



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Medicina Humana

**Biomarcadores pronósticos en pacientes con linfoma
difuso de células B grandes atendidos en el Instituto
Nacional de Enfermedades Neoplásicas Lima, Perú
2010-2020**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Any Stefany MENDOZA HUAMANÍ

ASESOR

Dr. José Percy AMADO TINEO

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

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

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Mendoza A. Biomarcadores pronósticos en pacientes con linfoma difuso de células B grandes atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas Lima, Perú 2010-2020 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Medicina Humana; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Any Stefany Mendoza Huamani
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	70030588
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-7905-8322
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	José Percy Amado Tineo
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	16782907
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-3286-4650
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Carlos Edmundo Barrionuevo Cornejo
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10305360
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Edith Maritza Paz Carrillo
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	25638918
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Yuri Anselmo Maita Cruz

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	40441743
Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica.
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Universidad Nacional Mayor de San Marcos País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima Latitud -12.05819215 Longitud -77.0189181894387
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Diciembre 2022 - Mayo 2023
URL de disciplinas OCDE	Oncología http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.21 Patología http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.09



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
FACULTAD DE MEDICINA



ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

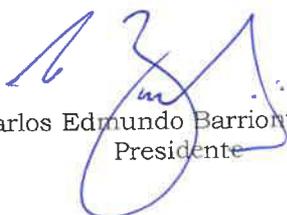


Firmado digitalmente por
FERNANDEZ GIUSTI VDA DE PELLA
Alicia Jesus FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 01.06.2023 15:17:27 -05:00

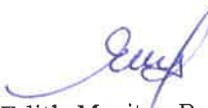
**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN MODALIDAD PRESENCIAL
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANA**

Siendo las 11:00 horas del día veintinueve de mayo del año dos mil veintitrés, en el aula 2A del Pabellón de Aulas de la Facultad de Medicina, se reunió el Jurado integrado por los Doctores: Carlos Edmundo Barrionuevo Cornejo (Presidente), Yuri Anselmo Maita Cruz (Miembro), Edith Maritza Paz Carrillo (Miembro) y José Percy Amado Tineo (Asesor).

Se realizó la exposición de la tesis titulada **“BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS LIMA, PERÚ 2010-2020”**, presentado por doña **Any Stefany Mendoza Huamani**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujana habiendo obtenido el calificativo de..... **BUENO** (**16**). (**DIECISEIS**)


Dr. Carlos Edmundo Barrionuevo Cornejo
Presidente


Dr. Yuri Anselmo Maita Cruz
Miembro


Mg. Edith Maritza Paz Carrillo
Miembro


Dr. José Percy Amado Tineo
Asesor


UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
FACULTAD DE MEDICINA
Escuela Profesional de Medicina Humana

DRA. ANA ESTELA DELGADO VÁSQUEZ
Directora



INFORME DE EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD : N°0046/FM-EPMH/2023

1. FACULTAD	:	Medicina
2. ESCUELA PROFESIONAL	:	Medicina Humana
3. AUTORIDAD ACADÉMICA	:	Director(e) Escuela Profesional de Medicina Humana
4. NOMBRE DE LA AUTORIDAD ACADÉMICA	:	Izaguirre Sotomayor, Manuel Hernan
5. OPERADOR DEL PROGRAMA INFORMÁTICO	:	Amado Tineo José Percy
6. DOCUMENTO EVALUADO	:	Tesis

“BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS LIMA, PERÚ 2010-2020”

7. AUTOR DEL DOCUMENTO	:	Mendoza Huamaní, Any Stefany
8. FECHA DE RECEPCIÓN DEL DOCUMENTO EPMH:	:	16/05/2023
9. FECHA DE APLICACIÓN DEL PROGRAMA	:	17/05/2023
10. SOFTWARE UTILIZADO	:	Turnitin

11. CONFIGURACIÓN DEL PROGRAMA DETECTOR DE SIMILITUDES:

- Excluye texto entrecomillados
- Excluye bibliografía
- Excluye cadenas menores a 15 palabras

12. PORCENTAJE DE SIMILITUDES SEGÚN PROGRAMA DETECTOR DE SIMILITUDES:

5 % (cinco por ciento)

13. FUENTES ORIGINALES DE LAS SIMILITUDES ENCONTRADAS:

Anexo 1

14. OBSERVACIONES	:	Primera evaluación
15. CALIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD	:	Documento CUMPLE con criterios de originalidad.
16. FECHA DEL INFORME	:	17/05/2023

FIRMA DEL EVALUADOR



UNMSM

Firmado digitalmente por IZAGUIRRE
SOTOMAYOR Manuel Hernan FAU
20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 18.05.2023 08:57:45 -05:00

FIRMA DEL DIRECTOR(e)
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

AGRADECIMIENTO:

A mi familia por ser la fortaleza en los momentos más difíciles.

A mi asesor, quien amablemente me guió en todo el proyecto de investigación.

A mi amiga Alexandra por ayudarme en el análisis estadístico.

DEDICATORIA

A mi padre quien me enseñó en todas mis etapas de vida y siempre me apoyó.

A mi poderosa y fuerte madre, quien me forjó y enseñó valores que nunca olvidaré.

A mi hermano Benjamín, por enseñarme el camino de la medicina.

A tía Marcelina, quien me enseñó amar al prójimo, y permitió que inicie esta hermosa carrera.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
1. CAPÍTULO I.....	9
1.1. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	9
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
1.3. OBJETIVOS	10
1.3.1. Objetivo general.....	10
1.3.2. Objetivos específicos:.....	10
1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	11
2. CAPÍTULO II.....	12
2.1. MARCO TEÓRICO	12
2.1.1. Antecedentes.....	12
2.1.2. Bases teóricas	14
2.1.3. Definición de términos.....	17
3. CAPITULO III.....	19
3.1. METODOLOGÍA	19
3.1.1. Diseño de investigación	19
3.1.2. Población.....	19
3.1.3. Muestra.....	19
3.1.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	19
3.1.5. Variables.....	19
3.1.6. Operacionalización de variables	20
3.1.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	21
3.1.8. Procesamiento y análisis de la información.....	22
3.1.9. Aspectos éticos	22
4. CAPITULO IV.....	23
4.1. RESULTADOS	23
4.2. DISCUSIÓN	29
4.3. CONCLUSIÓN	32
4.4. RECOMENDACIONES	32
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
6. ANEXOS	36

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de sexo en pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020.....	23
Tabla 2. Distribución de edad en pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020.....	24
Tabla 3. Distribución de sexo y edad en pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020.....	25
Tabla 4. Relación entre recaída y mortalidad en pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020...	25
Tabla 5. Resultados de inmunohistoquímica en pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020...	26
Tabla 6. Relación de biomarcadores con recaída en pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020.....	27
Tabla 7. Relación de biomarcadores con mortalidad en pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020.....	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Selección de pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020.....	23
Figura 2. Distribución no normal de la edad de los pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020.....	24
Figura 3. Clasificación de LCBGD, según Hans, INEN, 2010-2020.....	26
Figura 4. Clasificación de LCBGD, según Amen et al modificado, INEN, 2010-2020.....	27

RESUMEN

Introducción: El LCBGD (Linfoma de Células B Grandes Difuso) es el tipo de linfoma no hodgkin más frecuente que a pesar de contar con tratamiento de quimioinmunoterapia, aun así, los pacientes tienen recaída. Existen varios factores pronósticos, una de ellas se basa en la expresión genética de células de origen: célula B del centro germinal y célula B del centro no germinal. Los biomarcadores y la clasificación de Hans, ayudan a determinar la población con subtipo centro germinal y no germinal. No existen estudios que asocien biomarcadores de pronóstico con recaída y mortalidad a nivel nacional.

Objetivo: Determinar la frecuencia de los biomarcadores de pronóstico en pacientes con Linfoma de Células B Grandes Difuso atendidos en el INEN Lima, Perú 2010-2020

Métodos: Se desarrolló un estudio observacional descriptivo donde se recolectó una base de datos de historias clínicas virtuales de pacientes diagnosticados con LCBGD en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Se determinó la frecuencia de biomarcadores, recaída, mortalidad, edad y sexo, luego fueron analizados en el programa R studio y finalmente se presentaron los resultados en tablas y gráficos.

Resultados: Se estudiaron a 830 pacientes diagnosticados con LCBGD, el 52.3% fueron mujeres, la edad promedio fue 61 años, el 15.8% tuvieron recaída y el 74.3% fallecieron. Fueron positivos 39.2%, 70.8%, 76.9% y 46.1% para los biomarcadores CD10, BCL2, BCL6 y MUM-1 respectivamente. Los valores positivos de cada biomarcador no se relacionan con recaída ni con mortalidad ($p > 0.05$). Por otro lado, el 56.7% fueron pacientes del subtipo centro germinal y 43.3% pacientes del subtipo no centro germinal. Estos resultados se relacionaron con recaída donde se descubrió que los pacientes con subtipo de centro germinal predominaron sobre el subtipo de centro no germinal (9.3% vs 6.4%). En cuanto a la relación con mortalidad, los pacientes con subtipo no centro germinal tuvieron mayor mortalidad con respecto al subtipo centro germinal (38.2% vs 36.1%). Sin embargo, no se encontró relación entre subtipo de enfermedad con recaída ni mortalidad ($p > 0.05$).

Conclusiones: Los pacientes con LCBGD predomina mujeres y población adulto mayor, donde más de la mitad fallecieron y menos de la quinta parte tuvieron recaída. El biomarcador más frecuente fue BCL6. No se encontró relación entre los biomarcadores evaluados con recaída ni mortalidad. Además, no se encontró relación entre subtipo de enfermedad y recaída como tampoco con mortalidad.

Palabras clave: Linfoma de Células B Grandes Difuso, biomarcadores, pronóstico, recaída, mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: DLBCL (diffuse large b-cell lymphoma) is the most frequent type of non-Hodgkin lymphoma that despite having chemoimmunotherapy treatment, even so, patients have relapse. There are several prognostic factors, one of which is based on the gene expression of cells of origin: germinal center B cell and non-germinal center B cell. Biomarkers and Hans' classification help determine the population with germinal and non-germinal center subtypes. There are no studies that associate prognostic biomarkers with relapse and mortality at the national level.

Objective: To determine the frequency of prognostic biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated at the INEN Lima, Peru 2010-2020.

Methods: A descriptive observational study was developed where a database of virtual clinical histories of patients diagnosed with DLBCL at the National Institute of Neoplastic Diseases was collected. The frequency of biomarkers, relapse, mortality, age and sex were determined, then they were analyzed in the R study program and finally the results were presented in tables and graphs.

Results: 830 patients diagnosed with DLBCL were studied, 52.3% were women, the average age was 61 years, 15.8% had relapse and 74.3% died. 39.2%, 70.8%, 76.9% and 46.1% were positive for the biomarkers CD10, BCL2, BCL6 and MUM-1 respectively. The positive values of each biomarker are not related to relapse or mortality ($p > 0.05$). On the other hand, 56.7% were patients of the germinal center subtype and 43.3% patients of the non-germinal center subtype. These results were related to relapse where patients with the germinal center subtype were found to predominate over the non-germinal center subtype (9.3% vs 6.4%). Regarding the relationship with mortality, patients with non-germinal center subtype had higher mortality with respect to the germinal center subtype (38.2% vs 36.1%). However, no relationship was found between disease subtype with relapse or mortality ($p > 0.05$).

Conclusions: Patients with DLBCL are predominantly women and the elderly population, where more than half died and less than a fifth had a relapse. The most frequent biomarker was BCL6. No relationship was found between the biomarkers evaluated with relapse or mortality. In addition, no relationship was found between disease subtype and relapse or with mortality.

Keywords: Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse, biomarkers, prognosis, recurrence, mortality

1. CAPÍTULO I

1.1. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

El LCBGD es el tipo de linfoma más frecuente y representa el 25 % de todos los casos de linfoma no Hodgkin (LNH). (9) La primera línea de tratamiento es el R CHOP, que consiste en rituximab más ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona. El rituximab es un tipo de anticuerpo monoclonal anti-CD20. (1) Aproximadamente el 40% de los pacientes con LCBGD tienen recaída después de recibir quimioinmunoterapia de primera línea. (2)

La recaída en LCBGD puede ser temprana o tardía. Anteriormente, se mencionaba que la recaída temprana era la más frecuente (15%) y ocurría a partir del año siendo más frecuente después de 2 o 3 años de recibir tratamiento, sin embargo, los pacientes que tienen recaída después del año de recibir tratamiento tienen un pésimo pronóstico. Además, se decía que la recaída tardía era muy rara y generalmente ocurría después de los 5 años de recibir tratamiento. (3,4) En los últimos estudios, mencionan que no hay consenso sobre la definición de recaída tardía en la enfermedad linfoproliferativa, considerando punto de corte para la recaída desde los 24 meses hasta los 5 años después del inicio del tratamiento o el logro de la respuesta completa. (29) Por otro lado, otro estudio elaborado por Suzuki et al. definen la recaída tardía como la primera recaída de cualquier linfoma de células B (incluido el linfoma de células B indolente) que ocurre más de 5 años después del diagnóstico inicial. (30)

Actualmente existen dos modalidades curativas de LCBGD recidivante: El trasplante de células madre y la terapia de células T con el receptor de antígeno quimérico (CAR). Aun así, solo entre el 30 y el 40 % de los pacientes logran remisiones duraderas. En cuanto al pronóstico depende de varios factores tales como el subtipo y presencia de anomalías moleculares. Existen dos subtipos según la expresión genética de células de origen: célula B del centro germinal (GCB) y célula B del centro no germinal (no GCB). Este último tiene peor pronóstico. Por otro lado, existen dos subconjuntos según anomalías moleculares: translocación de MYC y linfoma de doble o triple golpe (DHL/THL), este consiste en el reordenamiento de los genes MYC y BCL2 y/o BCL6 por FISH lo cual tiene peor pronóstico. (5)

El IPI (Índice Pronóstico Internacional) es una herramienta que ayuda a valorar el pronóstico del paciente basado en variables clínicas y laboratoriales tales como edad, lactato deshidrogenasa (LDH), número de sitios extraganglionares, estadio de Ann Arbor y el ECOG (estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este). Esta herramienta clasifica en cuatro categorías: bajo, bajo intermedio, alto intermedio y alto, donde la asignación al subgrupo de alto riesgo se asoció con una supervivencia general (SG) a 5 años del 26 %. Sin embargo, esta herramienta se desarrolló hace 20 años y se basó en un grupo de pacientes con LCBGD que recibieron un esquema de quimioterapia similar a CHOP. En la actualidad, la adición de rituximab ha mejorado la supervivencia en todos los grupos de riesgo. Por tal motivo, la capacidad de la herramienta IPI para discriminar entre los distintos grupos de riesgo ha disminuido considerablemente. Un estudio por Zhou et al. evaluaron un nuevo parámetro de IPI

en 1650 paciente con LCBGD en la cual se concluyó que NCCN-IPI (IPI mejorado) es una herramienta de pronóstico sólida para la era del rituximab que discrimina mejor a los pacientes con LCBGD de bajo y alto riesgo en comparación con el IPI porque se centra en tres parámetros: edad, LDH, y la identificación del compromiso de la enfermedad en sitios extraganglionares específicos. (6)

En la mayoría de los casos existe una forma de presentación llamada “de novo”, que pueden resultar de la transformación o progresión de una enfermedad linfoproliferativa ya sea de linfoma folicular, leucemia linfoide crónica, linfoma de Hodgkin o linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa-MALT. (7)

No hay suficiente información nacional sobre biomarcadores como factores pronósticos adversos para pacientes con LCBGD. Sería interesante describir los biomarcadores de pronóstico en pacientes con LCBGD en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima Perú.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de los biomarcadores pronóstico en pacientes con linfoma difuso de células grandes B atendidos en el INEN, Lima-Perú 2010-2020?

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. Objetivo general

Determinar la frecuencia de los biomarcadores de pronóstico en pacientes con LCBGD atendidos en el INEN Lima, Perú 2010-2020

1.3.2. Objetivos específicos:

-Describir las características demográficas de los pacientes con LCBGD en el INEN Lima, Perú 2010-2020.

-Determinar la frecuencia de recaída en pacientes con LCBGD en el INEN Lima, Perú 2010-2020.

-Determinar la frecuencia de mortalidad en pacientes con LCBGD en el INEN Lima, Perú 2010-2020.

1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Actualmente el 40% de los pacientes con LCBGD tienen recaída después de recibir quimioinmunoterapia de primera línea donde solo el 30 y 40 % de los pacientes logran remisiones duraderas. La recaída temprana es más frecuente que la recaída tardía, y tiene peor pronóstico.

En la práctica clínica se cuenta con NCCN-IP, una herramienta para predecir el pronóstico en la era de rituximab. Además, existe otro índice que mide el pronóstico para LCBGD recidivante/refractario. Sin embargo, existe escasez de información nacional sobre biomarcadores como factores pronósticos adversos para pacientes con LCBGD. Este estudio sería un aporte de gran impacto en el sistema de salud peruano porque sería base para otros estudios analíticos que ayuden identificar oportunamente a pacientes con mal pronóstico y cambiar a un tratamiento adecuado según el estado del paciente.

2. CAPÍTULO II

2.1. MARCO TEÓRICO

2.1.1. Antecedentes

Actualmente no existen estudios nacionales sobre biomarcadores pronósticos en linfoma difuso de células grandes b. Solo existen 7 estudios internacionales descriptivos.

En un análisis retrospectivo elaborado por Suzuki et al, realizado en el National Cancer Center Hospital (NCCH), se estudió a 451 pacientes con LCBGD diagnosticados entre 2003 y 2015 donde 69 pacientes se diagnosticaron con LCBGD refractario primario, dentro de los cuales fueron clasificados como respondedores parciales (respuesta parcial al final del tratamiento o respuesta completa al final del tratamiento con recaída a los 6 meses posterior de recibir última dosis de R-CHOP) y progresores primarios (progresión de la enfermedad durante el tratamiento con R-CHOP o ninguna respuesta al terminar el tratamiento). Este estudio excluyó a pacientes con histología de linfoma de células B de bajo grado transformado, de morfología de alto grado y linfoma primario de células grandes del mediastino o enfermedad del SNC en el diagnóstico inicial. Se evaluó supervivencia libre de progresión y supervivencia global utilizando el método de Kaplan-Meier, y las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de rango logarítmico. En este estudio se utilizaron varios marcadores para analizar las características clínico-patológicas de los pacientes con LCBGD refractario primario. Se realizó análisis de inmunohistoquímica y de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) para determinar el subtipo de COO según el algoritmo de Hans, así como la expresión de MYC y BCL2. También se evaluaron otros factores, como el índice pronóstico internacional (IPI), la expresión de LDH y el estado de la enfermedad refractaria primaria. Los resultados tuvieron un mal pronóstico (SLP de 26 % y SG a los 3 años de 34 %). El estudio encontró que los pacientes con LCBGD refractario primario que no eran elegibles para quimioterapia de alta dosis y trasplante autólogo de células madre (ASCT) tenían malos resultados. El estudio también identificó el linfoma de doble expresión como un factor pronóstico independiente pobre en pacientes tratados con HDC-ASCT. Los autores sugieren que se necesita un mayor desarrollo del tratamiento para mejorar los resultados de estos pacientes. (10)

En un estudio descriptivo por Pileri et al. Se discuten varios estudios y hallazgos relacionados con la clasificación según la expresión génica, la clasificación según la célula de origen, la expresión dual de MYC/BCL2, los marcadores de células estromales y las mutaciones somáticas. También discuten sobre la heterogeneidad del LCBGD, el potencial de las biopsias líquidas y los biomarcadores tumorales seriales para mejorar la predicción personalizada del resultado. Se concluye la importancia de clasificar con precisión los subtipos de LCBGD e identificar marcadores pronósticos para mejorar los resultados del paciente. En cuanto a los marcadores pronósticos relacionados con el microambiente tumoral, el artículo menciona los marcadores de células estromales, como SPARC, y la presencia de linfocitos

infiltrantes del tumor, como los linfocitos T CD4 +. También se discuten los resultados de un estudio que identificó dos firmas génicas relacionadas con el microambiente tumoral, denominadas "Stromal-1" y "Stromal-2", que se correlacionaron con subgrupos de pacientes con buen y mal pronóstico, respectivamente. Por otro lado, se menciona un panel de 45 genes relacionados con las células del microambiente tumoral, como las células miofibroblásticas, las células dendríticas y los linfocitos T CD4+, que se correlacionaron con mejores resultados y predijeron la tasa de supervivencia global y libre de progresión de los pacientes. Este panel de genes se validó digitalmente en muestras de tejido fijado en formalina y se demostró que tenía un alto rendimiento pronóstico independiente del subtipo molecular del LCBGD. (11)

En una revisión sistemática realizada por Santillán et al identificaron mutaciones somáticas que podrían servir como biomarcadores de pronóstico o como mutaciones diana terapéuticas en LCBGD. En cuanto a su papel como marcadores pronósticos, las mutaciones en CD58 y TP53 parecen ser los predictores de malos resultados. Es por eso que el análisis mutacional podría ayudar a guiar una opción de tratamiento en LCBGD. (12)

En una revisión por Crombie et al menciona varios factores pronósticos para el DLBCL, incluyendo el subtipo de célula de origen (germinal center B-cell-like (GCB) o activated B-cell-like (ABC)), la presencia de translocaciones en MYC y BCL-2 o BCL6 (DHL/THL), el índice pronóstico internacional (IPI), la edad del paciente, el estadio de la enfermedad. También se menciona que otros factores, como el sexo y los polimorfismos genéticos que afectan el metabolismo de los medicamentos, pueden tener un impacto en la efectividad del tratamiento. (13)

En una revisión por Wight et al evalúan exhaustivamente las variables pronósticas en LCBGD y se centran en las características biológicas del linfoma, incluida la célula de origen (COO), la expresión de proteínas, los cambios genéticos y el microambiente tumoral. Mencionan que los estudios que informan resultados de nuevos marcadores pronósticos deben garantizar que estos marcadores sean independientemente significativos de los marcadores pronósticos bien establecidos a parte del IPI. (14)

En un estudio descriptivo realizado por Jamil et al se centra en el subtipo de centro germinal dependiente del linfoma difuso de células B grandes. Donde se discuten varios marcadores pronósticos de LCBGD y sus posibles implicaciones terapéuticas, incluyendo el Índice Pronóstico Internacional, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), la COO, el microARN, las aberraciones genéticas, el microambiente tumoral, la mutación p53 y la expresión de BCL2. También se mencionan las opciones de tratamiento, incluyendo inhibidores de proteosomas, agentes inmunomoduladores, inhibidores de la vía del receptor de células B, Brentuximab Vedotin e inhibidores de BCL2. Por otro lado, se discuten las variantes ABC-like y GCB-like de LCBGD y se mencionan los biomarcadores pronósticos como las mutaciones TP53, la expresión de BCL 2, las reordenaciones MYC y la expresión de CD30. También se mencionan los nuevos tratamientos en desarrollo que apuntan a la señalización del receptor de células B, la inhibición de STAT3 y la vía PI3K/AKT. (15)

En un estudio descriptivo por Staton et al analizan la importancia de las alteraciones genómicas tumorales y genéticas del huésped observadas en LCBGD, además de factores clínicos y epidemiológicos, y cómo cada uno puede integrarse en los algoritmos de estratificación del riesgo. Refieren que algunos investigadores están interesados en desarrollar un modelo unificado considerando los efectos de los factores pronósticos bien definidos hasta el momento. (16)

2.1.2. Bases teóricas

Definición y clasificación

En el año 2016, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud menciona que el LCBGD no especificado (NOS) es un tipo de neoplasia de células B maduras que de acuerdo al perfil de expresión genética se sub clasifica en células B del centro germinal (GCB), células B activadas (ABC) y categoría inclasificable. En esta revisión menciona que se requiere la distinción de tipo GCB frente a ABC con el uso de un algoritmo inmunohistoquímico aceptable ya que puede afectar la terapia. Por otro lado, la expresión de MYC y BCL 2 se consideran un nuevo marcador pronóstico para linfoma de doble expresión. (17) El LCBGD, NOS puede ocurrir como enfermedad primaria o a través de transformación histológica de otro linfoma de células B de bajo grado. (23)

Fisiopatología

La patogénesis de LCBGD es compleja y heterogénea, consiste en la inhibición y activación de los genes supresores del tumor y de proto-oncogenes, respectivamente, de manera que se activan una serie de anomalías genéticas como translocación cromosómica, amplificación o mutación génica. Entre los oncogenes se encuentran los genes BCL2 y BCL6. Mientras que los genes supresores tenemos a los genes p53 y MYC. (18)

Clínica

Los pacientes con LCBGD presenta los síntomas "B" en más del 40% de los casos, lo cual consiste en fiebre (temperatura > 38 °C), pérdida de peso (en los últimos 6 meses se estima una pérdida > 10% del peso) y sudoración nocturna asociado a una masa asintomática en sitios linfoides (más frecuente) como tejido extranodal. (20)

Diagnóstico

El diagnóstico es principalmente patológico, se tiene como gold estándar la biopsia por escisión quirúrgica de la masa en estudio (21). En cuanto a las características morfológicas se observan células grandes atípicas que a menudo se asemejan a centroblastos o inmunoblastos. En el consenso de ASCO realizado en Pakistán, recomiendan que si se tiene buenos recursos se debería solicitar CD3, CD20, CD10, BCL6, BCL2, C-MYC, CD30, Ki-67, MUM1 y ciclina D1 para confirmar el diagnóstico, documentar la COO y diferenciar LCBGD de linfomas de doble expresión. (22)

Diagnóstico diferencial

La ASCO recomienda de tener buenos recursos, en todos los casos de LCBGD deben someterse a pruebas de expresión de MYC y pruebas adicionales de reordenamientos de MYC y BCL 2/BCL 6 en caso de expresión de MYC > 40 % y BCL 2 > 50 %. (22)

Estadaje

La determinación de estadaje se hace mediante exploración PET-CT si la condición clínica del paciente lo permite, si no se cuenta con PET-CT se podría optar por Tomografía computarizada. (22) Según la clasificación de Ann Arbor se clasifican en estadio I-IV (23). Según la guía clínica de Oncosalud-AUNA en el periodo 2008 - 2013, los estadios clínicos (EC) más frecuentes fueron el EC I (33.9%) y EC IV (31.3%). (20)

Tratamiento

El tratamiento según la guía del ASCO, depende del estadio temprano o tardío. Si se trata de un estadio temprano, se debe preguntar el tamaño de la masa. En caso de un paciente con etapa limitada, hay que preguntarse de qué tamaño es el tumor. Si el tumor mide menos de 7.5cm, la ASCO recomienda cuatro opciones de tratamiento. El primero es si la enfermedad ocurre en sitios con baja morbilidad de RT (ingule, cuello y axila): tres ciclos de R-CHOP + RT 30 Gy. La segunda es si la IPI = 0, recomienda cuatro ciclos de R-CHOP seguidos de dos ciclos de rituximab si la exploración PET provisional (iPET) documenta una respuesta metabólica completa (puntuación de Deauville 1-3). La tercera es si la IPI > 0 y enfermedad en sitios donde se debe evitar la RT, proporcione seis ciclos de R-CHOP. Por último, recomienda terapia dirigida por PET utilizando tres ciclos de R-CHOP seguidos de evaluación de iPET. Si iPETnegativo (puntuación Deauville 0-3), un R-CHOP adicional sin RT y si iPET-positivo (puntuación Deauville 4), un ciclo adicional de R-CHOP seguido de RT 30 Gy y final del tratamiento (EOT) PET. Para la puntuación de Deauville de 5, se recomienda repetir la biopsia. Por otro lado, si el tamaño del tumor es mayor de 7.5cm recomiendan R-CHOP para seis ciclos. La RT se puede considerar a discreción del médico y del paciente teniendo en cuenta los riesgos y beneficios. Mientras, si se trata de un estadio tardío, R-CHOP para seis ciclos. Se puede considerar la RT para la enfermedad voluminosa inicial según el criterio del médico y del paciente. (22)

Evaluación de respuesta

Según la guía del ESMO, menciona que la evaluación estándar postratamiento es FDG-PET/CT. Por otro lado, existe una reciente clasificación de Lugano que está basada en los criterios visuales de Deauville (escala de 5 puntos) donde se ha propuesto diferentes categorías de respuesta, denominadas "categorías de respuesta metabólica". La respuesta metabólica completa (CMR) se define cuando no existe captación residual o si la captación residual es menor o igual a la actividad hepática (puntuación de Deauville 1-3), con o sin evidencia de masa residual en la parte del examen por TC, y sin lesiones significativas de FDG en la médula ósea. Por el contrario, enfermedad residual (puntuaciones de Deauville 4 y 5) dentro de ella se encuentra tres categorías de respuesta comparando la captación residual con la

captación tumoral en la exploración inicial: respuesta metabólica parcial cuando la captación ha disminuido, no respuesta metabólica o enfermedad estable cuando no ha cambiado y enfermedad metabólica progresiva (PMD) cuando ha aumentado. (21)

Recaída

Según la guía del ESMO más del 30% de LCBGD tienen recaída. La incidencia en la Unión Europea se estima alrededor de 1/100 000/año. (21) Según el ensayo clínico LNH-98.5, la mayoría de las recaídas ocurren dentro de los primeros 2 años tras finalizar la terapia de inducción, con un 83% a los 3 años, y 93% a los 5 años (24) Un estudio determinó que el 30 % y el 35 % de los pacientes con LCBGD desarrollarán una enfermedad progresiva dentro de los 5 años posteriores al inicio de la inmunoterapia de primera línea.(28) Por otro lado, en un estudio se determinó que los 5 años es un hito significativo porque en ese período es donde los pacientes con LCBGD pueden considerarse curados. (16) Si se sospecha de recaída en base a imágenes, el diagnóstico debe confirmarse mediante biopsia antes de iniciar la terapia de segunda línea. Según la guía clínica del ESMO, el tratamiento para pacientes con recaída <65 a 70 años con buen estado funcional y sin cambios importantes de disfunción orgánica, recomienda regímenes de rescate con rituximab y quimioterapia seguida. Los pacientes que respondan, se añade dosis altas de quimioterapia (HDC) y ASCT. Entre los regímenes de rescate tenemos a rituximab, cisplatino, citarabina, dexametasona (R-DHAP) o rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido (R-ICE) que parecen tener resultados similares. Por otro lado, el regimen de rituximab, cisplatino, gemcitabina, dexametasona (R-GDP) tiene eficacia similar, pero es menos tóxico que R-DHAP. Los pacientes que no son adecuados para la terapia de dosis alta pueden ser tratados con el mismo u otros regímenes de rescate que R-GEMOX (rituximab, gemcitabina, oxaliplatino). Se debe realizar una evaluación después de tres a cuatro ciclos del régimen de rescate (antes de la dosis alta tratamiento) y después del final de toda la terapia. Los resultados del PET antes del tratamiento con dosis altas se deben correlacionar con el resultado clínico. (21)

Pronóstico

Índice de pronóstico internacional mejorado (NCCN-IPI)

El IPI ha sido base para determinar el pronóstico en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) agresivo durante los últimos 20 años en pacientes tratados con CHOP. Sin embargo, en un estudio realizado por Zhou et al, plantearon mejorar el IPI en pacientes con LCBGD de novo tratados con R-CHOP en siete instituciones de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) en el año 2016, para refinar aún más la categorización de la edad, la LDH normalizada y la identificación del compromiso de la enfermedad en sitios extraganglionares específicos. Este nuevo IPI consiste en identificar cinco predictores (edad, lactato deshidrogenasa (LDH), sitios de afectación, estadio de Ann Arbor y estado funcional ECOG) donde se asignó un máximo de 8 puntos. Se clasifican en cuatro grupos de riesgo: bajo (0 a 1), intermedio bajo (2 a 3), intermedio alto (4 a 5) y alto (6 a 8). Este estudio concluyó que el NCCN-IPI discrimina mejor los subgrupos de bajo y alto riesgo (supervivencia general a 5 años: 96 % frente a 33 %) que el IPI (SG a 5 años: 90 % frente a 54 %), respectivamente. (6)

Índice de pronóstico internacional en recaída/refractario (R/R-IPI)

El R/R-IPI es un índice de riesgo de pronóstico internacional para LCBGD recidivante/refractario. Este modelo fue desarrollado y posteriormente validado en grandes cohortes independientes de pacientes internacionales y es sencillo de aplicar en la clínica. El R/R LCBGD es un grupo muy heterogéneo de pacientes, y los ensayos clínicos son predominantemente de un solo grupo con criterios de elegibilidad muy variados. Es por eso que el R/R-IPI se enfatiza en la edad y el tiempo entre el uso de tratamiento de primera línea hasta la progresión, estas variables clínicas son simples, pero brindan información pronóstica comparable al IPI en el contexto recién diagnosticado. Además, puede proporcionar información sobre la composición clínica y los resultados esperados de los pacientes en estos estudios para ayudar a la evaluación de comparabilidad entre ensayos. Por lo tanto, el R/R-IPI puede ayudar en la toma de decisión de iniciar el tratamiento oportuno (28)

2.1.3. Definición de términos

Biomarcadores de pronóstico

La heterogeneidad molecular del LCBGD debe comprenderse para determinar los grupos de pacientes con alto riesgo y encontrar un enfoque de tratamiento para ellos. El perfil de expresión genética basada en microarrays de cADN ha identificado 3 tipos de formas del LDCGB: centro germinal B-like (GCB) de buen pronóstico, activado de mal pronóstico (ABC) y 'tipo 3' no clasificable con características diferentes a los otros dos, basado en la expresión de CD10, Bcl-6 y MUM1. (19)

Existe un algoritmo según Hans et al, la cual clasifica en subconjuntos GCB y no GC. Los casos CD10 + se consideraron en el subgrupo GCB. Entre los casos de CD10-, los que fueron Bcl 6+ y MUM1- también se consideraron en el subconjunto GCB. Por otro lado, casos que eran CD10- y Bcl 6- y los que eran CD10- pero positivos tanto para Bcl-6 como para MUM1 se consideraba que estaba en el subconjunto no GC. (27)

En un estudio realizado por Amen et al, propone otro algoritmo con la finalidad de mejorar la clasificación de Hans, consiste en que los casos que fueron positivos para cualquiera de los marcadores del centro germinal CD10 y Bcl-6 se consideraron como un subgrupo GC, independientemente de la expresión de MUM1. Por otro lado, casos que fueron negativos tanto para CD10 como para Bcl-6 se consideraron como un subgrupo no GC. El subgrupo GC fue más subdividido en un subconjunto GC favorable (negativo para tanto Bcl-2 como ciclina D2) y una GC desfavorable subconjunto (positivo para Bcl-2 o ciclina D2). (19)

El CD10 es un marcador de células que se originan a partir de centros germinales linfoides, por lo tanto, ha sido fuertemente asociado con el subtipo similar a GC del LDCGB. (26) Algunos estudios han sugerido que el p53 podría estar activado por el gen BCL6 durante la génesis del linfoma, lo cual le confiere mayor agresividad y peor pronóstico. (18) En un estudio realizado por Amén y at, mencionan que pacientes con LCBGD sin expresión de BCL2 ni Ciclina D2 se ha observado mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG). (19) En la guía práctica clínica

de Oncosalud, mencionan que la expresión del gen MYC se asocia con menores tasas de remisión completa y peor SG. (20)

3.CAPITULO III

3.1. METODOLOGÍA

3.1.1. Diseño de investigación

Se realizará un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

3.1.2. Población

La población estará conformada por 2744 pacientes diagnosticados con LCBGD atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, instituto especializado de nivel III-2 del Ministerio de Salud ubicado en el distrito Surquillo, Lima, Perú durante el periodo 2010-2020.

3.1.3. Muestra

Se realizará un estudio censal de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B atendidos en el INEN Lima, Perú 2010-2020.

3.1.4. Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

Pacientes que fueron diagnosticados con Linfoma difuso de células grandes B atendidos en el INEN Lima, Perú 2010-2020.

Exclusión

- Pacientes que no tuvieron estudio de inmunohistoquímica o de lo contrario tuvieron biomarcadores incompletos.
- Pacientes con histología de linfoma B de bajo grado transformado.
- Pacientes con histología de morfología de alto grado.
- Pacientes con linfoma primario de células grandes del mediastino, SNC o de otro sistema.

3.1.5. Variables

Biomarcadores de pronóstico

Marcadores que se encuentran en los resultados de inmunohistoquímica tales como:

1. CD10: Marcador de LCBGD del subtipo GC. Asociado con t (14,18). Representa el 50% de LCBGD de novo.
2. BCL6: Represor transcripcional que afecta la proliferación celular, diferenciación y respuesta inmunitaria. Marcador de fenotipo GC. Representa el 50% de LCBGD.

3. BCL2: Proteína mitocondrial antiapoptótica, diana corriente abajo de NF-B. Asociado a resistencia a quimioterapia. Representa el 30-50% de LCBGD.

4. MUM-1: Factor transcripcional implicado en la diferenciación de GC a células plasmáticas. Marcador del fenotipo ABC.

Mortalidad

Estado actual del paciente al momento de terminar la base de datos. Se determinará si está vivo o muerto.

Recaída

Frecuencia de pacientes que hayan vuelto a presentar la enfermedad ya sea recaída temprana o tardía, con el tiempo mínimo de 1 año a más de 5 años.

Variabes demográficas

Edad: Número entero de años vividos del paciente al momento del diagnóstico de LCBGD.

Sexo: Género del paciente que lo distingue de varón o de mujer, registrado en el sistema de gestión.

3.1.6. Operacionalización de variables

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Valor final	Fuente
CD10	Cualitativa dicotómica	Nominal	Negativo Positivo	Ficha de recolección de datos
BCL2	Cualitativa dicotómica	Nominal	Negativo Positivo	Ficha de recolección de datos
BCL6	Cualitativa dicotómica	Nominal	Negativo Positivo	Ficha de recolección de datos

MUM-1	Cualitativa dicotómica	Nominal	Negativo Positivo	Ficha de recolección de datos
Recaída	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: Si 1: No	Ficha de recolección de datos
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: vivo 1: muerto	Ficha de recolección de datos
Edad	Cuantitativa discreta	De razón	Años cumplidos	Ficha de recolección de datos
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: Masculino 1: Femenino	Ficha de recolección de datos

3.1.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnica

Se recolectó una base de datos de las historias clínicas virtuales del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas donde se extrajeron información de pacientes diagnosticados con Linfoma difuso de células b grandes.

Instrumento

El instrumento fue una ficha de recolección de datos, donde se colocó todas las variables dicotómicas como edad, sexo, valores de inmunohistoquímica como CD10, BCL2, BCL6, MUM-1, mortalidad y presencia de recaída.

3.1.8. Procesamiento y análisis de la información

Los datos fueron tabulados y codificados en Microsoft Office Excel las cuales posteriormente fueron procesados en el programa Rstudio versión 4.3.0. Los resultados de las variables demográficas, biomarcadores de pronóstico, mortalidad y recaída fueron presentados en tablas y gráficos usando el spss version 25.

3.1.9. Aspectos éticos

No se pudo solicitar consentimiento informado de los pacientes debido a que el estudio fue de carácter retrospectivo. Sin embargo, se solicitó autorización al comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y de la Escuela de Medicina Humana.

4. CAPITULO IV

4.1. RESULTADOS

De 2744 pacientes, fueron excluidos 1 diagnosticado con LCBGD primario cutáneo, del tipo pierna y 28 diagnosticados con LCBGD de alto grado. Quedando como total 2715 pacientes a estudiar. De los cuales se eliminó a 1885 pacientes porque no tenían valores de biomarcadores o lo tenían incompleto. Quedando finalmente 830 pacientes en total. Ver figura 1.

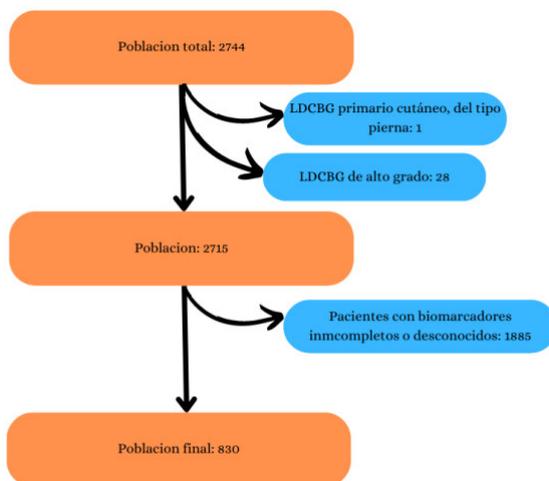


Figura 1. Selección de pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020.

En cuanto a las variables demográficas, de 830 pacientes diagnosticados con LCBGD 434 fueron mujeres y 396 fueron varones. Siendo más frecuente las mujeres, lo cual representan el 52% del total. Ver tabla 1.

Tabla 1. Distribución de sexo en pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	434	52.3
Masculino	396	47.7

Respecto a la variable edad, se dividieron en intervalos de edad para una mejor distribución, donde el intervalo de edad con la mayor cantidad de pacientes fue de 56 a 65 años (25.2%), seguido del intervalo de 66 a 75 años (24.7%). Por otro lado, el intervalo de edad menos frecuente fue de 15 a 25 años. Ver tabla 2.

Tabla 2. Distribución de edad en pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020.

Intervalos de edad	Frecuencia absoluta	Porcentaje
[15,25]	15	1.8
[26,35]	50	6.0
[36,45]	81	9.8
[46,55]	122	14.7
[56,65]	209	25.2
[66,75]	205	24.7
[76,85]	127	15.3
[86,95]	21	2.5
Total	830	100%

Según el método gráfico y la prueba de Kolmogorv-Smirnov ($p=0.76$) se identificó distribución no normal en la variable edad. La media fue de 61 años con desviación estándar 15.5. Ver figura 2.

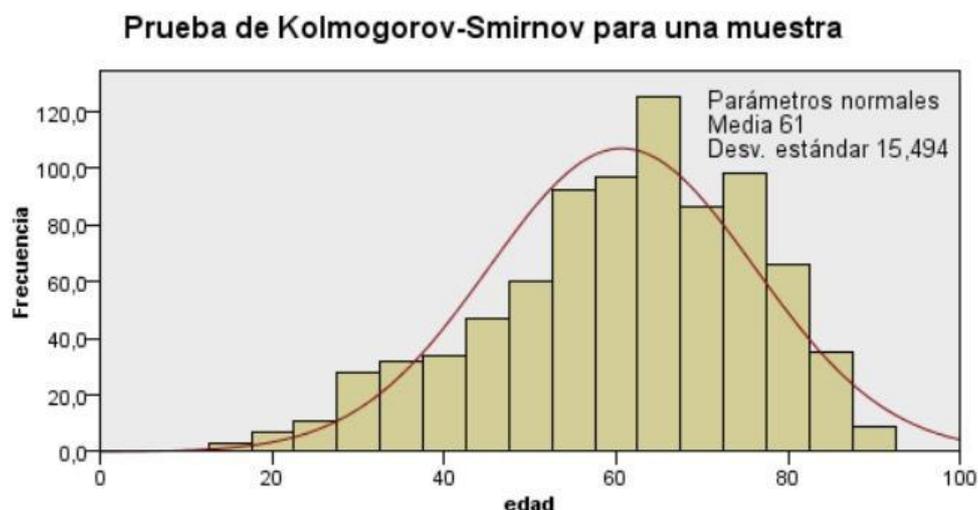


Figura 2. Distribución no normal de la edad de los pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020

En la siguiente tabla, se puede observar el porcentaje de sexo femenino y masculino en cada intervalo de edad. En los dos intervalos de edad más frecuente se observa mayor porcentaje de mujeres frente a varones, 53.6% frente a 46.4% y 61% frente a 39%. Sin embargo, en el intervalo de edad de 36 a 45 años los varones son más frecuentes que las mujeres, 71.6% frente a 28.4%. Ver tabla 3.

Tabla 3. Distribución de sexo y edad en pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020.

Intervalos de edad	Sexo	
	Femenino	Masculino
[15,25]	53.3	46.7
[26,35]	48	52
[36,45]	28.4	71.6
[46,55]	45.9	54.1
[56,65]	53.6	46.4
[66,75]	61	39
[76,85]	57.5	42.5
[86,95]	61.9	38.1

En cuanto a la mortalidad, estaban 523 vivos y 307 muertos al momento de terminar la base de datos. Respecto a la recaída 67 pacientes tuvieron recaída, 762 no tuvieron recaída y 1 fue desconocido. Al relacionar ambas variables, se observa que los pacientes que han tenido recaída el 59.7% fallecieron y el 40.3% estaban vivos. Mientras que los pacientes que no tuvieron recaídas, el 65.1% estaban vivos y el 34.9% fallecieron. Cabe mencionar que hubo un paciente que se desconocía el estado de recaída, pero se conoce que falleció. Ver tabla 4.

Tabla 4. Relación entre recaída y mortalidad en pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020.

Recaída	Mortalidad		
	Fallecido	Vivo	Valor p
No	266 (34.9)	496 (65.1)	<0.001
Si	40 (59.7)	27 (40.3)	<0.001

En esta investigación se estudió a cuatro biomarcadores pronósticos: CD10, BCL 2, BCL 6, MUM-1, los cuales fueron positivos 39.2%, 70.8%, 76.9% y 46.1% respectivamente. El biomarcador positivo más frecuente fue BCL6 representando el 76.9%. Ver tabla 5.

Tabla 5. Resultados de inmunohistoquímica en pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020.

Biomarcadores	Inmunohistoquímica	
	Negativo	Positivo
CD10	505 (60.8)	325 (39.2)
BCL2	242 (29.2)	588 (70.8)
BCL6	191 (23.0)	639 (77.0)
MUM-1	447 (53.9)	383 (46.1)

Según la clasificación de Hans, se determinó que de 830 pacientes diagnosticados con LCBGD, 325 fueron positivos para CD10 (subtipo GC) mientras que 505 fueron negativos para CD10, de los cuales 155 fueron negativos para BCL6 (subtipo no GC) por otro lado 350 fueron positivos para BCL6, los cuales 146 fueron negativos para MUM-1 (subtipo GC) y 204 fueron positivos para MUM-1 (subtipo no GC). Es decir, según la clasificación molecular de Hans del LCBGD, en este estudio se determinó que hay 471 pacientes del subtipo centro germinal mientras que 359 pacientes son del subtipo no centro germinal. Ver figura 3.

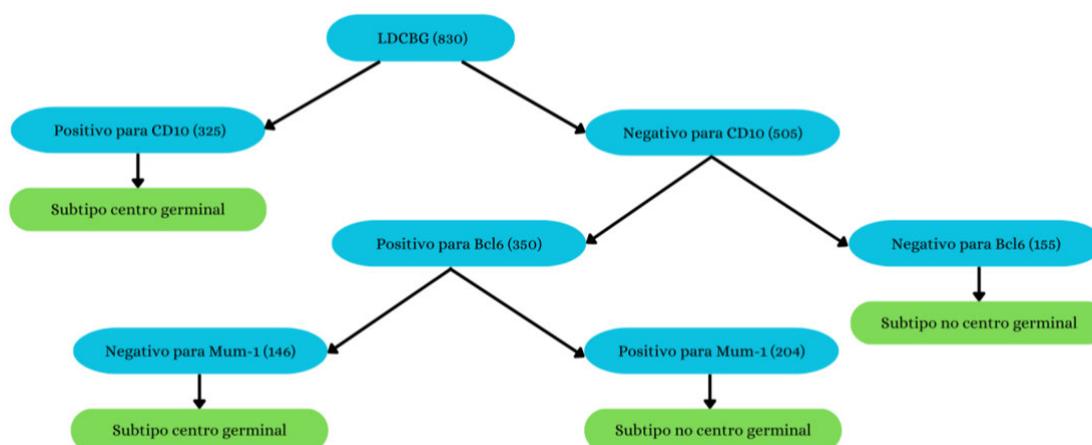


Figura 3. Clasificación de LCBGD, según Hans, INEN, 2010-2020.

Según la clasificación de Amen et al modificado por esta investigación, se determinó que de 830 pacientes diagnosticados con LCBGD, 155 pacientes fueron negativos para CD10 y BCL 6 (subtipo no centro germinal) y 675 fueron positivos para CD10 o BCL 6 de los cuales 200 fueron negativos a BCL 2 mientras que 475 fueron positivos para BCL 2. Según este estudio, se determinó que hay 155 pacientes con el subtipo no GC y 675 pacientes con el subtipo GC

de los cuales 200 son favorables y 475 son no favorables. Es decir, según la clasificación molecular de Amen et al modificado del LCBGD, en este estudio se determinó que hay 155 pacientes del subtipo no centro germinal mientras que 675 pacientes son del subtipo centro germinal, de los cuales 200 son GC favorable y 475 son GC no favorable. Ver figura 4.

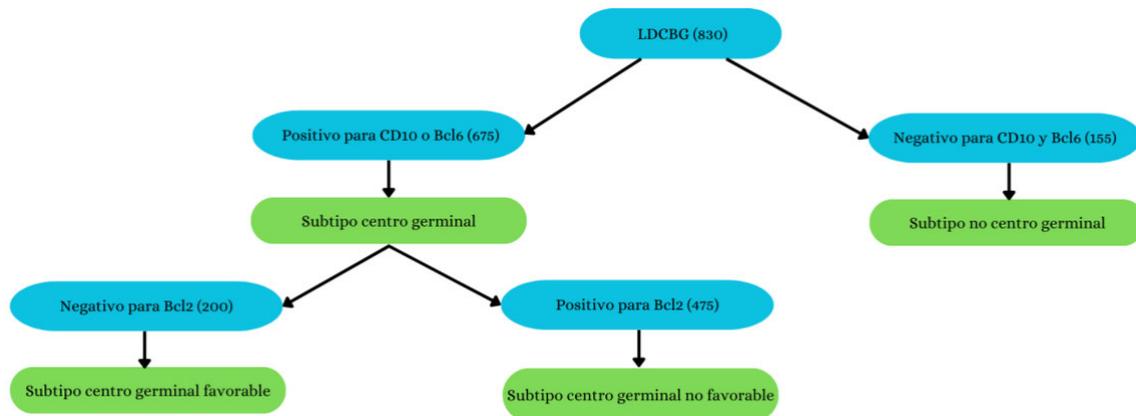


Figura 4. Clasificación de LCBGD, según Amen et al modificado, INEN, 2010-2020.

Los valores positivos de cada biomarcador no se relacionan con la recaída porque no tienen valor significativo ($p > 0.05$). Sobre la edad, los pacientes que tuvieron recaída, la mediana fue 57 años y el 50% central de ellos tenían una edad de 27 años. Respecto al sexo, los pacientes que tuvieron recaída, los varones predominaron sobre mujeres (56.7% vs 43.3%). En cuanto a la relación del subtipo de enfermedad con recaída, los pacientes con subtipo de GC resultaron mayores que los pacientes con subtipo no GC (9.3% vs 6.4%), sin embargo, estas variables no se relacionan ($p > 0.05$). Ver tabla 6.

Tabla 6. Relación de biomarcadores con recaída en pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020.

Factores pronósticos		Recaída		
		No	Sí	Valor p
Biomarcadores	CD10 +	292	33	0.155
	BCL2 +	536	52	0.135
	BCL6 +	584	54	0.656
	MUM-1 +	360	23	0.082
Edad		63	57	21-27

Sexo	Femenino	404	29	0.197
	Masculino	358	38	0.197
Subtipo	Centro germinal	426	44	0.206
	No centro germinal	336	23	0.206

Los valores positivos de los biomarcadores no se relacionan con la mortalidad ($p > 0.05$). Sobre la edad, los pacientes que fallecieron, la mediana fue 64 años y el 50% central de ellos tenían una edad de 21 años. Respecto al sexo, los pacientes que fallecieron, las mujeres predominaron sobre varones (51.5% vs 48.5%). Por otro lado, en relación del subtipo de enfermedad con mortalidad, se pudo observar que los pacientes con subtipo no GC tuvieron mayor mortalidad con respecto al subtipo GC. Sin embargo, no se encontró relación entre el subtipo de enfermedad con mortalidad ($p > 0.05$). Ver tabla 7.

Tabla 7. Relación de biomarcadores con mortalidad en pacientes con LCBGD, INEN, 2010-2020.

Factores pronósticos		Mortalidad		
		Fallecido	Vivo	Valor p
Biomarcadores	CD10 +	117	208	0.636
	BCL2 +	217	371	0.938
	BCL6 +	230	409	0.278
	MUM-1 +	139	244	0.701
Edad		64	62	21-21
Sexo	Femenino	158	276	0.716
	Masculino	149	247	0.716

Subtipo	Centro germinal	170	301	0.541
	No centro germinal	137	222	0.541

4.2. DISCUSIÓN

Los pacientes con LCBGD, el 52.3% fueron mujeres, la edad promedio fue 61 años, el 15.8% tuvieron recaída y el 74.3% fallecieron. El biomarcador BCL6 + fue de 76.9%, siendo el más frecuente que otros biomarcadores. El subtipo centro germinal fue más de la mitad representando el 56.7%. En esta investigación no se encontró relación entre biomarcadores y recaída como mortalidad ($p>0.05$). Además, no se encontró asociación significativa entre subtipo de enfermedad y recaída como tampoco con mortalidad ($p>0.05$).

A nivel nacional, no existen estudios que relacionen biomarcadores con recaída y mortalidad. Sin embargo, hay estudios observacionales como el de Dueñas et al, donde evaluaron las características clinicopatológicas del LCBGD, en una cohorte de 150 historias clínicas de pacientes diagnosticados en el INEN durante los años 2005 y 2009, donde se estudiaron a 72 casos por disponibilidad de material. (31) En contraste a este estudio, la investigación presente estudió a una población más grande durante los años de 2010 a 2020, a pesar de la limitación de no contar con resultados de inmunohistoquímica de todos los pacientes.

Los pacientes que participaron en el estudio de Dueñas et al, fueron diagnosticados de LCBGD con estudios histopatológicos e inmunohistoquímica además fueron excluidos aquellos pacientes con diagnóstico de otra índole de linfoma. De similar forma, en esta investigación se excluyeron a 1 paciente diagnosticado con LCBGD primario cutáneo, del tipo pierna y 28 diagnosticados con LCBGD de alto grado. Todos los pacientes en el estudio mencionado, recibieron tratamiento con CHOP más no el tratamiento estándar actual de RCHOP, es decir sin rituximab. (31)

El estudio de Dueñas et al, evaluaron características clinicopatológicas, SG, EBER (infección por virus Epstein-Barr) y biomarcadores como BCL2 y MYC. Se obtuvo como resultado, 54 % mujeres y 46 % hombres con un promedio de edad de 65 años. (31) Estos resultados fueron similares al estudio presente, donde se obtuvo 52.3% mujeres, 47.7% hombres y la edad promedio fue 61 años. A diferencia del estudio de Dueñas et al, esta investigación se dividió en intervalos de edad para saber qué grupo de edad es más frecuente la enfermedad de fondo, siendo más frecuente el intervalo de edad de 56 a 65 (15%) seguido de 66 a 75 años (24.7%).

Otros de los resultados del estudio de Dueñas et al, con respecto a la frecuencia y ubicación de ganglios fue que el 76 % fueron ganglionares, siendo más frecuente de ubicación cervical, por otro lado, el 24 % fueron extra ganglionares, donde el estómago fue el más afectado. Por otro lado, los estadios II y III fueron los más frecuentes (35 % y 29 % respectivamente), la mayoría de los pacientes tuvieron un IPI medio-alto y alto. Según histología, la mayoría de los casos tuvieron morfología inmunoblástica y centroblastica. En cuanto a la clasificación de

Hans, los GCB y no-GCB tuvieron similar proporción. (31) En contraste, esta investigación determinó que hay más pacientes del subtipo GC que de los pacientes con subtipo no GC (56.7% vs 43.3%).

Entre otros resultados del estudio de Dueñas et al, fueron que los pacientes con subtipo GC y positivos para infección por virus Epstein-Barr tuvieron mejor SG que los pacientes con subtipo no GC y los que fueron negativos para dicho virus, respectivamente. De igual forma, los casos con BCL2 y MYC negativos tuvieron mejor SG y se presentaban mayormente en estadios tempranos. Sin embargo, estos resultados no tuvieron suficiente valor significativo. En resumen, el estudio de Dueñas et al, sus casos mostrados concuerdan con lo descrito en la literatura, cabe mencionar que los casos mayormente fueron positivos para la infección del EBV y eran subtipo no centro germinal. Por otro lado, entre sus principales limitaciones fue la escasa cantidad de valores de IHQ para determinar subtipos con los biomarcadores. (31) Similar a esta investigación, por lo que es de gran importancia tener valores de inmunohistoquímica para determinar el pronóstico de los pacientes, según la clasificación de Hans.

A nivel de Latinoamérica, hay un estudio descriptivo transversal por Guevara et al, donde describieron factores pronósticos demográficos, clínicos e inmunohistoquímicos de 52 pacientes con LCBGD para luego asociarlo con la severidad según el IPI en un hospital de Colombia durante los años 2009-2012. En este estudio, se comparó el marcador tumoral $\beta 2$ microglobulina con otros factores pronósticos del IPI; además, se determinó la asociación entre los índices de pronóstico y la concentración de $\beta 2$ microglobulina, así como de la masa voluminosa, infiltración medular, y expresión del biomarcador BCL-2 y Ki-67. (32) A comparación de este estudio, en la investigación presente estudia cuatro biomarcadores, no solo uno, entre ellos está CD10, BCL2, BCL6 y MUM-1, los cuales ayudaron a clasificar a los pacientes con GCB y no-GCB, con la finalidad de relacionar estos con recaída y mortalidad. Sin embargo, los biomarcadores no tuvieron relación con recaída ni mortalidad ($p > 0.05$).

Entre los resultados de Guevara et al, según el IPI, el 40% de los pacientes se encontraban dentro del grupo de riesgo alto y según el IPI revisado el 55% al grupo con pobre pronóstico; por otro lado, 82.5% fueron positivos para BCL-2 y 61.5% tenían un Ki-67 > 70%. En la investigación presente, el 70.8% expresaron BCL-2. Además, en el grupo de estudio se observó que un estado avanzado de Ann Arbor, IPI alto, expresión de BCL-2, expresión de Ki67 mayor a 70% y $\beta 2M$ mayor a 3 mg/L, favorece un pronóstico adverso para el paciente, lo cual concuerda con la clasificación de Amen et al modificado según esta investigación, ya que de los pacientes con subtipo centro germinal, el 29.6% son CG favorable y el 70.4% son CG no favorable, es decir, este último grupo tiene un pronóstico adverso para el paciente. (32)

A nivel internacional, un estudio realizado por Suzuki et al, mencionan que aproximadamente el 15 % de los pacientes con LCBGD experimentan enfermedad refractaria o recaída temprana después de la quimioinmunoterapia inicial. (10) En la investigación presente, la recaída representa el 15.75% del total de pacientes con LCBGD, de los cuales 9.34% fueron del subtipo centro germinal y 6.41% eran de no centro germinal, sin embargo, no se puede contrastar debidamente con el estudio de Suzuki et al porque no se consideró el tratamiento inicial que recibió cada paciente.

El objetivo de Suzuki et al, fue investigar las características clinicopatológicas de 451 pacientes con LCBGD recién diagnosticado en el National Cancer Center Hospital (NCCH), los cuales recibieron R-CHOP como tratamiento inicial entre 2003-2015, y que posteriormente 69 de ellos progresaron a LCBGD refractario primario. Esta última población a estudiar fue categorizada como respondedores parciales (respuesta parcial a RCHOP o recaída dentro de los 6 meses después de recibir R-CHOP) (n = 41) o progresores primarios (sin respuesta a R-CHOP) (n = 28). (10) Cabe mencionar que la investigación presente no consideró el tratamiento inicial de los pacientes estudiados, pero, sería bueno considerarlo para próximos estudios observacionales longitudinales en el futuro sobre todo si se estudiará sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad ya que son variables que se miden durante el seguimiento de cada paciente.

En cuanto al análisis estadístico, utilizaron curvas de supervivencia como el Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de rangos logarítmicos. Dentro de sus resultados, mencionan que la población durante el diagnóstico inicial, el 70 % de los pacientes tenían enfermedad en estadio III/IV de Ann Arbor, el 56 % tenían LCBGD subtipo centro no germinal, y el 42% tenían linfoma de doble expresión (expresión de MYC y BCL2). (10) A diferencia de la investigación presente, el 6.4% tuvieron recaída y eran del subtipo centro no germinal. Por otro lado, en esta investigación no se contó con el biomarcador MYC porque los valores de inmunohistoquímica en la población eran muy insuficientes para estudiarlo por lo tanto no se pudo hallar linfoma de doble expresión.

Por otro lado, la tasa de supervivencia general a los 3 años fue significativamente más baja en el grupo de progresores primarios que en el de respondedores parciales (15% vs 48%, $p < 0,001$). Este estudio concluyó que existe un subgrupo de pacientes con LCBGD refractario primario que pueden no beneficiarse de las estrategias de tratamiento actuales, por lo tanto, se necesita un mayor desarrollo del tratamiento para mejorar los resultados de estos pacientes lo cual esta investigación está totalmente de acuerdo por eso tiene la finalidad de identificar tempranamente a los pacientes con pobre pronóstico según los biomarcadores estudiados para tratar oportunamente o cambiar a un tratamiento adecuado según el estado del paciente. (10)

En un estudio realizado por Amen et al, con el objetivo de validar y mejorar el algoritmo de Hans, estudiaron la inmunohistoquímica para la expresión de biomarcadores como CD10, Bcl-6, MUM1, Proteínas Bcl-2, ciclina-D2, FOXP1 y PKC-c de 81 pacientes con LCBGD. Este estudio clasificó a los pacientes según Hans et al. y también emplearon otra clasificación donde los casos positivos para CD10 y Bcl-6 se consideraron como un subgrupo GC y los casos negativos tanto para CD10 como para Bcl-6 fueron considerado como un subgrupo no GC. Por otra parte, el subtipo GC fue clasificado en GC favorable (negativo para Bcl-2 y ciclina-D2) y GC desfavorable (positivo para Bcl-2 o ciclina-D2). El estudio de Amen et al, menciona que el grupo de pacientes según la estratificación de riesgo basada en su nuevo algoritmo fue mejor que la propuesto por Hans et al. (19)

Tomando como referencia el estudio mencionado, en esta investigación se intentó realizar la clasificación de Amen et al, sin embargo, no se tenía resultados de inmunohistoquímica del biomarcador ciclina-D2 por lo que se optó sólo del valor Bcl-2. Entonces, este estudio determinó 18.7% pacientes con subtipo de centro no germinal y 81.3% pacientes con subtipo

de centro germinal, de las cuales según la expresión de Bcl-2 se subclasifican en 29.6% pacientes con GC favorable y 70.4% con GC no favorable.

Por otro lado, según la clasificación de Hans, se pudo determinar la cantidad de pacientes con subtipo centro germinal y no centro germinal, los cuales se relacionaron con recaída y mortalidad. Los pacientes con subtipo no GC tuvo menos recaída a comparación del subtipo GC (6.4% vs 9.3%). Por otro lado, los pacientes con subtipo no GC tuvieron mayor mortalidad que los de GC (38.2% vs 36.1%), este último resultado concuerda con el estudio de Alizadeh et al donde mencionan que los pacientes con LCBGD subtipo GC tuvieron una supervivencia general significativamente mejor que aquellos con LCBGD subtipo no GC. (33) Contrastando ambas clasificaciones, se pudo observar que hay una gran diferencia en la cantidad de personas con subtipo de GC y no GC, por lo que se sugiere mejor optar por la clasificación de Hans.

Esta investigación fue un estudio retrospectivo por lo cual hubo limitación al encontrar historias clínicas con datos incompletos lo que implicó que se redujera el número de pacientes hasta casi la mitad de la población inicial. Además, la muestra no fue representativa porque solo se tomó en cuenta los pacientes atendidos en el INEN, sin embargo, se sabe que hay una gran cantidad de personas que acuden a un centro particular como también hay pacientes subdiagnosticados. Sin embargo, esta investigación sirve como base para estudios futuros ya que cuenta con resultados descriptivos de una población grande de pacientes con LCBGD.

4.3. CONCLUSIÓN

- El biomarcador más frecuente fue BCL6. No se encontró asociación significativa de los biomarcadores evaluados con recaída ni mortalidad.
- Los pacientes con LCBGD predomina mujeres y población adulto mayor, donde más de la mitad fallecieron y menos de la quinta parte tuvieron recaída.
- La clasificación de Hans es más confiable que la clasificación de Amen et al modificado.
- No se encontró asociación significativa entre subtipo de enfermedad y recaída como tampoco con mortalidad.

4.4. RECOMENDACIONES

- Se recomienda que, para estudios de biomarcadores, investigaciones futuras deban asegurarse que su población cuente con resultados de inmunohistoquímica completa para no trabajar con datos insuficientes.
- Se recomienda que, para valorar estudios de pronóstico, se estudie sobrevida global y supervivencia libre de enfermedad, de lo contrario será muy limitado el análisis estadístico.
- Se recomienda realizar estudios analíticos con seguimiento para asociar otras variables de pronóstico como el tratamiento.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Durmaz M, Visser O, Posthuma EFM, Brouwer RE, Issa DE, de Jong D, et al. Time trends in primary therapy and relative survival of diffuse large B-cell lymphoma by stage: a nationwide, population-based study in the Netherlands, 1989–2018. *Blood Cancer J.* el 1 de marzo de 2022;12(3).
2. Sawalha Y. Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Look at the Approved and Emerging Therapies. *J Pers Med.* el 1 de diciembre de 2021;11(12).
3. Larouche JF, Berger F, Chassagne-Clément C, Ffrench M, Callet-Bauchu E, Sebban C, et al. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: Clinical characteristics and outcome. *J Clin Oncol.* el 20 de abril de 2010;28(12):2094–100.
4. De Jong D, Glas AM, Boerrigter L, Hermus MC, Dalesio O, Willemse E, et al. Very late relapse in diffuse large B-cell lymphoma represents clonally related disease and is marked by germinal center cell features. *Blood.* el 1 de julio de 2003;102(1):324–7.
5. Modi D, Potugari B, Uberti J. Immunotherapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Current Landscape and Future Directions. *Cancers (Basel).* el 1 de noviembre de 2021;13(22).
6. 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.* el 6 de febrero de 2014;123(6):837.
7. Supervivencia de los pacientes con Linfoma No Hodgkin Difuso B de Células Grandes | Gómez Margolles | Acta Médica del Centro [Internet]. [citado el 16 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/844/1046>
8. Epperla N, Vaughn JL, Othus M, Hallack A, Costa LJ. Recent survival trends in diffuse large B-cell lymphoma—Have we made any progress beyond rituximab? *Cancer Med.* el 1 de agosto de 2020;9(15):5519.
9. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018 Sep;31(3):209-216. doi: 10.1016/j.beha.2018.07.014. Epub 2018 Jul 23. PMID: 30213390.
10. Suzuki T, Maruyama D, Miyagi-Maeshima A, Nomoto J, Tajima K, Ito Y, Hatta S, Yuda S, Makita S, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Taniguchi H, Izutsu K, Kobayashi Y, Tobinai K. Clinicopathological analysis of primary refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone chemoimmunotherapy. *Cancer Med.* 2021 Aug;10(15):5101-5109. doi: 10.1002/cam4.4062. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34105893; PMCID: PMC8335825.
11. Pileri, S.A.; Tripodo, C.; Melle, F.; Motta, G.; Tabanelli, V.; Fiori, S.; Vegliante, M.C.; Mazzara, S.; Ciavarella, S.; Derenzini, E. Predictive and Prognostic Molecular Factors in Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *Cells* 2021, 10, 675. <https://doi.org/10.3390/cells10030675>
12. Maria Lopez-Santillan. Elixabet Lopez-Lopez. Paula Alvarez-Gonzalez. Garazi Martinez. Javier Arzuaga-Mendez. Irune Ruiz-Diaz. Isabel Guerra-Merino. Angela Gutierrez-Camino. Idoia Martin-Guerrero. Prognostic and therapeutic value of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 165 (2021) 103430.

13. Crombie and Armand. Diffuse Large B-Cell Lymphoma's New Genomics: The Bridge and the Chasm. American Society of Clinical Oncology. 2020. Volume 38, Issue 30.
14. Joel C. Wight, Geoffrey Chong, Andrew P. Grigg, Eliza A. Hawkes , Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. *Yblre*(2017), doi:10.1016/j.blre.2018.03.005.
15. Muhammad O. Jamil MD & Amitkumar Mehta MD (2016): Diffuse Large Bcell lymphoma: Prognostic markers and their impact on therapy, *Expert Review of Hematology*, DOI: 10.1586/17474086.2016.1146584.
16. Ashley D Staton, Jean L Koff, Qiushi Chen, Turgay Ayer & Christopher R Flowers. Next-generation prognostic assessment for diffuse large B-cell lymphoma. *Future Oncol*. 2015. 10.2217/FON.15.144.
17. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26980727; PMCID: PMC4874220.
18. Lossos IS. Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 10;23(26):6351-7. doi: 10.1200/JCO.2005.05.012. PMID: 16155019.
19. Amen F, Horncastle D, Elderfield K, Banham AH, Bower M, Macdonald D, Kanfer E, Naresh KN. Absence of cyclin-D2 and Bcl-2 expression within the germinal centre type of diffuse large B-cell lymphoma identifies a very good prognostic subgroup of patients. *Histopathology*. 2007 Jul;51(1):70-9. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02721.x. PMID: 17593082.
20. Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario del Linfoma no Hodgkin Células B Grandes Difuso AUNA 2019.
21. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25. doi: 10.1093/annonc/mdv304. PMID: 26314773.
22. Iftikhar R, Mir MA, Moosajee M, Rashid K, Bokhari SW, Abbasi AN, Shamsi TS, Ahmed P, Din HU, Chaudhry QU, Ahmad IN, Shaikh MU, Ali N, Umair M, Khan A, Bangash M, Ahmad U, Sattar W, Zargham A, Shafi A, Shamshad GU, Rizvi Q, Irfan SM, Zaidi U, Naqi N, Mahmood H, Hussain A, Masood AI, Siddiqui N, Masood M, Faheem M, Adil SN, Aziz Z. Diagnosis and Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Society of Medical Oncology, Pakistan Society of Hematology, and Pakistan Society of Clinical Oncology Joint Clinical Practice Guideline. *JCO Glob Oncol*. 2021 Sep;7:1647-1658. doi: 10.1200/GO.21.00320. PMID: 34898246; PMCID: PMC9812455.
23. Ohmachi K. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: II. Lymphoma-5-diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (DLBCL, NOS). *Int J Hematol*. 2019 Aug;110(2):131-146. doi: 10.1007/s12185-019-02681-3. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31177376.
24. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C, Belhadj K, Bordessoule D, Fermé C, Tilly H. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010 Sep 23;116(12):2040-5.

- doi: 10.1182/blood-2010-03-276246. Epub 2010 Jun 14. PMID: 20548096; PMCID: PMC2951853.
25. Lukenbill J, Hill B. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: review of the management of transplant-eligible patients. *Leuk Lymphoma*. 2015 Feb;56(2):293-300. doi: 10.3109/10428194.2014.910660. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24813764.
 26. Wu G, Keating A. Biomarkers of potential prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2006 Jan 15;106(2):247-57. doi: 10.1002/cncr.21586. PMID: 16342164.
 27. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103; 275–282.
 28. Maurer MJ, Jakobsen LH, Mwangi R, Schmitz N, Farooq U, Flowers CR, de Nully Brown P, Thompson CA, Frederiksen H, Cunningham D, Jørgensen J, Poeschel V, Nowakowski G, Seymour JF, Merli F, Haioun C, Ghesquieres H, Ziepert M, Tilly H, Salles G, Shi Q, El-Galaly TC, Habermann TM. Relapsed/Refractory International Prognostic Index (R/R-IPI): An international prognostic calculator for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2021 May 1;96(5):599-605. doi: 10.1002/ajh.26149. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33661547; PMCID: PMC8763015.
 29. Modvig L, Vase M, d'Amore F. Clinical and treatment-related features determining the risk of late relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2017 Oct;179(1):75-82. doi: 10.1111/bjh.14822. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28653321.
 30. Suzuki T, Fukuhara S, Nomoto J, Yamashita S, Maeshima AM, Ito Y, Hatta S, Yuda S, Makita S, Munakata W, Suzuki T, Maruyama D, Taniguchi H, Ushijima T, Izutsu K, Tobinai K, Kobayashi Y. Clinicopathological and genetic features of limited-stage diffuse large B-cell lymphoma with late relapse: targeted sequencing analysis of gene alterations in the initial and late relapsed tumors. *Haematologica*. 2021 Feb 1;106(2):593-596. doi: 10.3324/haematol.2019.235598. PMID: 32336683; PMCID: PMC7849574.
 31. Dueñas D, Arboleda P, Casavilca-Zambrano S, Enríquez D, Mantilla R y Barrionuevo C. Linfoma difuso de células B grandes, NOS. estudio clínico-patológico en una cohorte de pacientes peruanos. *Rev Peru Cienc Salud*. 2020; 2(3): 137-45. doi: <http://doi.org/10.37711/rpcs.2020.2.3.191>
 32. Natalia María Guevara, Patricia Elena Jaramillo, Javier Rendón, Lina María Gaviria. Caracterización de factores pronósticos en pacientes con linfoma B difuso de células grandes. *Acta Med Colomb Vol. 39 N° 2 Abril-Junio 2014*.137-147.
 33. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J Jr, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000 Feb 3;403(6769):503-11. doi: 10.1038/35000501. PMID: 10676951.

6. ANEXOS

Anexo 1. Ficha de recolección de datos

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, BIOMARCADORES, RECAÍDA Y MORTALIDAD				
HC		DNI		
Edad				
Sexo	M:		F:	
Biomarcadores	CD10	BCL2	BCL6	MUM-1
Mortalidad	Vivo		Muerto	
Recaída	Si		No	



UNMSM
 Firmado digitalmente por PODESTÁ GAVILANO Luis Enrique FALU
 201608020222 soft
 Motivo: Soy el autor del documento
 Fecha: 12.05.2023 07:28:41 -05:00

Lima, 12 de Mayo del 2023

RESOLUCIÓN DECANAL N° 001841-2023-D-FM/UNMSM

Visto el expediente digital N° UNMSM-20230039144, de fecha 03 de mayo de 2023 de la Facultad de Medicina, sobre aprobación de Proyecto de tesis

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución de Decanato N° 1569-D-FM-2013 ratificada con Resolución Rectoral N° 01717-R-2016 de fecha 19 de abril de 2016, se aprueba el Reglamento para la Elaboración de Tesis para optar el Título Profesional en las Escuelas Académico Profesionales de la Facultad de Medicina, que en su **Capítulo I. Introducción, Art. 2:** establece que: *“La tesis debe ser un trabajo inédito de aporte original, por la cual se espera que los estudiantes adquieran destrezas y conocimientos que los habiliten para utilizar la investigación como un instrumento de cambio, cualquiera sea el campo del desempeño”* así mismo, en su **Capítulo VI: Del Asesoramiento de la tesis:** Art. 28 establece que: *“La Dirección de la EAP con la opinión favorable del Comité de Investigación, solicitará a la Dirección Académica la Resolución Decanal respectiva para proceder a su ejecución”;*

Que, mediante Oficio N°000624-2023-EPMH-FM/UNMSM, la Directora de la Escuela Profesional de Medicina Humana; eleva el Informe del Mg. William Efraín Anicama Lima, docente auxiliar del Departamento Académico Patología, referente al Proyecto de Tesis titulado **“BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B ATENTIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS LIMA, PERÚ 2010-2020”** presentado por la estudiante del séptimo año de estudios Srta. Any Stefany Mendoza Huamani, con código de matrícula 16010242, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano; informa que el Proyecto de Tesis mencionado se encuentra APTO para ser ejecutado; por lo que, solicita autorizar la emisión de la Resolución de Decanato respectiva incluyendo el nombre del asesor de la tesis Dr. José Percy Amado Tineo con código 0A2133, docente asociado del Departamento Académico de Medicina Humana y co-asesor al Dr. Jule Franve Vásquez Sánchez; y,

Estando a lo establecido por el Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y las atribuciones conferidas por la Ley Universitaria N°30220;

SE RESUELVE:

1° Aprobar el Proyecto de Tesis, según detalle:

Estudiante: Any Stefany Mendoza Huamani Código de matrícula N° 16010242 E.P. de Medicina Humana	Título del Proyecto de Tesis: “BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B ATENTIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS LIMA, PERÚ 2010-2020”
Asesor: Dr. José Percy Amado Tineo Código docente: 0A2133 Co-Asesor: Dr. Jule Franve Vásquez Sánchez	

2° Encargar a la Escuela Profesional de Medicina Humana el cumplimiento de la presente resolución.

Regístrese, comuníquese, archívese.



DRA. ALICIA J. FERNÁNDEZ GIUSTI VDA. DE PELLA
 VICEDECANA ACADÉMICA

DR. LUIS ENRIQUE PODESTÁ GAVILANO
 DECANO

Firmado digitalmente por FERNÁNDEZ GIUSTI VDA DE PELLA Alicia Josefa PELLU
 201608020222 soft
 Motivo: Soy el autor del documento
 Fecha: 11.05.2023 17:43:47 -05:00

LPG/mmb
 Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 028-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://spagd.unmsm.edu.pe/verificar/inicio.do> e ingresando el siguiente código de verificación: **XONDSXY**

