Bangladesh: un análisis retrospectivo de más de 5000 casos de 10 hospitales especializados. *BMC Cancer.* 2014; 14: 438.
4. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010 Nov 11;116(19):3724-34.
5. Curado MP, de Souza DL. Carga del cáncer en América Latina y el Caribe. *Ann Glob Heal.* 2014; 80: 370–377.
6. Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. CI5: Incidencia de cáncer en cinco continentes. 2014. Lyon, Francia, IARC.
7. Cancer today [Internet]. [citado 24 de abril de 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
8. NP_053-09_LINFOMAS.pdf [Internet]. [citado 26 de abril de 2021]. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/prensa_virtual/NP_053-09_LINFOMAS.pdf.
9. Padilla J, Ulloa V, Venegas D. Características epidemiológicas, clínicas y patológicas de los linfomas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia del año 1998 al 2008. *Acta Médica Peruana.* enero de 2011;28(1):12-8.

10. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther.* 2017 Oct;34(10):2232-2273.
11. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Patrones de incidencia de linfoma por subtipo de la OMS en los Estados Unidos, 1992–2001. *Sangre.* 2006; 107 (1): 265–276.
12. Cerhan JR, Linet MS, Maskarinec G, et al., Ed. Antecedentes médicos, estilo de vida, antecedentes familiares y factores de riesgo ocupacional para los subtipos de linfoma no Hodgkin: análisis combinado del Consorcio Internacional de Epidemiología del Linfoma. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014; (48): 76–86.
13. Chiu BC, Hou N. Epidemiología y etiología del linfoma no Hodgkin. *Cancer Treat Res.* 2015; 165: 1–25.
14. Metzger ML, Mauz-Körholz C. Epidemiology, outcome, targeted agents and immunotherapy in adolescent and young adult non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2019 Jun; 185(6):1142-57.
15. Candelaria M, Dueñas-Gonzalez A. Rituximab in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in diffuse large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2021 Jan 30; 12: 2040620721989579.
16. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol.* 2019 Apr 20;37(12):984-91.
17. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019 May 10;37(14):1188-99.

18. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Dec 21;394(10216):2271-81.
19. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2259-66.
20. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Sep 6;379(10):934-47.
21. Margolles YG, García DD, Azcuaga LT. Supervivencia de los pacientes con Linfoma No Hodgkin Difuso B de Células Grandes. *Acta Médica del Centro*. 3 de julio de 2017;11(3):1-12.
22. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, Leguay T, Casasnovas O, Fornecker LM, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Jun 11;387(10036):2402-11.
23. Besson C, Lancar R, Prevot S, Brice P, Meyohas M-C, Marchou B, et al. High Risk Features Contrast With Favorable Outcomes in HIV-associated Hodgkin Lymphoma in the Modern cART Era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort. *Clin Infect Dis*. 1 de noviembre de 2015;61(9):1469-75.
24. Salas-Delgado A, Hernández-Pliego MA. Supervivencia de pacientes con linfoma difuso de células B grandes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(3):276-81.
25. Beltran BE, Quiñones P, Morales D, Malaga JM, Chavez JC, Sotomayor EM, Castillo JJ. Response and survival benefit with chemoimmunotherapy in Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2018 feb; 36(1):93-7.

26. Brady E Beltrán, Jhony A. De La Cruz-Vargas. Características clínicas y sobrevida de los pacientes con linfoma de células grandes B difuso tratados con R-CHOP. Rev. Fac. Med. Hum. 2017;17(2):28-31.
27. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2017 Jul 15;390(10091):298-310.
28. Linfoma no Hodgkin - Subtipos de LNH [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/linfoma-no-hodgkin/subtipos-de-lnh>.
29. Armitage JO, Weisenburger DD. Nuevo enfoque para clasificar los linfomas no Hodgkin: características clínicas de los principales subtipos histológicos. Proyecto de clasificación de linfomas no Hodgkin. J Clin Oncol 1998; 16: 2780.
30. Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, et al. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. J Clin Oncol. 2017 Jun 20;35(18):2008-2017.
31. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19;127(20):2375-90.
32. b-cell.pdf [Internet]. [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
33. Presentación clínica y evaluación inicial del linfoma no Hodgkin - UpToDate [Internet]. [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-initial-evaluation-of-non-hodgkin-lymphoma?search=non-hodgkin%20lymphoma%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2.
34. Blaes AH, Ma L, Zhang Y, Peterson BA. La calidad de vida parece similar entre los supervivientes de linfoma no Hodgkin indolente y agresivo. Linfoma de Leuk 2011; 52: 2105.

35. Smith SK, Zimmerman S, Williams CS, Zebrack BJ. Estado de salud y calidad de vida de los supervivientes de linfoma no Hodgkin. *Cancer* 2009; 115: 3312.
36. Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, Lybeert M, van de Poll-Franse LV. The impact of treatment, socio-demographic and clinical characteristics on health-related quality of life among Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma survivors: a systematic review. *Ann Hematol.* 2011 Sep;90(9):993-1004.
37. Descripción general de la atención para sobrevivientes adultos de linfoma no Hodgkin - UpToDate [Internet]. [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-care-for-adult-survivors-of-non-hodgkin-lymphoma?search=non-hodgkin%20lymphoma%20treatment&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H715790343.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Titulo	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Supervivencia global y libre de enfermedad en linfomas y leucemia linfática crónica Hospital María Auxiliadora 2013-2017	¿Cuál es la Supervivencia global y libre de enfermedad en linfomas y leucemia linfática crónica Hospital María Auxiliadora 2013-2017?	<p>General Estimar la supervivencia global y libre de enfermedad en Linfomas y Leucemia Linfática Crónica Hospital María Auxiliadora en el periodo 2013 a 2017.</p>	<p>General La supervivencia global y libre de recaída en los pacientes con Linfomas y Leucemia Linfática Crónica en el hospital María Auxiliadora es reducida debido a que los pacientes debutan con características agresivas de enfermedad.</p>	Observacion al Descriptivo transversal retrospectivo cualitativo.	Pacientes diagnosticados con Linfomas y Leucemia Linfática Crónica Hospital María Auxiliadora en el periodo 2013 a 2017. Se recolectará y se procesará la información utilizando el programa EXCEL y SPSS respectivamente. El procesamiento de datos se realizará por software Atlas-ti.	Historia Clínica
		<p>Específicos Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes. Estimar el tiempo entre la primera consulta y el diagnóstico y tratamiento oncológico. Describir cuales son los linfomas con mayores medianas de supervivencia global y libre de enfermedad.</p>				

2. Instrumento de recolección de datos

Historia clínica.

Hoja de recolección de datos.

		Fecha:
Nombres:	Apellidos:	
Edad:	Genero:	
Raza:	Ocupación:	
Estado civil:	Grado de educación:	
Nacimiento:	Tiempo de residencia:	
Acceso a seguro:	Fecha de primera atención oncológica:	
Antecedentes patológicos:	Antecedentes oncológicos:	
Manifestaciones clínicas referidas por el paciente: _____		

Infiltración medular:	Anatomía patológica:	
Estudios tomográficos:	Síntomas B:	
Clasificación Ann Arbor:	Metástasis:	
Tratamiento recibido:	Toxicidades: Grado I Grado II Grado III	
Tiempo de supervivencia libre de enfermedad:	Tiempo de supervivencia global:	