

Supervivencia de pacientes adultos con Linfoma No Hodgkin difuso de células grandes B.

Dra. Aymara Ferreira Toledo.¹
Dr. Bárbaro Andrés Medina Rodríguez²
Dra. Ana Victoria de la Torre Santos³

¹ Hospital Celestino Hernández Robau, Santa Clara, Cuba, aymaraferreiratoledo42@gmail.com

² Hospital Arnaldo Milián Castro, Santa Clara, Cuba, rougefleur2017@gmail.com

³ Hospital Celestino Hernández Robau, Santa Clara, Cuba, avdelatorre@infomed.sld.cu

RESUMEN:

Introducción: Los linfomas difusos de células grandes B son el tipo histológico más frecuente constituyendo entre un 30- 40 % de casos nuevos diagnosticados.

Objetivo: Determinar la influencia del algoritmo de Hans y el Índice de pronóstico internacional en la supervivencia de pacientes con diagnóstico de linfoma No Hodgkin difuso de células Grandes B.

Métodos: Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en el servicio de Oncología del Hospital Celestino Hernández Robau de enero 2015 a septiembre 2019. La muestra fue 59 pacientes adultos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin difuso de células grandes B. Se realizó análisis bivariable, se exploró la relación con la prueba de independencia Chi cuadrado y U Mann Whitney. Se estimó la supervivencia global con el método de Kaplan Meyer. Se realizó análisis multivariado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: El 62.7% fueron del sexo masculino con predominio de mayores de 60 años para ambos sexos. No existió relación entre las clasificaciones de Hans, edad, sexo, síntomas B, estatus performance, afectación extraganglionar y la quimioterapia empleada. Los no centro germinales se asociaron a estadios avanzados. La supervivencia a los 5 años fue 53.1%, Los pacientes centro germinal tuvieron una supervivencia superior (87%), los bajos riesgos según, Índice Pronóstico Internacional tuvieron mayor sobrevida global (91.8%).

Conclusiones: El algoritmo de Hans y el Índice Pronóstico Internacional constituyen importantes herramientas predictivas para los pacientes con Linfoma difuso de células grandes B.

Palabras Clave: Linfoma Difuso de células grandes B, Índice Pronóstico Internacional, algoritmo de Hans.

INTRODUCCIÓN

Los Linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades malignas de origen B, T y raramente células naturales killer, que generalmente se originan en el tejido linfoide, principalmente ganglios linfáticos, pero pueden diseminarse a sitios extraganglionares e incluso estar localizados en éstos como sitio primario^{1,2}. Cerca del 90% de los LNH se originan en las células B³.

Los linfomas están entre las causas más frecuentes de muerte por neoplasias malignas en pacientes entre 20 y 40 años^{4,5}. Los LNH representan aproximadamente el 4 % de todos los diagnósticos de cáncer y ocupan el séptimo lugar entre todas las neoplasias, con un marcado incremento en las últimas cuatro décadas, son de mayor prevalencia y frecuencia en la raza blanca, con una relación masculino/femenino de 1.3:1, que puede variar de acuerdo al subtipo histológico^{2,6,7}. La frecuencia se incrementa a través de la adultez y la edad media de presentación es por encima de 50 años para todos los subtipos^{2,4-7}.

El LNH es la séptima forma más común de enfermedad maligna en los Estados Unidos, representando el 4.3% de todos los casos de cáncer⁴.

En Cuba, en el 2016 se diagnosticaron más de 48 082 casos nuevos de cáncer, con una tasa cruda de 461,6 cada 100 000⁸⁻¹⁰. En el 2016, fallecieron 24 303 pacientes por tumores malignos de los cuales 974 (4%) por linfomas. Las cifras de mortalidad por linfoma se han mantenido relativamente estables en esta década, sin embargo, muestran un significativo aumento en comparación con la anterior¹¹. Aunque la Habana es la provincia con mayor número de casos (20,4%) Villa Clara, Cienfuegos y Sancti Spíritus fueron las de mayores tasas de incidencia⁸⁻¹⁰.

En Villa Clara, los tumores malignos se posicionan como la segunda causa de muerte. Solo en 2017 ocurrieron 1 713 fallecimientos por esta causa para una tasa bruta de defunciones de 218,5 por cada 100 000 habitantes. Según datos estadísticos de la Dirección Provincial de Salud, en nuestra provincia en 2019 se diagnosticaron 61 nuevos casos de LNH y de ellos 41 fueron linfomas difusos de células grandes B (LDCGB). El incremento de la morbimortalidad por enfermedades neoplásicas en la provincia es un fenómeno que ha sido observado durante la última década^{9,10}.

Los LDCGB son el tipo histológico más común de los LNH y constituyen entre un 30- 40 % de casos nuevos diagnosticados¹²⁻¹⁴.

La diversidad de este grupo está reflejada en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que enumera 15 subgrupos, variantes, subtipos o entidades definidas por morfología, inmunofenotipo, parámetros clínicos o características moleculares¹⁵⁻¹⁹.

Hasta hace algunos años, el tratamiento único, estándar y adecuado era un esquema de inmunoterapia basado en antraciclinas (R-CHOP)^{15,20}, este régimen consigue una tasa de curación del 60-70% a nivel mundial; sin embargo, un 30-40% de pacientes serán refractarios al tratamiento o recurrirán en los primeros dos años^{15,21,22}. Con el avance de la tecnología molecular y los perfiles de expresión genética (GEP), se han desarrollado nuevas estrategias para estratificar y subclasificar a esta enfermedad para desarrollar enfoques terapéuticos diferenciados y así superar las tasas de curación actuales¹⁵.

Una de las clasificaciones es de acuerdo a la célula de origen (CDO) según el GEP. En esta, los LDCBG pueden ser agrupados como derivados de los centros germinales (GCB), o de células B activadas (ABC) y, un tercer subtipo no clasificable. Esta clasificación ha demostrado, delimitar subgrupos de linfomas con pronóstico y respuesta diferente al tratamiento estándar, siendo el ABC el subgrupo de comportamiento más agresivo y de peor pronóstico^{15,23-25}.

Debido a la poca practicidad del GEP, se han buscado alternativas que permitieran predecir el comportamiento clínico y las tasas de respuesta^{26,27}. Con la inmunohistoquímica (IHQ), se han

desarrollado los algoritmos de Hans y Choi, que han logrado una alta concordancia con el GEP (86% y 87-93% respectivamente), facilitando así su uso rutinario y a costos asequibles^{15,28,29-32}.

Cuando es aplicado a pacientes que reciben CHOP, el algoritmo ha demostrado significación pronóstica entre los grupos GCB y no-GCB. Esta distinción pronóstica disminuye cuando es aplicada a pacientes que reciben R-CHOP³³⁻³⁶.

Adicional al criterio genético-molecular, existe el índice pronóstico internacional (IPI), que permite subdividir a los linfomas en neoplasias de riesgo bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto¹⁵.

El IPI fue además confirmado como una herramienta diagnóstica para predecir la sobrevida global (SG) y sobrevida libre de eventos (SLE), aunque ciertos estudios han sugerido que ha perdido su valor en la era del Rituximab¹⁵, otros refieren que permanece como la más exitosa herramienta de estratificación en el LDCGB^{37,38}.

Mientras resaltan los avances en la determinación del pronóstico, no ha existido un progreso significativo en el tratamiento de la enfermedad. El esquema de quimioterapia R-CHOP se considera la terapia estándar para los pacientes con LDCGB^{39,40,41}, y algunos autores consideran que el rituximab mejora la supervivencia tanto en los subtipos GCB como no-GCB³³⁻³⁶.

A pesar de estos resultados desalentadores, el reconocimiento de varios subtipos de LDCGB basado en mejores pronosticadores como está reflejada en la clasificación reciente de la OMS, sugiere que algunos pacientes pudieran beneficiarse con regímenes alternativos^{40,41}.

Con el avance de la investigación científica han surgido medicamentos de gran impacto que han modificado la historia natural del LBDCG y que han repercutido favorablemente en la supervivencia de nuestros pacientes. Con el objetivo de Determinar la influencia del algoritmo de Hans y el IPI en la supervivencia de pacientes con diagnóstico de LDCGB en el hospital Celestino Hernández Robau se realizó este trabajo.

MÉTODO

Se realizó una investigación de desarrollo, longitudinal, prospectivo, en el servicio de oncología del Hospital Celestino Hernández Robau desde enero del 2015 hasta septiembre del 2019.

De una población de 125 pacientes con diagnóstico de LDCGB, se tomó una muestra que quedó constituida por 59 pacientes adultos con diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico de acuerdo a los criterios OMS/REAL¹⁷, diagnosticados y tratados en el hospital Celestino Hernández desde enero del 2015 hasta septiembre del 2019 y se excluyeron aquellos con diagnóstico por citología por aspiración con aguja fina y aquellos cuyas historias clínicas no se encontraron en el archivo del centro al momento del estudio, o no contenían los datos necesarios para la realización de la investigación.

Para la obtención de los datos se empleó la revisión de las historias clínicas y la base de datos del departamento de Anatomía Patológica.

Se empleó la estadística descriptiva en el análisis de los datos y los resultados se presentaron en tablas, textos y figuras estadísticas.

Se tuvieron en cuenta las variables: sexo, grupos de edades, presencia de síntomas B, afectación extraganglionar, estadio clínico según Ann Arbor⁵, factores pronósticos relacionados con el IPI^{3,5} agrupados en bajo riesgo (0-2) y alto riesgo (3-5), Clasificación inmunohistoquímica según algoritmo de Hans³, aparición de recaídas, estado actual del paciente, tiempo para SG.

Se cumplió con los principios bioéticos requeridos para la investigación, la realización del estudio fue avalado por el comité de ética y científico de la institución. La información referente a los pacientes se trató de acuerdo a los principios de confidencialidad que rigen la investigación científica.

Procesamiento de la información:

Los datos recolectados fueron procesados mediante el paquete estadístico SPSS versión 20 para Windows. Para la descripción se empleó como medidas de resumen la frecuencia absoluta y el

porcentaje para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión para las cuantitativas. Se utilizó el método de Kaplan Meier para la estimación de la SG en el período de observación, que ascendió a 5 años, con corte a los 2 años.

RESULTADOS:

Del total de individuos (n=59), 37 (62,71%) fueron del sexo masculino y 22 (37,29%) femenino. La mayor frecuencia se presentó adultos mayores para ambos sexos, siendo más del 50%.

Los grupos de edad no tuvieron relación con la clasificación de Hans, siendo los adultos mayores los más frecuentes 30 (50,1%). El sexo no tuvo relación significativa con el clasificador, aunque hubo un predominio del sexo masculino. Los síntomas B estuvieron ausentes en 32 (54,2%) pacientes, y no tuvo relación significativa con la clasificación. En 30 individuos no hubo afectación extraganglionar (50,8%).

Tabla 1 Distribución de pacientes según estadio clínico y clasificación por el algoritmo de Hans.

Estadio	Hans ($pX^2=0,000$)				Total	
	No-GCB		GCB			
	n	%	n	%	n	%
I, II	6	10,2	20	33,9	26	44,1
III, IV	24	40,7	9	15,3	33	55,9
Total	30	50,8	29	49,2	59	100

Fuente: Historias Clínicas

n Frecuencia absoluta

% Calculado en relación n=59

pX^2 = Significación estadístico de la prueba de independencia de Pearson

Como se muestra en la tabla 1, 33 (55,9%) pacientes estaban en los estadios clínicos avanzados (III, IV); en este grupo, 24 de 30 fueron clasificados como no GCB y 9 GCB. Hubo relación significativa entre el estadio avanzados y la Clasificación de Hans No-CGB ($p < 0,05$).

Tabla 2 Distribución de pacientes según condición de recaída y fallecido y clasificación por el IPI y el algoritmo de Hans.

Condición del paciente	IPI ($pX^2=0,004$)		Hans ($pX^2=0,00$)		Total
	Bajo riesgo	Alto riesgo	No-GCB	GCB	

Recaída	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
No	20	33,9	12	20,3	7	11,9	2	42,5	3	54,2
Sí	6	10,2	21	35,6	2	39,3	4	6,8	2	45,8
	IPI (pX²=0,001)				Hans (pX²=0,00)					
Fallecido	2	3,4	17	28,8	1	27,6	3	5,1	1	32,9
Vivo	24	40,7	16	27,1	1	23,4	2	44,6	4	67,0
Total	26	44,1	33	55,9	3	50,8	2	49,9	5	100,9

Fuente: Historias Clínicas

n Frecuencia absoluta

% Calculado en relación n=59

pX²= Significación estadístico de la prueba de independencia de Pearson

Como puede observarse en la tabla 2, 32 (54,2%) pacientes no recayeron. El menor número de recaída se observó en el bajo riesgo por IPI (6) y en los GCB (4). Hubo al final del estudio 40 vivos y 19 fallecidos; El número menor de fallecidos correspondió al bajo riesgo por IPI (2) y GCB por Hans (3). La condición de recaída y fallecido de los pacientes presentó relación significativa con la clasificación empleadas del índice de pronóstico internacional y el algoritmo de Hans (p<0,05).

De los 59 pacientes estudiados, 19 (32,2%) presentaron el evento (Fallecer). 40 fueron censurados representando el 67,8%. El tiempo medio de fallecer es de aproximadamente 3,6 años [2,9-4,1]. No se describe la mediana porque en la mitad del tiempo no ha ocurrido el evento en el 50 por ciento de los casos. Al analizar el gráfico de la función de Supervivencia (gráfico 1) se puede observar la correspondencia del tiempo con la función de supervivencia (función de probabilidad); alrededor de los dos años de estudio la SG observada fue de 73,5% y en el quinto año de 53,1%.

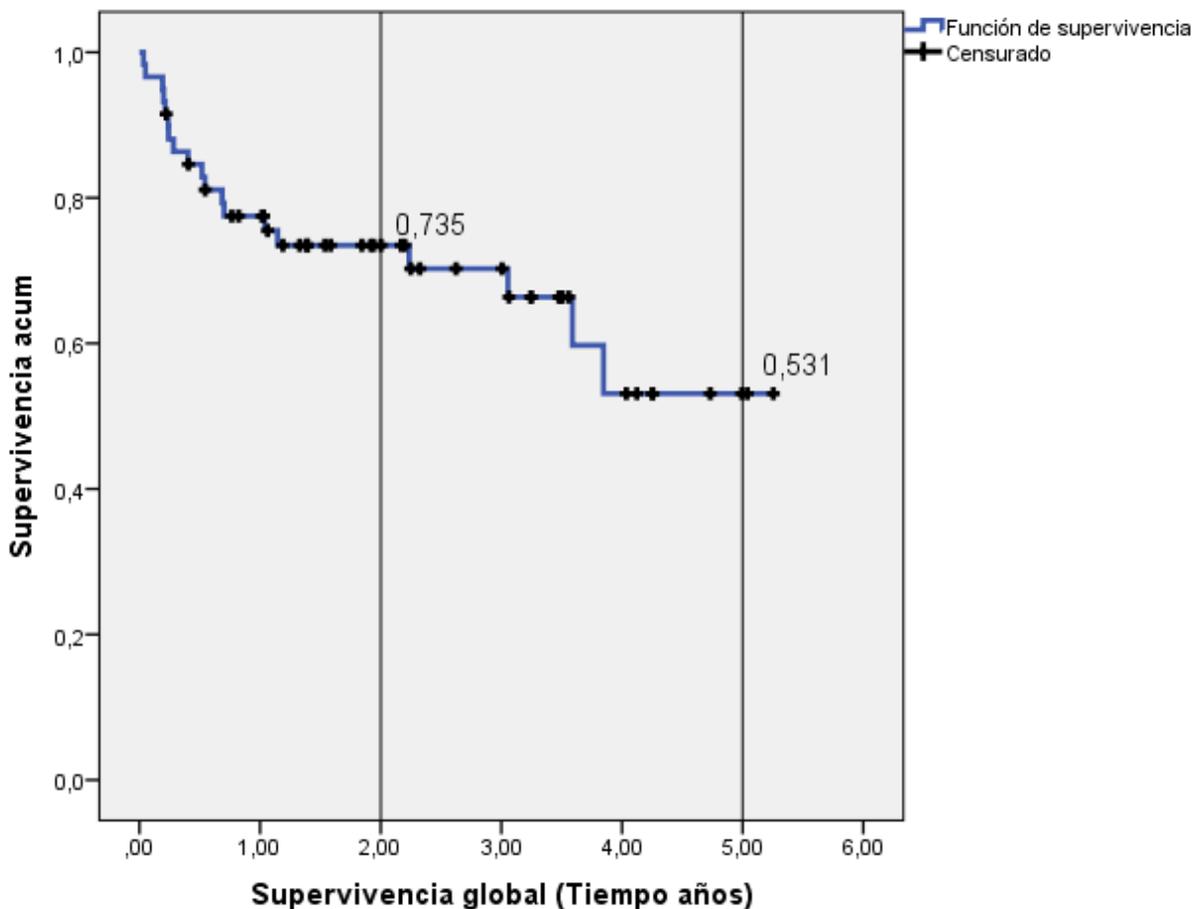


Gráfico 1: Supervivencia global en pacientes con linfoma difuso de células B grandes (n=59).

Al analizar la igualdad de las distribuciones de Supervivencia para la clasificación de Hans, se plantea que existen diferencias significativas entre las distribuciones de pacientes con GCB y No GCB (como $p < \alpha$ $p=0.005$ y $\alpha=0.05$, se rechaza la hipótesis nula de igualdad de estas distribuciones)

Puede decirse que la clasificación GCB alarga la supervivencia de los pacientes en relación a los no GCB según se muestra en el gráfico de las funciones de supervivencia (ver gráfico 2). A partir de los 2 años sobreviven el 87,8% de los clasificados con GCB. Los no-GCB sobreviven en 60% a los 2 años, los cuales disminuyen a un 38,5% a los 5 años.

Se resume los resultados del análisis estadístico de supervivencia de los casos clasificados según el algoritmo de Hans. De 59 pacientes, 30 fueron clasificados como no GCB y el resto GCB. El evento ocurrió en menor número en los casos con diagnóstico GCB (3).

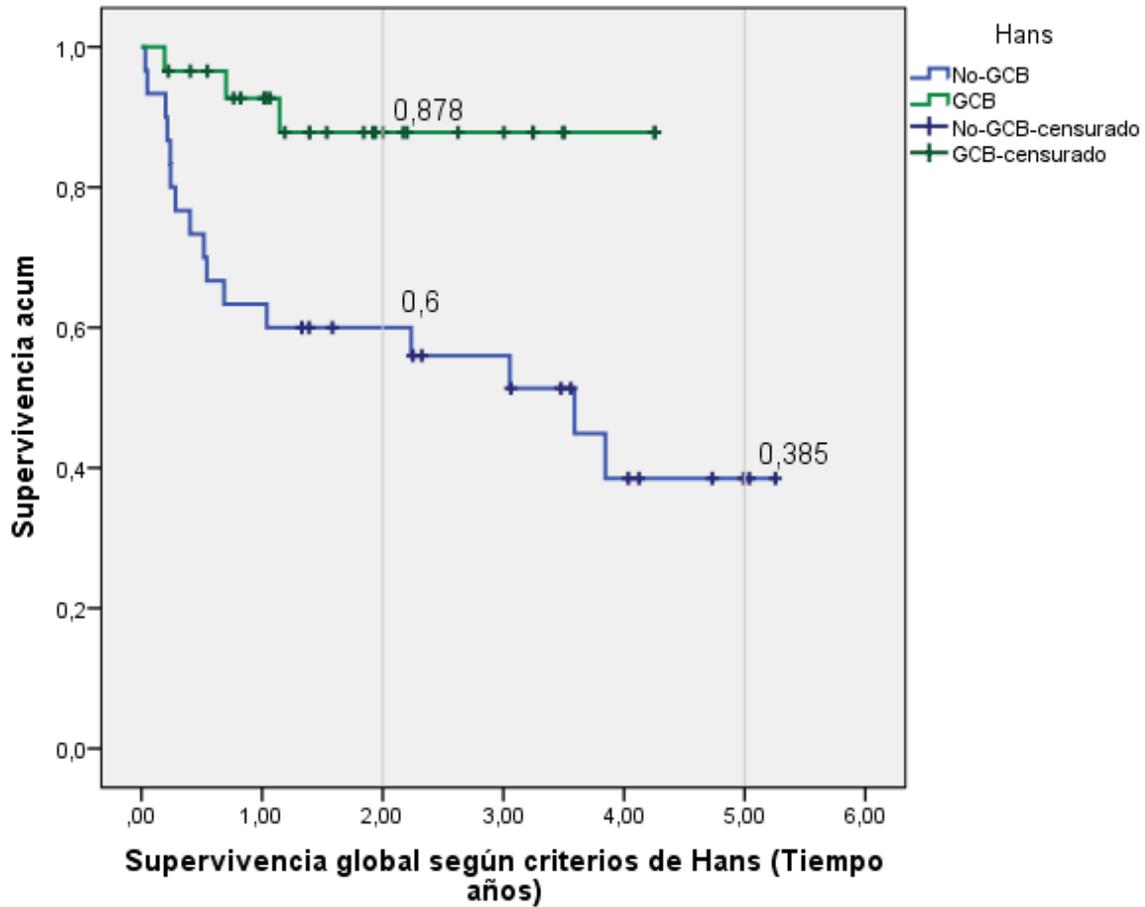


Gráfico 2: Supervivencia global en pacientes con linfoma difuso de células grandes B según el algoritmo de Hans(n=59).

Al analizar el resultado de la prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de IPI, la significación estadística ($p=0,001$) fue $<0,05$ por lo que se rechaza la Hipótesis nula y se asume que hay diferencias significativas entre las supervivencias de grupos de pacientes

Puede decirse la clasificación de alto riesgo por IPI de los pacientes disminuye la sobrevida en relación a los de bajo riesgo. (Ver gráfico 3). A partir de los 2 años, la supervivencia en los pacientes de bajo riesgo es del 91,8%, sin embargo, cuando fueron de alto riesgo, a los 2 años fue de 58,4% y a los 5 años de 32,6%.

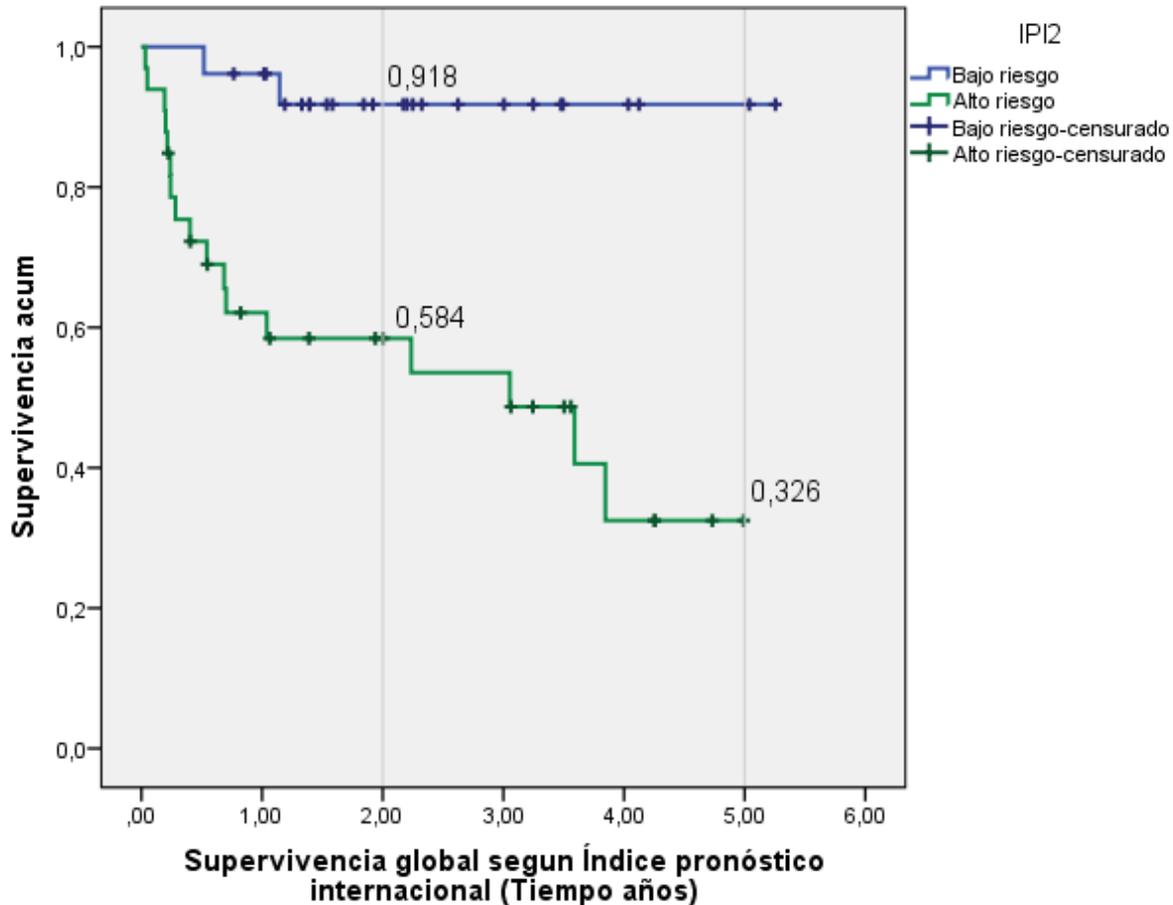


Gráfico 3 Supervivencia de pacientes con linfoma difuso de células B grandes clasificados según IPI (n=59).

El riesgo de morir es aproximadamente siete veces mayor en los individuos clasificados de alto riesgo según IPI; cuatro veces si es no-GCB según el algoritmo de Hans y 9 veces si es alto riesgo y no-GCB, en correspondencia con una supervivencia menor.

DISCUSIÓN

En el presente estudio existe un predominio del sexo masculino (37), con una proporción aproximada de 1.6: 1(M/F) con un mayor pico de incidencia para ambos sexos por encima de los 60 años. Estos resultados coinciden con la bibliografía revisada en la cual esta entidad aumenta su incidencia con la edad⁴²⁻⁴⁴, en los estudios de Wawire³ y Yoon⁴⁵ existió un predominio de sexo masculino, muy similar a los datos que se recogen en este estudio.

Coincidiendo con otros autores^{13,46} el sexo no tuvo relación significativa con los clasificadores. Los síntomas B estuvieron ausentes en la mayoría de los pacientes 32(54,2%) y no hubo relación

significativa con las clasificaciones, concordando con el estudio de Phang²⁸ y otros autores³⁴, sin embargo Lu TX⁴⁷ encontró una asociación muy significativa entre la presencia de síntomas B y los No-CGB⁴⁶. En este estudio 30 individuos no presentaron afectación extraganglionar (50,8%) y no tuvo relación con la clasificación de Hans, difiriendo del estudio de Phang²⁸ en el que el 82% de los pacientes los presentaron, mientras que Ichiki⁴⁶ encontró una asociación significativa entre los pacientes No-CGB y la afectación extranodal⁴⁶.

En esta investigación 33 (55,9%) pacientes se encontraban en los estadios clínicos avanzados (III, IV); en este grupo, 24(40,7%) fueron clasificados como no GCB y 9(15,3) CGB. Hubo relación significativa entre el estadio avanzados y la clasificación no-CGB ($p < 0,05$). Estos resultados coinciden con Lu TX⁴⁷ y difieren de Najmiah³⁴ e Ichiki⁴⁶ en cuyos estudios no existió predominio de los estadios avanzados ni existió relación entre estos y la clasificación de Hans.

El IPI fue desarrollado en 1994 y emplea 5 características clínicas para estratificar a los pacientes con LDCGB en distintos grupos de riesgo, aunque algunos autores consideran que ha perdido su valor predictivo, otros consideran que el IPI permanece siendo uno de los métodos más robustos para predecir los resultados en pacientes con LDCGB, y que su valor persiste aún en la era actual de la terapia con R-CHOP⁴⁸.

En un estudio realizado en Turquía Ozbalak et al⁴⁹, describió una asociación muy significativa entre el IPI alto y la clasificación no-CGB, con peores resultados para los pacientes, mayor probabilidad de recaída y de fallecer, este estudio coincide con dicho autor.

Los pacientes con LNH, con los tratamientos actuales, logran una SG a los 5 años mayor del 60 %, según ha sido descrito internacionalmente, y los pacientes con LDCGB pueden curarse en más de un 50% de los casos⁵¹; estos resultados no están en relación a lo encontrado por el investigador.

En un estudio realizado en el Instituto de Hematología e Inmunología, Quintero⁵⁰ encontró una SG a los 3 años del 87,0 %, y a los 5 años 83,0%⁵⁰, mientras que, en esta investigación, a los 3 años la SG observada fue del 70% y en el quinto año de 53,1%. Considerándose que estos resultados pudieron haber estado en relación a que en estos pacientes que tuvieron menor supervivencia no se pudo utilizar el tratamiento con CHOP más Rituximab.

Los estudios de GEP han permitido dividir al LDCGB en dos subgrupos CGB y ABC con impacto en el pronóstico, teniendo este último una menor supervivencia. Como, estas técnicas no son aplicables a la práctica clínica se ha intentado sustituir por algoritmos inmunohistoquímicos (Hans, Colomo, Muris, Choi y Tally) basados en la información extraída de los GEP. Estos algoritmos han establecido dos grupos inmunofenotípicos CGB y no-CGB⁵².

El valor pronóstico de la clasificación basada en IHQ de LDCGB ha sido controvertida. Pocos estudios han comparado las clasificaciones IHQ y GEP y, aunque los resultados muestran una buena significación estadística, el número de casos discordantes difiere entre estudios. En 2007, el Lunenburg lymphoma biomarker consortium propuso que estas limitaciones podrían superarse centralizando las técnicas de IHQ y estableciendo una revisión de consenso sólida⁵¹.

Una limitación conceptual adicional de los algoritmos basados en IHQ es su clasificación binaria de los LDCGB en GCB y no-GCB. La GEP identifica GCB y ABC en alrededor del 85-90% de los casos, pero deja el 10-15% como inclasificables. Los métodos IHQ fuerzan a todos los tumores a entrar en uno de los dos subtipos⁵².

En relación con la supervivencia según la CDO, según método de Hans, Noiwattanakul⁵³ y colaboradores en su estudio exponen que la SG del grupo no-GCB fue menor que la del grupo GCB (37 meses vs no alcanzado, HR = 2,23, IC del 95%:1,10-4,52, p = 0,013). La SG del grupo no-GCB fue significativamente más corta que el del grupo GCB (SG a 3 años, 49% vs 74%, p = 0,02, prueba de log rank), coincidiendo con estos resultados el autor encontró una SG a los 3 años en los no-GCB, 50% vs 87% los GCB, p=0.005, coincidiendo también con otros autores⁴⁶ mientras que Yoon⁴⁵ no encontró diferencias significativas entre el tipo de CDO y la SG a los 5 años.

El IPI se ha asociado a la respuesta al tratamiento basado en esquema CHOP, la supervivencia libre de recaída y la SG, los subgrupos IPI intermedio-alto y alto se asociaron a una SG a los 5 años extremadamente pobre (intermedio alto: 43% y alto: 26%).

Batlle-López⁵⁴ en un estudio desarrollado en España, determinó que el IPI elevado se asoció significativamente con peor SG (p<0.001)⁵³. En el presente estudio, a partir de los 2 años, la SG en los pacientes de bajo riesgo fue de 91,8%, sin embargo, cuando fueron clasificados de alto riesgo a los 2 años fue de 58,4% y a los 5 años de 32,6%.

Según Hans y colaboradores⁵⁵, el IPI fue un factor predictivo independiente de la SG (P <0.0001), con estos en el grupo de alto riesgo (score 3-5) teniendo 4.2 veces (95% CI, 2.3-7.5) mayor riesgo de muerte. La clasificación IHQ fue también un predictor independiente de la SG (P < 0.001), con los casos no-GCB teniendo 3.6 veces (95% CI, 1.9-6.6) mayor riesgo de mortalidad, los pacientes No-GCB con IPI elevado tuvieron particularmente pobre pronóstico con una media de SG de tan solo 1 año. Estos resultados están relacionados con los encontrados por el investigador.

CONCLUSIONES:

Existió un predominio del sexo masculino y de los adultos mayores, no existió relación entre las clasificaciones de Hans y las variables clínicas estudiadas. Los no-GCB se asociaron a estadios avanzados.

La SG fue menor que la reportada en la literatura con posible relación con el no uso del Rituximab junto al CHOP en la primera línea de tratamiento de la mayoría de los pacientes.

Los pacientes clasificados como GCB presentaron una SG superior a los no-GCB, por lo que el algoritmo de Hans constituye un importante marcador predictivo de la enfermedad y una alternativa al no contar con los estudios GEP.

El IPI continúa siendo una herramienta clínica básica para definir el pronóstico del LBDCG, ya que los pacientes que presentan bajo riesgo presentan mayores tasas de SG que los alto riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Linch DC. Chapter 94: General Considerations of Lymphomas: Incidence Rates, Etiology, Diagnosis, Staging, and Primary Extranodal Disease. In: Kaushansky K., Prchal JT., Burns LJ., Lichtman MA., Levi, M., Linch, D. C. Williams Hematology .10th ed. New York: McGraw-Hill. 2021. pp3279-3300.
- 2- Gao J., Hochberg EP. CHAPTER 31. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. In: Chabner BA., Longo DL. Harrisons Manual of Oncology. 2nd Ed. New York: McGraw-Hill. 2014. pp.304-311.
- 3- Abramson J S. Capítulo 103 Linfomas no Hodgkin, En: Niederhuber, J. E., Armitage, J. O., Doroshow, J. H., Kastan, M. B., & Tepper, J. E., editores. Abeloff. Oncología clínica. Sexta edición. Philadelphia, PA: Elsevier. 2020. p. 1926-1946.
- 4- Shipra Gandhi et al : Diffuse large B-cell Lymphoma . [Internet]. [Consultado 3 Nov 2020]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/202969-overview#a1>
- 5- Freedma AS., Jacobson CA., Ng A., Aster JC. Chapter 98 Non-Hodgkin Lymphoma. In: DeVita, V. T., Jr., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A., editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology. 11th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2019. pp. 2976-2985.
- 6- Reddy NM., Moyo T K., Greer JP. Chapter 89- Non-Hodgkin Lymphoma in Adults. In: Greer JP.; Rodgers GM.; Glader B; Arber DA.; Means RT.; List A F et al, Editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 14th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2019. p. 5716-5826
- 7- Melani Ch., Roschewski M. Chapter 28 Non-Hodgkin's Lymphoma. In: Abraham J., Gulley JL., editors. The Bethesda Handbook of Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2019. pp. 465-482.
- 8- Galán Álvarez YH, Iglesias Ventura Y, Kindelán Valerino G, Plana Cancio S, Fernández Garrote LM. Incidencia de cáncer en Cuba en el 2016. RevCub Oncol [revista en internet] 2020. [citado 8 Feb 2021];18(3): [aprox. op]. Disponible en: <http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/46>
- 9- Registro Nacional de Cáncer de CUBA. Anuario de incidencia de cáncer en Cuba 2016. Edición Marzo 2020 [en línea] Disponible en: rnc.sld.cu/wp-content/uploads/2016/07/anuario_Incidencia-de-Cancer-en-Cuba-2016.pdf
- 10- Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de Cuba. 2017. Edición 2018. [en línea] Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/anuario-estadisticode-cuba/>
- 11- Areces López A, Labrada Placeres L. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes con linfoma en un período de diez años en San Cristóbal. 16 de Abril (Internet). 2019(citado el 8Feb2021); 58 (271): 4-8. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/753
- 12- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B cell Lymphomas. Version 4.2020. .2020 August 13. National Comprehensive Cancer Network. available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
- 13- Dunleavy K., Wilson WH. Chapter 82 - Diagnosis and Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Burkitt Lymphoma. In: Hoffman R., Benz EJ., Silberstein LE, Heslop HE., Weitz JI., Anastasi J et al., Editors. Hematology, Basic Principles and Practice. Seventh Edition.

Philadelphia: Elsevier; 2018, Pages 1309-1317. ISBN: 9780323357623.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00082-2>.

- 14- Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez – Guillermo A, Walewski J et al. 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
- 15- Castañeda-Ruiz P, Via y Rada F, Serra-Jaramillo R, Paz-Cornejo E, Salas-Sánchez F. Linfoma difuso de células B grandes: ¿una sola enfermedad? *Revperumedexp salud publica [internet]*. 2017 Jul [citado 20 Dic 2020]; 34(3):551-9. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000300024&lng=es. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2017.343.2.803>.
- 16- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid Neoplasms. *Blood*. 2016 MAY 19; 127(20): 2375-2390. DOI 10.1182/blood-2016-01-643569. Epub 2016 Mar 15. PMID:26980727; PMCID: PMC4874220.
- 17- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J ,Editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues . Revised 4th edition. IARC: Lyon 2017
- 18- Grimm KE, O'Malley DP. Aggressive B cell lymphomas in the 2017 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Ann Diagn Pathol*. 2019;38:6-10. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2018.09.014
- 19- Choi SM, O'Malley DP. Diagnostically relevant updates to the 2017 WHO classification of lymphoid neoplasms. *Ann Diagn Pathol*. 2018;37:67-74. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2018.09.011
- 20- Shah HJ, Keraliya AR, Jagannathan JP, Tirumani SH et al. DLBCL in the Era of Precision Oncology: How Imaging Is Helpful. *Korean J Radiol*. 2017 Jan-Feb;18(1):54-70. doi: 10.3348/kjr.2017.18.1.54. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28096718; PMCID: PMC5240489.M.
- 21- Crump M. Management of Relapsed DLBCL. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016 Dec;30(6):1195-213.doi: 10.1016/j.hoc.2016.07.004. PMID: 27888875
- 22- Coccato N, Anelli L, Zagaria A, Perrone T, Specchia G, Albano F. Molecular Complexity of DLBCL: Can It Be a Roadmap for Precision Medicine?. *Cancers (Basel)*. [Internet]. 2020, 12(1):185. Published 2020 Jan 11. doi:10.3390/cancers12010185
- 23- Perfecto-Avalos, Y., Garcia-Gonzalez, A., Hernandez-Reynoso, A. et al. Discriminant analysis and machine learning approach for evaluating and improving the performance of immunohistochemical algorithms for COO classification of LDCGB. *J TranslMed* 17, 198 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1951-y>

- 24- Camicia R, Winkler HC, Hassa PO. Novel drug targets for personalized precision medicine in relapsed/refractory DLBCL: a comprehensive review. *Mol Cancer*. 2015 Dec 11;14:207. doi: 10.1186/s12943-015-0474-2. PMID:26654227;PMCID:PMC4676894
- 25- Nowakowski GS, Feldman T, Rimsza LM, Westin JR, Witzig TE, Zinzani PL. Integrating precision medicine through evaluation of cell of origin in treatment planning for DLBCL. *Blood Cancer J*. 2019 May 16;9(6):48. doi: 10.1038/s41408-019-0208-6. PMID: 31097684; PMCID: PMC6522601
- 26- Staiger AM, Ziepert M, Horn H, et al. Clinical Impact of the Cell-of-Origin Classification and the MYC/ BCL2 Dual Expresser Status in DLBCL Treated Within Prospective Clinical Trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2515-2526. doi:10.1200/JCO.2016.70.3660
- 27- Liu Y, Barta SK. DLBCL: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2019 May;94(5):604-616. doi:10.1002/ajh.25460. PMID: 30859597
- 28- Phang KC, Hussin NH, Abdul Rahman F, Tizen NMS, Mansoor A, Masir N. Characterisation of immunogenotypes of DLBCL. *Malays J Pathol*. 2019 Aug;41(2):101-124. PMID: 31427546
- 29- Rotaru I, Tănase AD, Nacea JG, Pătraşcu Ş, Olteanu OA, Pătraşcu AM. Heterogeneity among DLBCL: new entities in WHO classification, a first step in personalized therapy. *Rom J MorpholEmbryol*. 2019;60(1):41-48. PMID: 31263826.
- 30- Abdulla M, Hollander P, Pandzic T, Mansouri L, Ednersson SB, Andersson PO, et al. Cell-of-origin determined by both gene expression profiling and immunohistochemistry is the strongest predictor of survival in patients with DLBCL. *Am J Hematol*. 2020 Jan;95(1):57-67. doi: 10.1002/ajh.25666. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31659781; PMCID: PMC6916573.
- 31- Chan A, Dogan A. Prognostic and Predictive Biomarkers in DLBCL. *Surg Pathol Clin*. 2019 Sep; 12 (3): 699-707. doi:10.1016/j.path.2019.03.012. Epub 2019 May 23. PMID: PMC6668922
- 32- Rutherford SC, Leonard JP. DLBCL Cell of Origin: What Role Should It Play in Care Today? *Oncology (Williston Park)*. 2018 Sep 15;32(9):445-9. PMID: 30248164.
- 33- Wawire J, Sayed S, Moloo Z, Sohani AR. DLBCL in Kenya: MYC, BCL2, and the Cell of Origin. *J Glob Oncol*. 2019 May;5:1-8. doi: 10.1200/ JGO. 18.00203. PMID: 31045473; PMCID: PMC6657604.
- 34- WnNajmiyah WAW, Azlan H, Faezahtul AH. Classifying DLBCL according cell of origin using Hans algorithm and its association with clinicopathological parameters: A single centre experience. *Med J Malaysia*. 2020;75(2):98-102. PMID: 32281588
- 35- Fu K, Weisenburger DD, Choi WWL, Perry KD, Smith LM, Shi X, et al. Addition of Rituximab to Standard Chemotherapy Improves the Survival of Both the Germinal Center B-Cell-Like and Non-Germinal Center B-Cell-Like Subtypes of DLBCL. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(28):4587-94.
- 36- Geoffrey Shouse, Miemie Thinn, "A Case Report of Nongerminial Center B-Cell Type DLBCL Treated to Complete Response with Rituximab and Ibrutinib", *Case Reports in Hematology*, vol. 2018, Article ID 5471368, 5 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5471368>

- 37- Crombie JL, Armand P. Diffuse Large B-Cell Lymphoma's New Genomics: The Bridge and the Chasm. *J Clin Oncol*. 2020;38(30):3565-74. doi:10.1200/JCO.20.01501. Epub: 2020 Aug 19. PMID: 32813609; PMCID:PMC7571794
- 38- Gao H, Gong Z. Beyond international prognostic index: risk stratification in DLBCL. *Translational Cancer Research*; Vol 6, Supplement 1 (February 2017): *Translational Cancer Research*. 2017.doi: 10.21037/tcr.2017.02.42
- 39- Lacy SE, Barrans SL, Beer PA, Painter D, Smith AG, Roman E, Cooke SL, Ruiz C, Glover P, Van Hoppe SJL, Webster N, Campbell PJ, Tooze RM, Patmore R, Burton C, Crouch S, Hodson DJ. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood*. 2020 May 14;135(20):1759-1771. doi: 10.1182/blood.2019003535. PMID: 32187361; PMCID: PMC7259825
- 40- Lodhi N, Tun M, Nagpal P, Inamdar AA, Ayoub NM, Siyam N, et al. Biomarkers and novel therapeutic approaches for DLBCL in the era of precision medicine. *Oncotarget*. 2020;11(44):4045-73.doi:10.18632/oncotarget.27785. PMID:33216822;PMCID:PMC7646825
- 41- Nowakowski GS, Blum KA, Kahl BS, Friedberg JW, Baizer L, Little RF, et al. Beyond RCHOP: A Blueprint for DLBCL Research. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(12):djw257.doi:10.1093/jnci/djw257. PMID:27986884;PMCID:PMC6080361
- 42- Serra-Valdés M, Borrego-Moreno Y, Viera-García M. Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes. Presentación de un caso. *Revista Finlay [revista en Internet]*. 2019 [citado 2020 Nov 20]; 9(3):[aprox. 5 p.].Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/716>
- 43- Heredero Gómez A. Identificación de biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento con R-CHOP en linfomaB difuso de célula grande (LBDCG). [Trabajo fin de grado]. Madrid : E.T.S. de Ingeniería Agronómica, Alimentaria y de Biosistemas (UPM); 2019. 40p. Disponible en: <http://Oa.upm.es/57374/>
- 44- Dickinson M.; Seymour JF. Chapter 97: Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Related Diseases. En: Kaushansky K., Prchal JT., Burns LJ., Lichtman MA., Levi, M., Linch, D. C. *Williams Hematology* .10th ed. New York: McGraw-Hill .2021.p3401-3434
- 45- Yoon N, Ahn S, Yong Yoo H, Jin Kim S, Seog Kim W, Hyeh Ko Y. Cell-of-origin of DLBCL determined by the Lymph2Cx assay: better prognostic indicator than Hans algorithm. *Oncotarget*. 2017 Mar 28;8(13):22014-22022. doi: 10.18632/oncotarget.15782. PMID: 28423544; PMCID: PMC5400642.
- 46- Ichiki A, Carreras J, Miyaoka M, Kikuti YY, Jibiki T, Tazume K, Watanabe S, Sasao T, Obayashi Y, Onizuka M, Ohmachi K, Yoshiba F, Shirasugi Y, Ogawa Y, Kawada H, Nakamura N, Ando K. ClinicopathologicalAnalysisof 320 Cases of DLBCL Using the Hans Classifier. *J Clin ExpHematop*. 2017;57(2):54-63. doi: 10.3960/jslrt.17029. PMID: 29021515; PMCID: PMC6158052.

- 47- Lu TX, Miao Y, Wu JZ, Gong QX, Liang JH, Wang Z, Wang L, Fan L, Hua D, Chen YY, Xu W, Zhang ZH, Li JY. The distinct clinical features and prognosis of the CD10⁺ MUM1⁺ and CD10⁻ Bcl6⁻ MUM1⁻ diffuse large B-cell lymphoma. *Sci Rep*. 2016 Feb 9;6:20465. doi: 10.1038/srep20465. PMID: 26857366; PMCID: PMC4746587.
- 48- Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018 Jan;50(1):74-87. doi:10.1016/j.pathol.2017.09.006. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29167021
- 49- Ozbalak M, Ar MC, Tuzuner N, Salihoglu A, Eskazan AE, Ongoren Aydin S, Baslar Z, Soysal T, Aydin Y, Barak Dolgun A, Ergonul O, Ferhanoglu B. Detailed analysis of DLBCL patients: a single-center, retrospective study. *ISRN Hematol*. 2013 Jul 30;2013:908191. doi: 10.1155/2013/908191. PMID: 23984080; PMCID: PMC3747433.
- 50- Quintero Sierra Y, Hernández Padrón C, Concepción Fernández Y, Romero González A, Macia Perez I, Lam RM. Caracterización de pacientes adultos con Linfoma No Hodgkin difuso de células grandes B. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]*. 2020[citado 8 Feb 2021];36(4): [aprox. 0p.]. Disponible en:<http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1225>
- 51- Socarrás Ferrer Bertha B, del Valle Pérez Lázaro O, Martínez Machado Mercedes, Silva Aguiar Roberto F, Macías Abraham Consuelo. Linfomas B y T: Diagnóstico inmunofenotípico de los linfomas no hodgkinianos. *Rev Cubana HematolInmunolHemoter [Internet]*. 2003 Abr [citado 2020 Nov 02]; 19. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000100003&lng=es.
- 52- Balagué O, Campo E. Refining the prognostic impact of the cell of origin in diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2017 May 1;28(5):918-920. doi: 10.1093/annonc/mdx133. PMID: 28368451.
- 53- Noiwattanakul J, Assanasen T, Rojnuckarin P, Intragumtornchai T. Shorter Overall Survival in Non-Germinal Center of DLBCL Based on Hans' Criteria among Thai Patients. *J Hematol Transfus Med [Internet]*. 2017 [citado 2020 Nov 20].27:411-421. disponible en: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JHematolTransfusMed/article/view/78303>
- 54- Batlle-López A, González de Villambrosía S, Francisco M, Malatxeberria S, Sáez A, Montalban C, Sánchez L, et al. Stratifying DLBCL patients treated with chemoimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker. *Oncotarget*. 2016 Apr 5;7(14):18036-49. doi: 10.18632/oncotarget.7495. PMID: 26910115; PMCID: PMC4951269.
- 55- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275-82.doi: 10.1182/blood-2003-05-1545