



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

SOBREVIDA GLOBAL Y CARACTERISTICAS CLINICO PATOLOGICAS
DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B
DOBLE O TRIPLE EXPRESOR EN UN HOSPITAL NACIONAL EN LIMA
PERÚ DEL 2016-2020

GLOBAL SURVIVAL AND CLINICAL PATHOLOGICAL
CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH DOUBLE OR TRIPLE
EXPRESSOR DIFFUSE B-CELL LYMPHOMA IN A NATIONAL HOSPITAL
IN LIMA PERU FROM 2016-2020

PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

AUTORA

YAQUELIN GARCIA NAVARRETE

ASESORA

CARMEN CAROLINA TOKUMURA TOKUMURA

LIMA – PERÚ

2021

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
I. Introducción	1
II. Objetivos	4
III. Materiales y Métodos	6
IV. Referencias bibliograficas	14
V. Cronograma	16
VI. Anexos	19

RESUMEN

El linfoma no Hodgkin(LNH) pertenece al tipo de neoplasias linfoproliferativas, las cuales serán categorizadas de acuerdo al tipo de célula afectada (Células B o T) según características inmunofenotípicas, existen muchas clasificaciones disponibles pero existe una en particular que nos permite clasificarlos según su comportamiento clínico, los cuales para ser tipificadas se utiliza la inmunohistoquímica que permite identificar los que tienen doble o triple expresión como es el caso de nuestro país y métodos moleculares como el FISH que determinaran el doble o triple hit el cual no se dispone en nuestro país.

Existe escasa información local sobre LNH, y más aún del linfoma difuso de células grandes B doble y triple expresor, se plantea el estudio de la sobrevida global de estos tipos de linfoma, así como la descripción de las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados, comorbilidades, líneas de tratamiento con quimioterapia, respuesta al tratamiento con la finalidad de proponer mejores estrategias de manejo, abordaje y sugerencia de mejora tecnológica para tipificación de esta patología.

Palabras clave: linfoma difuso, doble expresor, triple expresor.

1. INTRODUCCIÓN

El linfoma no Hodgkin (LNH) pertenece a un amplio espectro de neoplasias linfoproliferativas, las cuales se originan en un ganglio linfático que tienen un amplio espectro clínico que inicialmente serán categorizadas de acuerdo al tipo de célula afectada (Células B o T), luego las características clínicas, así como el estadiaje y el porcentaje de supervivencia global, libre de enfermedad. (1)

En Estados Unidos, anualmente se diagnostican 71000 casos nuevos de LNH, mientras que su incidencia se ha ido duplicando desde 1970 en 1-2% anual, predominantemente en subtipos de alto grado potencialmente curables. (4,5)

En el Perú, esta prevalencia es semejante, siendo el LNH, la décimo primera neoplasia más frecuente diagnosticada el 2020. (3)

La Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (IARC) en su proyecto GLOBOCAN 2018 ubica al LNH dentro de las diez neoplasias más frecuentes en el Perú con una incidencia de 9.9 y una tasa de mortalidad de 3.8 en 100.000 habitantes. Según el Registro de Cáncer en Lima Metropolitana 2000 - 2012 la incidencia es de 10.4 y la tasa de mortalidad de 4.8 en 100.000 habitantes (2).

Rojas Fernández, reportó que en el peru los casos de esta neoplasia se han incrementado año tras año en aproximadamente 4% y se estima que se diagnostican unos 1900 casos cada año, a predominio de los Linfoma No Hodgkin (80-85%) (3).

El LNH tiene mayor incidencia en pacientes adultos mayores y en aquellos de mediana edad va en ascenso, la supervivencia de estos pacientes se ha visto incrementada debido al tratamiento y diagnóstico oportuno. Así, ha jugado un rol

importante determinar el pronóstico del paciente sobretodo con histopatología, secundariamente existen se añaden otros parámetros secundarios, como parámetros clínicos que incluyen la edad, la presencia de enfermedad extraganglionar, el estado funcional y el estadio (I / II versus III / IV). La presencia de doble o triple expresor también se relaciona con el pronóstico, selección de la mejor terapia coadyuvante. (4)

Dentro de la clasificación según la WHO existe una amplia variedad, lo cual lo hacen muy difícil el poder organizarlos para aplicarlos dentro de la práctica clínica diaria, es por eso que se crea la necesidad de poder tener un mejor sistema de abordaje para el manejo (5).

La clasificación de la WHO (revisión 2016) incluyó una nueva categoría de LNH de alto grado con reordenamientos de MYC, BCL2 y BCL6, denominándolos “doble y triple Hit”, los cuales son importantes al momento de diferenciarlos de los linfomas “doble o triple expresores”, los cuales se consideran positivos en la inmunohistoquímica, en ausencia de la detección por métodos como biología molecular o FISH (6). Los LNH “doble o triple expresores” sirven como marcadores de peor pronóstico (7). Es importante recordad que para esta clasificación es indispensable la sobreexpresión de la proteína MYC (por inmunohistoquímica) o la mutación del gen MYC (por FISH) (9)

El riesgo clínico para LNH utiliza el “Índice de pronóstico internacional” (IPI). Se ha demostrado que factores moleculares, los cuales son independientes de esta puntuación clínica, caracterizan mejor a estos tipos de linfomas (11). Sin embargo, los estudios moleculares no son pruebas fácilmente disponibles en la

mayoría de los centros de América Latina. Por tanto, la inmunohistoquímica (IHC) es una técnica relativamente fácil y accesible. (9)

Los nuevos marcadores de pronóstico están afectando de manera significativa y adversa para la curabilidad después de la quimioinmunoterapia estándar sobretodo para los linfomas de células B agresivos, radicando la importancia de realizar la tipificación de estos tipos de cáncer. (10) (12)

En nuestro país, existen escasa información local sobre LNH, de manera general y más aún de Linfoma Difuso de Células Grandes B tipificado como doble o triple expresor, su sobrevida global, características de los pacientes, así como limitación en cuanto exámenes ya que a nivel nacional solo es utilizado para tipificación de LNH la inmunohistoquímica, con este trabajo se pretende tener una mayor acercamiento a las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados, comorbilidades, inicio de quimioterapia, número de líneas de tratamiento y definir criterios de respuesta para abordar otra línea de tratamiento en aquellos pacientes con Linfoma Difuso de Celulas Grandes B doble o triple expresor, con la finalidad de proponer mejores estrategias de manejo, abordaje y sugerencia de mejora tecnológica para tipificación de esta patología en nuestros pacientes

2. OBJETIVOS

PRINCIPAL:

- Determinar cual es la sobrevida global de pacientes con linfoma difuso de células grandes B doble o triple expresor en un hospital nacional de Lima desde el 2010 – 2019
- Determinar cual es la sobrevida libre de enfermedad de pacientes con linfoma difuso de células grandes B doble o triple expresor en un hospital nacional de Lima desde el 2010 - 2019

ESPECÍFICO:

- Identificar cuáles son los esquemas de quimioterapia de primera línea en pacientes con linfoma difuso de células grandes B doble o triple expresor en un hospital nacional de Lima desde el 2010 - 2019
- Determinar el tipo de respuesta a la quimioterapia de primera línea en el tratamiento de pacientes con linfoma difuso de células grandes B doble o triple expresor en un hospital nacional de Lima desde el 2010 - 2019
- Identificar cuáles son los esquemas de quimioterapia de segunda línea en pacientes con linfoma difuso de células grandes B doble o triple expresor en un hospital nacional de Lima desde el 2010- 2019
- Determinar el tipo de respuesta a la quimioterapia de segunda línea en el tratamiento de pacientes con linfoma difuso de células grandes B doble o triple expresor en un hospital nacional de Lima desde el 2010 - 2019

- Enumerar la cantidad de líneas de tratamiento quimioterapéutico en pacientes con linfoma difuso de células grandes B doble o triple expesor en un hospital nacional de Lima desde el 2010 - 2019
- Identificar el estadio clínico de pacientes con linfoma difuso de células grandes B doble o triple expesor en un hospital nacional de Lima desde el 2010 – 2019

3. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño del estudio

Clasificación del estudio: Descriptivo

Tipo de estudio: Observacional

Tipo de análisis: Transversal

b. Población

Todos los pacientes con diagnóstico de Linfoma no hodgkin difuso de células grandes B doble o triple expesor del Hospital Cayetano Heredia

Criterio de Inclusión:

- Pacientes mayores o iguales a 18 años de edad
- Diagnostico de linfoma de células grandes B
- Inmunohistoquímica que tenga BCL2, BCL6 y C-MYC

Criterios de Exclusión:

- Inmunohistoquímica incompleta
- Pacientes que fallecen antes de iniciar tratamiento
- Pacientes no tributarios a tratamiento
- Pacientes que no desearon tratamiento
- Pacientes que no cumplieron con los datos de la ficha.
- Pacientes que no contaban con historia para recolección de datos

c. Muestra

Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B doble o triple expresor que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

d. Definición operacional de variable

	Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Categorías	Valores
dependien	Sobrevida global	Numérica Continua	Tiempo de sobrevida del paciente posterior al diagnóstico patológico	Números reales positivos en meses	Números Reales positivos
	Sobrevida libre de progresión	Numérica continua	Tiempo de sobrevida libre de enfermedad del paciente posterior al diagnóstico patológico	Números reales positivos en meses	Números Reales positivos
Variables dependientes	Sexo	Dicotómica	Sexo del paciente	Masculino	1
				Femenino	2

	Edad	Numérica Discreta	Edad del paciente al momento del diagnóstico patológico	Enteros Positivos	Enteros Positivos
	Comorbilidades	Nominal	Presencia de enfermedad concomitantes	DM2	0
				HTA	1
				VIH	2
				OBESIDAD	3
				OTROS	4
	Primera línea de tratamiento	Nominal	Esquema de quimioterapia	R CHOP	0
				R DAEPOCH	1
				R CHOEP	2
				R MINICHOP	3

				R CVP	4
Segunda línea de tratamiento	Nominal	Esquema de quimioterapia	R GEMOX	0	
			R ICE	1	
			R ESHAP	2	
			R DHAP	3	
Respuesta primera línea	Nominal	Criterios de Lugano luego de la primera línea	Progresión enfermedad	0	
			Enfermedad estable	1	
			Respuesta parcial	2	
			Respuesta completa	3	

	Respuesta Segunda línea	Nominal	Criterios de Lugano luego de la segunda línea	Progresión enfermedad	0
				Enfermedad estable	1
				Respuesta parcial	2
				Respuesta completa	3
Cantidad de líneas de tratamiento	Numérica Discreta	Revisadas en la historia clínica	1	0	
			2	1	
			≥ 3	2	
Estadio Clínico	Numerica	Según Ann Arbor al momento del diagnostico	I	0	
			II	1	

				III	2
				IV	3
Inmunohistoquímica doble o triple expresor	Nominal	Según técnicas desarrolladas en patología al momento del diagnostico	BCL2+CMYC	0	
			BCL6+CMYC	1	
			BCL2+BCL6+ MYC	2	
Sitio primario enfermedad	Nominal	Lugar de inicio de enfermedad al momento del diagnostico	NODAL	0	
			EXTRANODA L	1	

e. Procedimientos para recolección de datos

Se verificará de acuerdo a CIE-10 en la oficina de estadística del Hospital Cayetano Heredia (HCH) con el fin de poder abarcar la mayor cantidad de casos y se revisarán las historias clínicas Físicas y electrónicas de los pacientes que hayan cumplido los criterios de inclusión, y, posteriormente aplicar una ficha de recolección de datos (anexo 1), los cuales, luego de su recolección, serán

procesados empleando una computadora con el paquete estadístico STATA v16, versión para Windows.

Se asignara a cada paciente un numero de ficha para poder asegurar la protección de datos.

f. Aspectos éticos del estudio

Antes de su ejecución el proyecto deberá ser aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Además, deberá contar con la aprobación del Comité de Ética del HCH, quienes brindarán el permiso para solicitar el acceso a las Historias Clínicas físicas. La identificación del paciente permanecerá en el anonimato. La autora niega algún conflicto de interés. El presente estudio es autofinanciado.

g. Plan de análisis de datos

Análisis estadístico:

Las estadísticas descriptivas, se realizarán según lo siguiente:

- Medidas de tendencia central: Media, Mediana
- Medidas de dispersión: Desviación estándar, coeficiente de variación
Intervalos de confianza al 95%, rango, cuartiles
- El tiempo de sobrevida global y sobrevida libre de progresión será descrito a partir de métodos no paramétricos: Kaplan-Meier

La inferencia estadística, se realizará de la siguiente manera:

- Para análisis bivariado: Test Log-rank, Breslow o Tarone-ware de acuerdo con la naturaleza de las variables.
- Se tomará nivel de confianza de 95% y se asumirán valores estadísticamente significativos si valor de $p < 0.05$.
- Se construirá un modelo de riesgos proporcionales de COX para estudiar las variables de impacto en la supervivencia.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shah SC, Kayamba V, Peek RM Jr, Heimburger D. Cancer control in low- and middle-income countries: ¿Is it time to consider screening? *J Glob Oncol.* 2019;5(5):1–8.
2. » La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) incluyó al Perú en “Globocan 2018” Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. Sld.pe. [cited 2021 Jul 26]. Available from: <https://portal.inen.sld.pe/la-agencia-internacional-de-investigacion-en-cancer-incluyo-al-peru-en-globocan-2018/>
3. Rojas Fernández K. ALREDEDOR DE DOS MIL CASOS NUEVOS DE CÁNCER LINFÁTICO APARECEN CADA AÑO EN EL PERÚ [Internet]. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2009 [cited 22 October 2016]. Available from: <http://www.inen.sld.pe/portal/prensa/notas/116-np053-09.html>
4. Peña C, Villegas P, Cabrera ME. Double or triple-expressor lymphomas: prognostic impact of immunohistochemistry in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42(2):192–3.
5. Nogai H, Dörken B, Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin’s lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(14):1803–11.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059–68.

7. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B y col. PET / TC con FDG para la detección de la afectación de la médula ósea en el linfoma difuso de células B grandes: revisión sistemática y metanálisis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 565.
8. Pacientes CH. Rol de la Terapia de Altas Dosis y el Trasplante [Internet]. Edu.pe. [cited 2021 Jul 26]. Available from: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/rev.cient.spom/v10/a7.pdf>
9. Aránguiz N, Vega J. Evolución de un linfoma no Hodgkin “triple expresor” en un paciente trasplantado renal con quimioterapia DA-R-EPOCH. Caso clínico. *Rev méd Chile*. 2019;247–50.
10. Jesionek-Kupnicka D, Braun M, Robak T, Kuncman W, Kordek R. A large single-institution retrospective analysis of aggressive B-cell lymphomas according to the 2016/2017 WHO classification. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(10):1359–65.
11. Peña C, Villegas P, Cabrera ME. Double or triple-expressor lymphomas: prognostic impact of immunohistochemistry in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(2):192–3.
12. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer*. 2018;124(24):4622–32.

5. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2021					
ACTIVIDAD	JUL	SET	OCT	NOV	DIC
Elección del tema	X				
Diagnóstico del problema	X				
Planteamiento del problema	X				
Formulación de objetivos	X				
Justificación	X				
Fundamentación teórica	X				
Diseño de instrumentos de recolección de información	X				
Cronograma y recursos	X				
Aprobación del proyecto de		X			

investigación					
Solicitud de aprobación al Comité de Ética de la UPCH			X		
Solicitud de aprobación al Comité del HCH			X		
Solicitud de Acceso a Historias Clínicas				X	
Recolección de datos				X	
Evaluación y análisis de resultados				X	
Retroalimentación y ajustes finales				X	
Revisión del proyecto final					X

Presentación y difusión de resultados					X

6. ANEXOS

ANEXO N°1 FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS PERSONALES	
NUMERO DE FICHA	
SEXO	Femenino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/>
EDAD	
COMORBILIDADES	<input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> DM2 <input type="checkbox"/> VIH <input type="checkbox"/> OBESIDAD <input type="checkbox"/> OTROS
Estadio clínico al debut Ann Arbor	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV
Sitio de debut de enfermedad	<input type="checkbox"/> Nodal <input type="checkbox"/> Extranodal
Resultado de Inmunohistoquímica	<input type="checkbox"/> C- MYC <input type="checkbox"/> BCL 2 <input type="checkbox"/> BCL 6

¿Aún está vivo?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Presento alguna recaída por la neoplasia?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Si falleció, cuando fue?	
Causa de fallecimiento	<input type="checkbox"/> Por enfermedad relacionada a neoplasia <input type="checkbox"/> Otras causas
Recibio quimioterapia de primera línea?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Cual:
Respuesta a la primera línea (según criterios de lugano por imágenes)	<input type="checkbox"/> Progresión enfermedad <input type="checkbox"/> Enfermedad estable <input type="checkbox"/> Respuesta parcial <input type="checkbox"/> Respuesta completa
Recibió segunda línea de quimioterapia	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Cual:

<p>Respuesta a la segunda línea (según criterios de Iugano por imágenes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Progresión enfermedad <input type="checkbox"/> Enfermedad estable <input type="checkbox"/> Respuesta parcial <input type="checkbox"/> Respuesta completa
<p>¿Cuántas líneas de tratamiento recibió en total?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> > 0 = 3