



**Universidad
de La Laguna**

**VALOR PRONÓSTICO DEL RETRASO EN
EL INICIO DEL TRATAMIENTO EN EL
LINFOMA DIFUSO DE CELULAS
GRANDES B**

Curso 2022-2023

Autor: Ignacio Artiles Santana

Tutor: Sunil Lakhwani Lakhwani

Cotutor: José María Raya Sánchez

	Página
ÍNDICE	
1. Resumen	3
2. Abstract	4
3. Introducción y justificación del trabajo	5
4. Objetivos	11
5. Material y métodos	12
6. Análisis estadístico	15
7. Resultados	16
7.1. Descriptivo de la muestra	16
7.2. Tiempo entre inicio de síntomas y tratamiento	18
7.3. Tiempo entre diagnóstico y tratamiento	19
7.4. Ambulantes vs ingresados	20
7.5. Análisis univariante y multivariante	21
8. Discusión	24
9. Conclusiones	27
10. ¿Qué he aprendido del TFG?	28
11. Bibliografía	29

1. RESUMEN

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) supone aproximadamente un 30% de los linfomas no Hodgkin en adultos en los países desarrollados y un porcentaje aún mayor en los países en vías de desarrollo. Es el paradigma de los linfomas agresivos y su supervivencia a los 5 años con tratamiento se sitúa en torno a un 60-70%. Como en otras neoplasias, el retraso en el diagnóstico y consecuentemente en el tratamiento puede influir en el pronóstico, pero no ha sido estudiado de forma apropiada.

En este estudio revisamos las historias clínicas de 52 pacientes diagnosticados de LDCGB entre 2010 y 2015 para analizar el valor pronóstico del retraso en el diagnóstico y tratamiento en pacientes con LDCGB. Se establecieron dos tiempos: a) Tiempo entre inicio de síntomas relacionados con LDCGB y tratamiento y b) Tiempo entre el diagnóstico anatomopatológico y el tratamiento. Se midió la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) desde el inicio del tratamiento.

Los pacientes con un tiempo entre inicio de síntomas e inicio del tratamiento mayor a 134 días presentaron peor SG que aquellos con un tiempo menor a 134 días ($p=0,018$). La SLP de aquellos pacientes con más de 134 días entre el inicio de síntomas y tratamiento tiende a ser peor que la de los pacientes con menos de 134 días, pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0,11$). Los pacientes que esperaban menos de 10 días entre el diagnóstico y el tratamiento presentaron peor SLP ($p=0,037$) que aquellos con un tiempo de espera mayor. En el modelo de regresión de Cox para el análisis multivariante de SG el tiempo entre inicio de síntomas y tratamiento menor a 134 días mostró ser un factor pronóstico independiente.

El tiempo entre el inicio de síntomas y el tratamiento ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en el LDCGB. Si se confirman estos resultados se deben buscar estrategias para procurar un diagnóstico precoz y consecuentemente un mejor pronóstico.

Palabras clave: linfoma difuso de células grandes B, tiempo, síntomas, pronóstico, supervivencia

2. ABSTRACT

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) constitutes approximately 30% of adult non-Hodgkin lymphomas in developed countries, and even a higher percentage in developing countries. It is the paradigm of aggressive lymphomas and with standard treatment 5-year overall survival ranges from 60 to 70%. As in other aggressive malignancies delay in diagnosis and consequently delay in starting effective treatment could influence in prognosis, but it has not been studied properly.

In this study, we reviewed medical records of 52 patients with a diagnosis of DLBCL from 2010 to 2015 to evaluate the prognosis value of delay in diagnosis and starting treatment in patients with DLBCL. We defined two times: a) time from any symptoms related to lymphoma begin until starting treatment and b) time from diagnosis until starting treatment. Both progression free survival (PFS) and overall survival (OS) began to be counted from the start of treatment

Patients with more than 134 days from symptoms to treatment had worse OS than patients with less than 134 days ($p=0,018$). Although PFS curves between patients with more or less than 134 days separate from each other, differences were only near statistically significance ($p=0,11$). Patients with less than 10 days from diagnosis to treatment had worse PFS ($p=0,037$) than those with more than 10 days. Univariate analysis was statistically significant for IPI, red cell distribution width and outpatient vs inpatient in addition to time from symptoms to treatment. In Cox regression model for multivariate analysis for OS including these factors, only time from symptoms to treatment more or less than 134 days were statistically significant.

Time from symptoms start until we administrate treatment is an independent prognosis factor for OS in DLBCL. If these findings are confirmed in other series, efforts for earlier diagnosis should be made to avoid worsening prognosis.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, time, symptoms, prognosis, survival

3. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) se define como un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides cuya característica común es una proliferación clonal de células B malignas germinales o post germinales que expresan positividad para marcadores como el CD19, CD20, CD22, CD79a o CD45. Globalmente es el linfoma no Hodgkin más frecuente, suponiendo un 30-40 % de los casos totales. Sin embargo, algunos trabajos sugieren que en nuestro entorno pudiera ser el segundo más frecuente tras el linfoma folicular [1]. Constituye el paradigma de los linfomas agresivos y tiene una incidencia de 5,6 casos/100000 habitantes y una mortalidad de 1,8 casos/100000 habitantes. La incidencia es superior en hombres que en mujeres (6,7:4,6) y la media de edad al diagnóstico es de 66 años. [2]

El LDCGB puede originarse de novo (lo más frecuente) o ser resultado de una transformación de un linfoma indolente. La forma de presentación más habitual es la presencia de linfadenopatías generalizadas. También es común la presencia de síntomas B (fiebre, sudoración profusa y pérdida de peso) en estos pacientes. Si bien es cierto que es menos común que en el linfoma de Hodgkin y que su implicación en el pronóstico de la enfermedad está menos establecido, la presencia de síntomas B reflejan agresividad y estadio avanzado en pacientes con LDCGB. En un 30% de pacientes puede observarse afectación extranodal, afectando a huesos, testículo, bazo, tracto gastrointestinal, SNC... que a su vez puede condicionar la sintomatología inicial [3,4].

En cuanto a la etiopatogenia del LDCGB, se han identificado una serie de factores de riesgo que se dividen en no modificables y modificables. Entre los no modificables destacan la edad avanzada, el género masculino, la historia familiar o la presencia de enfermedades autoinmunes tales como el síndrome de Sjögren o el lupus eritematoso sistémico. En cuanto a los factores de riesgo modificables tienen especial importancia la radiación y las infecciones originadas por virus como el VIH, el HTLV-1, el HHV-8 o el VHC. [5]

El diagnóstico se hace habitualmente a partir de la biopsia escisional de un ganglio linfático sobre la que se realizarán estudios morfológicos, inmunohistoquímicos y

genéticos. El PEC-TC se ha convertido en la principal herramienta para evaluar la extensión de la enfermedad y para la estadificación del LDCGB. No obstante, no está exenta de limitaciones, pues la presencia de inflamación o infección puede dar como resultado falsos positivos y la presencia de enfermedad microscópica puede pasar inadvertida. [1]

Las características moleculares permiten clasificar los LDCGB en base a la célula de origen en:

- Célula del centro germinal (GCB)
- Célula B activada (ABC)
- No clasificado

Sin embargo, en la mayoría de los centros estas técnicas moleculares, no están disponibles para la práctica asistencial habitual. Pero con la inmunohistoquímica, mediante el algoritmo de Hans, se consigue una correlación en torno al 70-80%. [6]

El reordenamiento del gen c-MYC está presente en un 10-15% de LDCGB y hasta la mitad de estos poseen también reordenamiento del proto-oncogen BCL2 y/o de su represor de transcripción BCL6. Con la presencia de estos reordenamientos surgen nuevos tipos de LDCGB con un pronóstico especialmente desfavorable conocidos como doble-hit y triple-hit. Estos subtipos con tan mal pronóstico constituyen ya, en las últimas clasificaciones de enfermedades linfoproliferativas, una entidad diferente al LDCGB. Por otra parte, aquellos LDCGB sin reordenamiento, pero con sobreexpresión de c-MYC y BCL6 (>40% y >50% por inmunohistoquímica respectivamente) se conocen con doble expresores suponen un factor pronóstico adverso, aunque no tanto como los que tienen reordenamiento genético. [1,7]

Para el estadiaje del LDCGB se emplea la clasificación de Ann-Arbor con la modificación de Costwold (Tabla 1). En el momento del diagnóstico, un 20% de los pacientes presentan un estadio I, un 20% estadio II, un 18% estadio III, un 36% estadio IV y un 6% un estadio desconocido. Por tanto, tan solo un 40% de los casos se diagnostican en un estadio limitado, lo cual empeora el pronóstico considerablemente.

Tabla 1. Clasificación de Ann-Arbor con la modificación de Costwold

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	Afectación de una sola región ganglionar o estructura linfática
II	Afectación de dos o más regiones linfáticas al mismo lado del diafragma (el mediastino se considera un único sitio, mientras que los ganglios hiliares son considerados bilateralmente). El número de regiones ganglionares debe indicarse con un sufijo (p.ej. II3)
III	Afectación de regiones ganglionares o estructuras linfáticas a ambos lados del diafragma
III₁	Con o sin afectación de los ganglios esplénicos, hiliares, celiacos o portales
III₂	Con afectación de los ganglios para-aórticos, iliacos y mesentéricos
IV	Afectación de uno o más sitios extranodales además de un sitio para el que se utilizó la designación "E" (ver abajo)
NOMENCLATURA APLICABLE A CUALQUIER ESTADIO	
A	Ausencia de síntomas
B	Fiebre > 38o durante más de 3 días, sudores nocturnos profusos, pérdida inexplicada de peso (> 10 %) en los últimos seis meses
X	Enfermedad voluminosa (ensanchamiento mediastínico superior a 1/3 o masa ganglionar de diámetro máximo superior a 10 cm). Hoy se acepta > 6 cm como masa voluminosa.
E	Afectación de un único sitio extralinfático contiguo

El LDCGB es un tumor agresivo pero curable, con una alta quimiosensibilidad que permite una tasa de supervivencia global a los 5 años en torno al 60-70%. La primera línea de tratamiento es, desde hace muchos años, el esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona), con lo que aproximadamente 2/3 de los pacientes alcanzarán una respuesta completa (RC) aunque algunos recaerán. Con la segunda línea de tratamiento, asociando habitualmente un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de consolidación, se consigue rescatar en torno a un 10-15% de pacientes. Los pacientes refractarios o que recaen

tras dos líneas de tratamiento hasta hace pocos años tenían un pronóstico infausto. Sin embargo, la incorporación de la terapia celular con las CART ha mejorado notablemente el pronóstico de estos pacientes estando aprobada en la actualidad para pacientes refractarios a 2 o más líneas de tratamiento. En base a los buenos resultados de los estudios, es probable que en los próximos años este tratamiento se incorpore a la segunda línea de tratamiento [3,7].

El principal índice pronóstico para el LDCGB sigue siendo a día de hoy el Índice Pronóstico Internacional (IPI) (Tabla 2), aprobado en 1993 y validado posteriormente tras la aparición del rituximab como un pilar fundamental del tratamiento (R-IPI). Además, ha sido también validado para pacientes menores de 60 años (IPI ajustado por edad). El IPI recoge variables intrínsecas del paciente como la edad o el ECOG y variables que reflejan la extensión y agresividad del tumor como el estadio Ann Arbor, la LDH y la afectación extranodal, con un valor de 1 punto para cada variable y por tanto con una puntuación máxima de 5. La supervivencia global a los 3 años según el IPI es de 91% para pacientes con una puntuación de 0-1, 81% para 2, 65% para 3 y 59% para 4-5. Pese a que el IPI ha sido ampliamente validado por numerosos estudios, presenta limitaciones a la hora de identificar pacientes con una tasa de supervivencia libre de eventos inferior al 50%, por lo que se ha desarrollado la escala NCCN-IPI, que permite categorizar con mayor precisión los pacientes de bajo y alto riesgo (SG a los 5 años: 95% y 33% respectivamente) que el IPI (SG a los 5 años: 90% y 54% respectivamente) [7-11]

Tabla 2. Índice Pronóstico Internacional

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL	
Edad	Mayor a 60
ECOG > 2	Mayor o igual a 2
Afectación extranodal	Mayor o igual a 2
LDH	Elevada
Estadio Ann-Arbor	Estadio III o IV
RIESGO	PUNTUACIÓN
Bajo	0 – 1

Bajo – intermedio	2
Intermedio – alto	3
Alto	4 – 5

La edad al diagnóstico es uno de los principales factores pronósticos en pacientes con LDCGB debido a una menor tolerancia al tratamiento y a una mayor prevalencia de características moleculares desfavorables como el subtipo ABC o la expresión de BCL2. [12]

Se define estadio limitado o localizado de la enfermedad a aquellos casos en estadio I-II de Ann Arbor con masa tumoral inferior a 10 cm. Estos pacientes por lo general no presentan factores pronósticos adversos como altos niveles de LDH o síntomas B y se corresponden en un 59-75% al subtipo GCB de mejor pronóstico en comparación con aquellos pacientes con enfermedad avanzada en los que el porcentaje ronda el 50%. [13]

En cuanto a la célula de origen, el subtipo GCB tiene un pronóstico significativamente mejor que el subtipo ABC, con una SLP y una SG a los 5 años de un 76% frente a un 31% y un 80% frente a un 45% respectivamente [7].

La malnutrición ha demostrado ser un importante factor pronóstico tanto en LDCGB como en neoplasias sólidas, con un riesgo aumentado de neutropenia febril y peores tasas de SG [14]

Las neoplasias hematológicas tienen una alta tasa de recambio celular y por ello el ADN circulante es una herramienta especialmente útil en este tipo de tumores para evaluar la respuesta al tratamiento y como factor pronóstico para SG y SLP. [2,8]

El ADE o amplitud de distribución eritrocitaria es un parámetro hematológico ampliamente utilizado en la práctica clínica que refleja la heterogeneidad del volumen de los hematíes. Se relaciona con la respuesta inflamatoria sistémica y según diversos estudios se ha establecido como un factor pronóstico independiente sólido en pacientes con LDCGB. [15,16].

El retraso en el inicio del tratamiento es un factor pronóstico bien estudiado en diferentes neoplasias sólidas como el cáncer de mama, pulmón o colon. Tanto el

retraso en el tiempo de diagnóstico (desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico) como el retraso en el tiempo de tratamiento (desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento) o el tiempo total (desde el inicio de síntomas hasta el inicio de tratamiento) conllevan en la mayor parte de estudios un peor pronóstico y mayor riesgo de desarrollar enfermedad metastásica en lugar de localizada [17-22]. En neoplasias oncohematológicas no hay tanta evidencia, tal vez porque la mayoría de estas neoplasias son diseminadas de entrada. En concreto, en el LDCGB no hay trabajos que evalúen de forma adecuada el retraso en el tiempo que va desde el inicio de síntomas y los trabajos que hay evalúan casi exclusivamente el intervalo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento con resultados sorprendentes porque la mayoría de los estudios encuentran que tienen peor pronóstico aquellos pacientes con un tiempo más corto [23-27]. Probablemente estos hallazgos se deban a que los pacientes en peor situación clínica y por tanto con peor pronóstico, sean tratados con más premura por los especialistas clínicos.

Nuestra hipótesis es que en el LDCGB el tiempo que va desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de tratamiento pueda ser, al igual que en neoplasias sólidas, un factor pronóstico adverso.

4. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Evaluar si el tiempo entre inicio de síntomas y comienzo de tratamiento influye en la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP)

Objetivos secundarios:

- Evaluar si el tiempo entre diagnóstico y comienzo del tratamiento influye en la SG y SLP

5. MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo observacional unicéntrico en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Se recogieron datos clínicos y biológicos de pacientes diagnosticados y tratados de LDCGB entre 2010 y 2015 utilizando la historia clínica electrónica en SAP.

Sujetos del estudio:

Pacientes diagnosticados de LDCGB en el CHUC según los criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión: pacientes diagnosticados y tratados de LDCGB entre el 2010 y 2015 en el CHUC
- Criterios de exclusión: pacientes diagnosticados fuera del periodo entre 2010 y 2015, aquellos cuyas historias clínicas no estén completas o no se disponga de información suficiente y pacientes con LDCGB como evolución de un linfoma indolente previo.

Variables:

- Edad al diagnóstico
- Sexo
- Ambulante/ingresado
- Fecha de inicio de síntomas
- Fecha del primer contacto con el Servicio de Hematología
- Fecha de diagnóstico
- Variante morfológica (anaplásico, inmunoblástico o centroblástico)
- Subtipo molecular (centro-germinal o activado)
- Estadio Ann Arbor
- Sintomatología B

- Parámetros analíticos hematológicos: leucocitos, linfocitos, hemoglobina, plaquetas, ADE
- Parámetros analíticos bioquímicos: LDH, β 2-microglobulina
- ECOG al diagnóstico
- Número y descripción de localizaciones extraganglionares si las hubiese
- Afectación esplénica y/o de médula ósea
- IPI
- Tratamiento de primera línea: descripción, fecha primer ciclo, respuesta
- Radioterapia de consolidación
- Tratamiento de segunda línea: motivo, descripción, fecha de primer ciclo y respuesta
- Éxito y fecha si procede
- Causa de la muerte si procede
- Recaída/progresión y fecha si procede
- Fecha de la última visita

Para cada paciente se calcularon dos tipos de supervivencia:

- **Supervivencia global (SG):** tiempo entre el inicio de tratamiento y el éxito o la fecha última visita en caso de no haber fallecido
- **Supervivencia libre de progresión (SLP):** tiempo entre el inicio de tratamiento y la recaída/progresión/éxito/fecha última visita (lo primero que ocurra).

Además, para cada paciente se calcularon dos intervalos de tiempo:

- **Tiempo 1:** tiempo entre el inicio de síntomas (según figura recogido en la historia clínica) y el inicio del tratamiento.

- **Tiempo 2:** tiempo entre la fecha del diagnóstico anatomopatológico y el inicio del tratamiento.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se empleó como medida central la media y como medida de dispersión el error estándar de la media (EEM) y aparecen expresadas como media \pm EEM y para variables cualitativas el número de sujetos y el porcentaje.

Todas las pruebas de hipótesis se realizaron con contraste de dos colas, aceptándose como significativo un valor $p < 0,05$.

Las probabilidades del tiempo de supervivencia global y del tiempo de supervivencia libre de progresión y las correspondientes curvas de supervivencia se realizaron según el método de Kaplan y Meyer. Las diferencias entre curvas se analizaron mediante el Log-Rank Test. Para el análisis univariante y multivariante usamos el modelo de regresión de Cox.

El análisis estadístico del estudio fue llevado a cabo mediante el paquete estadístico para Windows SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, Illinois, USA) versión 15.0.

7. RESULTADOS

7.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Se recogieron datos de 52 pacientes con un 50% de hombres y una edad media de 66 años (rango 18-91 años). Las principales características de los pacientes al diagnóstico y evolutivas se recogen en la tabla 3 (variables cualitativas) y tabla 4 (variables cuantitativas). La mayoría de los pacientes presentaban un estadio IV al diagnóstico (53,8%), niveles de LDH elevados (61,5%) y una puntuación IPI intermedia-alta o alta (55,8%). De los 52 pacientes, 38 fueron manejados como ingresados y 14 como ambulantes. En cuanto al tratamiento de primera línea, 40 pacientes recibieron un esquema de tratamiento con antraciclinas (R-CHOP, R-COMP o BR-CAP) y 12 recibieron un esquema sin antraciclinas (R-CVP o R-COP). De todos los pacientes, 33 (63,5%) alcanzaron la remisión completa y de ellos, 10 (19,2% del total) sufrieron una recaída.

Tabla 3. Descripción de las variables cualitativas de nuestra muestra

Características	n	%
Género masculino (n=52)	26	50%
Ingresados (n=52)	38	73,1
Estadio (n=52)		
I	3	5,8
II	7	13,5
III	14	26,9
IV	28	53,8
ECOG (n=27)		
0	2	3,8
1 o 2	21	40,4
3 o 4	4	7,7
IPI (n=52)		
Bajo o medio-bajo	23	44,2

Medio-alto o alto	29	55,8
LDH elevada (n=52)	32	61,5
Síntomas B presentes (n=52)	25	48,1
ADE elevado (n=52)	21	40,4
Afectación esplénica (n=52)	16	30,8
Afectación médula ósea (n=52)	16	30,8
Remisión completa (n=52)	33	63,5
Tratamiento de 1ª línea (n=52)		
R-CHOP o R-CHOMP o BRCAAP (n=52)	40	77
RCVP o RCOP (n=52)	12	23
Segunda línea (n=52)	21	40
Recaída (n=21)	10	47,6
Respuesta incompleta (n=21)	6	28,6
Progresión (n=21)	2	9,5
Toxicidad (n=21)	3	14,3
Éxitus (n=52)	34	65,4
Causa éxitus (n=34)		
Progresión	11	32,3
Infecciones	11	32,3
Otros	12	35,3

Tabla 4. Descripción de las variables cuantitativas de nuestra muestra

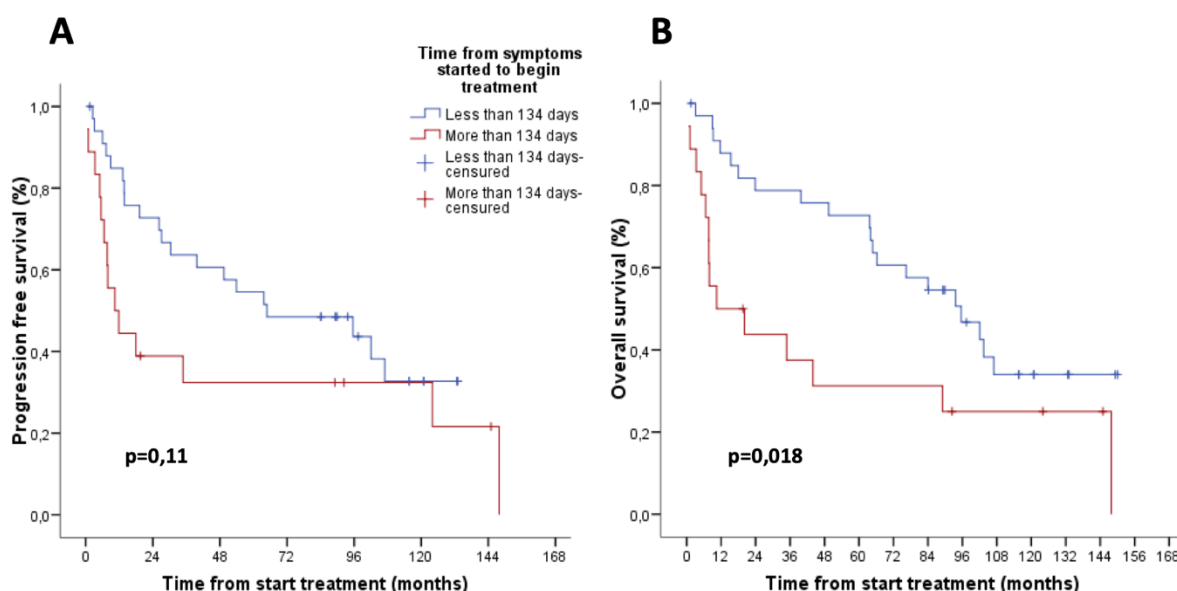
Variabes	$\bar{x} \pm EEM$	Máximo	Mínimo	n
Edad - diagnóstico	66,3 \pm 1,98	91	18	52
Hemoglobina (g/dl)	11,76 \pm 0,27	16,7	7,7	52
Leucocitos	8,11 \pm 0,44	19,1	2,7	52
Linfocitos	1,4 \pm 0,12	4,5	0,4	52
Plaquetas	274,17 \pm 18,43	921	23	52
β_2-microglobulina (mg/dl)	4 \pm 0,38	14,2	1,1	52
ADE	15,6 \pm 0,39	24,9	12,6	52

LDH	463,58 ± 71,87	2530	120	52
-----	----------------	------	-----	----

7.2. TIEMPO ENTRE INICIO DE SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO

Se calculó el tiempo entre el inicio de síntomas tal y como viene recogido en la historia clínica de los pacientes y el inicio del tratamiento. El tiempo medio fue de 130 días y la mediana de 108, con un rango entre 31 y 409 días. Tomando como referencia 134 días, que es el punto de corte entre el segundo y tercer tercil, se observó que aquellos pacientes en los que pasaban más de 134 días entre el inicio de síntomas y el inicio del tratamiento tenían una SG inferior que aquellos en los que se trataba el linfoma en menos de 134 días desde el inicio de la sintomatología (Figura 1A; $p=0,018$). En cuanto a la SLP, las curvas de superviviencia mostraban una tendencia a la separación, pero no alcanzaban la significación estadística (Figura 1B; $p=0,11$).

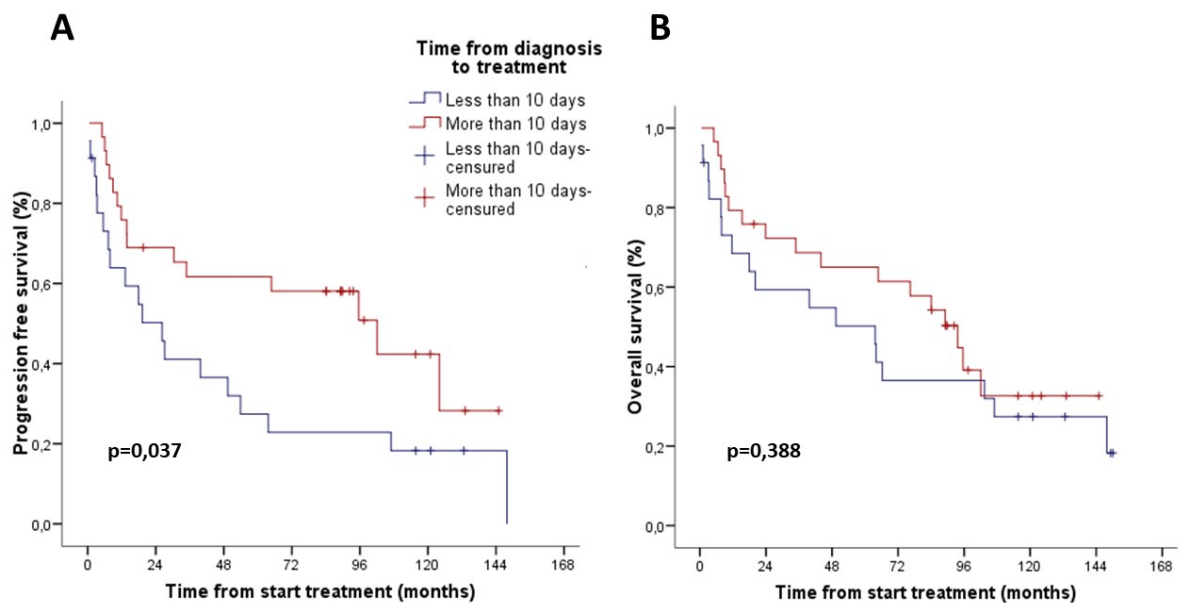
Figura 1. SLP (A) y SG (B) comparando un tiempo entre el inicio de síntomas y el inicio de tratamiento mayor o menor a 134 días



7.3. TIEMPO ENTRE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Se calculó el tiempo entre el diagnóstico anatomopatológico y el inicio de tratamiento. El tiempo medio fue de 22 días y la mediana de 13, con un rango entre 0 y 126 días. Se observó que aquellos pacientes tratados antes de 10 días tras el diagnóstico tenían una SLP significativamente inferior a los pacientes tratados después de 10 días (Figura 2A, $p=0,037$). En cuanto a la SG no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con un tiempo superior o inferior a 10 días (figura 2B, $p=0,388$).

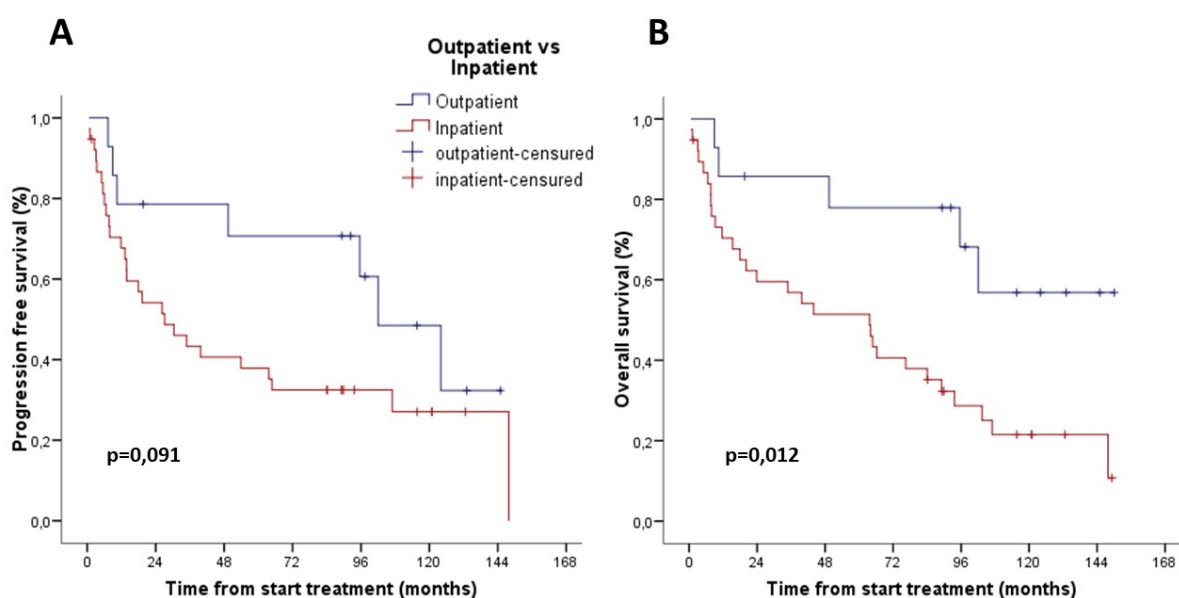
Figura 2. SLP (A) y SG (B) comparando un tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento mayor o menor a 10 días



7.4. AMBULANTES vs INGRESADOS

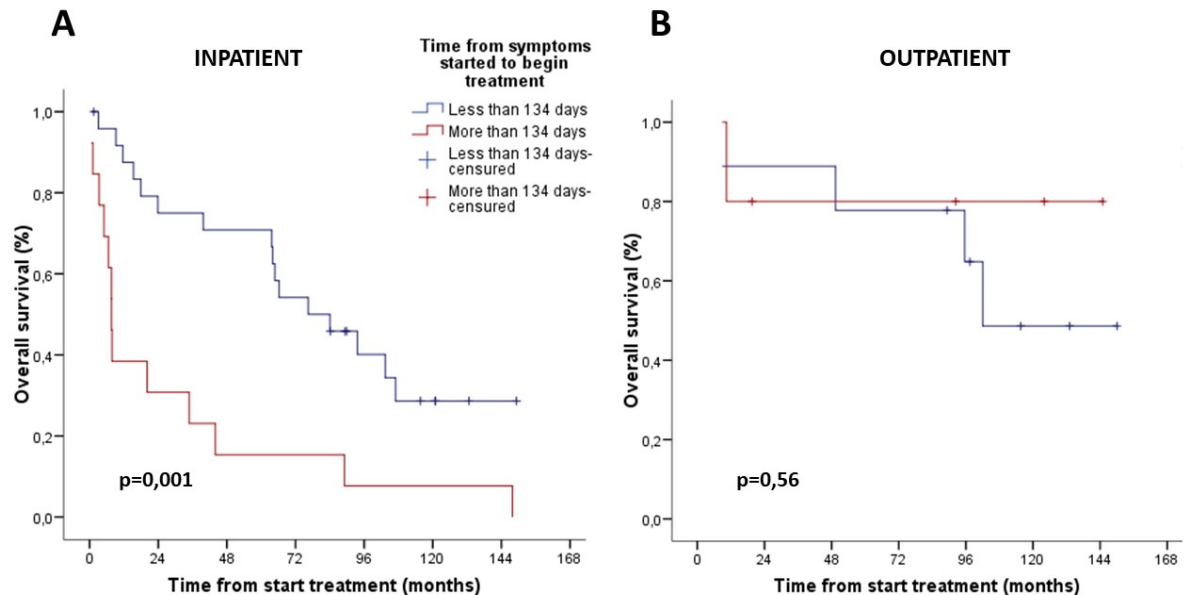
Debido a que nuestra muestra tenía una elevada proporción de pacientes que recibieron el primer ciclo de tratamiento hospitalizados, decidimos comparar la SG y SLP entre pacientes ingresados y ambulantes. Se observó que aquellos pacientes que eran tratados en régimen de ingreso tenían una SG significativamente menor que aquellos que lo hacían como ambulantes (Figura 3B, $p=0,012$). Las curvas de SLP por su parte mostraban una tendencia a separarse, pero sin llegar a la significación estadística (Figura 3A, $p=0,091$).

Figura 3. SLP (A) y SG (B) comparando pacientes ambulantes e ingresados



Por otra parte, se observó que la SG de los pacientes ingresados tratados en menos de 134 días desde el inicio de síntomas era significativamente mayor que aquellos en los que el tratamiento se demoraba más de 134 días (Figura 4A, $p=0,001$). No obstante, esto no sucedía en los pacientes ambulatorios, en los cuales se observó que el tiempo entre inicio de síntomas y tratamiento mayor o menor a 134 días no repercutía significativamente en la SG (Figura 4B, $p=0,56$).

Figura 4. SG en ingresados (A) y ambulatorios (B) comparando un tiempo entre el inicio de síntomas y el inicio de tratamiento mayor o menor a 134 días



7.5. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE

Se llevó a cabo un análisis univariante mediante la Regresión de Cox para la SG (Tabla 5) con los factores pronósticos más estudiados y validados en el LDCGB: estadio Ann Arbor (I/II o III/IV), LDH (elevada o normal), ADE (elevado o normal), IPI (bajo/intermedio-bajo o intermedio-alto/alto). Además, se analizaron la variable tiempo entre síntomas y tratamiento (más o menos de 134 días) y la variable ambulante/ingresado.

Tanto el estadio ($p=0,19$) como la LDH ($p=0,1$) resultaron ser estadísticamente no significativas, mientras que el ADE ($p=0,005$), el IPI ($p=0,036$), el ser ingresado ($p=0,018$) y el tiempo mayor de 134 días ($p=0,022$) resultaron ser significativas.

En un análisis multivariante con las 4 variables significativas se observó que el tiempo entre el inicio de síntomas y el tratamiento inferior a 134 mostró una significación estadística ($p=0,01$), mientras que el IPI ($p=0,898$), el ADE ($p=0,194$) y el ser ingresado ($p=0,095$) no resultaron ser significativos.

Tabla 5. Análisis univariante y multivariante para SG

VARIABLES	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	<i>p</i>	<i>HR</i>	CI 95%	<i>p</i>	<i>HR</i>	CI 95%
Estadio (I-II vs III-IV)	0,19	0,53	0,20 – 1,33			
LDH	0,1	0,54	0,25 – 1,13			
ADE	0,005	0,37	0,19 – 0,74	0,194	0,56	0,25 – 1,29
IPI (bajo/medio-bajo vs medio-alto/alto)	0,036	0,47	0,23 – 0,95	0,898	0,94	0,39 – 2,30
Ingresado vs ambulante	0,012	0,32	0,12 – 0,82	0,095	0,38	0,12 – 1,18
Tiempo <134 días	0,018	0,45	0,22 – 0,89	0,01	0,39	0,19 – 0,80

Por otra parte, se realizó una regresión de Cox para la SLP (Tabla 6) con las mismas variables que en el análisis anterior, sustituyendo en este caso el tiempo entre inicio de síntomas y el inicio del tratamiento por el tiempo entre diagnóstico y tratamiento. En el análisis univariante tan solo el ADE ($p = 0,049$) y el tiempo entre diagnóstico y tratamiento ($p = 0,04$) resultaron estadísticamente significativas, mientras que el resto de variables no lo fueron. Sin embargo, en el análisis multivariante ninguna de las dos variables mostró significación estadística.

Tabla 6. Análisis univariante y multivariante para SLP

VARIABLES	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	<i>p</i>	<i>HR</i>	CI 95%	<i>p</i>	<i>HR</i>	CI 95%
Estadio (I-II vs III-IV)	0,31	0,61	0,23 – 1,58			
LDH	0,06	0,50	0,24 – 1,04			
ADE	0,049	0,50	0,25 – 0,99	0,23	0,63	0,29 – 1,34
IPI (bajo/medio-bajo vs medio-alto/alto)	0,21	0,64	0,32 – 1,29			
Ingresado vs ambulante	0,1	0,49	0,21 – 1,14			
Tiempo > 10 días	0,04	0,49	0,24 – 0,97	0,17	0,59	0,28 – 1,26

8. DISCUSIÓN

En este trabajo encontramos que el tiempo que transcurre entre el inicio de síntomas y el inicio de tratamiento (tiempo global) en pacientes con un LDCGB es un factor pronóstico independiente teniendo peor SG aquellos pacientes con un tiempo superior a 134 días. Estos resultados validan nuestra hipótesis inicial de trabajo y al igual que ocurre en los tumores sólidos el retraso en este intervalo de tiempo global (entre el inicio de síntomas y el inicio del tratamiento) conlleva peor pronóstico [17-22]. Además, encontramos que el tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento (tiempo de tratamiento) también es un factor pronóstico, pero en sentido inverso, teniendo peor SLP aquellos pacientes en los que este tiempo es inferior a 10 días.

Hasta donde hemos podido buscar, no hay ningún estudio que investigue el tiempo global en LDCGB, y por ello ésta es la primera vez que se demuestra que este intervalo de tiempo es un factor pronóstico independiente. Los estudios que hay publicados hasta ahora en la literatura evalúan casi exclusivamente el tiempo de tratamiento (intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento) [24-27]. Lógicamente todos son retrospectivos, con muestras mayores que la nuestra y los resultados de prácticamente todos ellos, van en el mismo sentido que nuestros resultados demostrando tener peor pronóstico aquellos pacientes con tiempo de tratamiento más corto. El estudio más sólido es el escrito por Maurer y col. en 2018 en el que estudian este intervalo de tiempo de tratamiento en una serie de 986 pacientes afectados de LDCGB y tratados entre 2002 y 2013 que tienen una mediana de tiempo de tratamiento de 14 días y encuentran que aquellos pacientes con un tiempo >14 días tienen mejor supervivencia libre de evento a 24 meses. Los pacientes con un intervalo más corto se asociaron a otros factores pronósticos adversos como IPI, LDH, síntomas B o ECOG pero este intervalo de tiempo fue un factor pronóstico adverso independiente. En el mismo trabajo usan una segunda serie de validación de 1444 pacientes con LDCGB en la que confirman los mismos resultados [24].

En nuestra serie no encontramos valor pronóstico independiente en el análisis multivariante con este tiempo de tratamiento, pero probablemente por el pequeño tamaño muestral. En la discusión del trabajo de Maurer y col. y en los trabajos

posteriores que encuentran resultados similares se preguntan el por qué de estos resultados, por qué esos pacientes que tratamos más rápido van peor independientemente de los factores pronósticos establecidos. La interpretación que hacen es que probablemente el clínico identifica otras variables de mal pronóstico, no reconocidas formalmente y no recogidas en el IPI, que le lleva a tratar al paciente de forma precoz [24-27].

La proporción de pacientes manejados en régimen de hospitalización en nuestra muestra fue muy elevada (73,1%). En general estos pacientes suelen tener peor estado general, una enfermedad más agresiva y una enfermedad más extendida y por tanto peor pronóstico. Hemos confirmado que, en nuestra serie, los pacientes ingresados tienen peor pronóstico que los manejados en régimen ambulatorio y pensamos que podía actuar de factor de confusión. Sin embargo, en el análisis multivariante el valor pronóstico del tiempo global para SG es independiente respecto a si el paciente se manejó ingresado o ambulatorio.

Por otro lado, vemos que el valor pronóstico en SG de este tiempo global, es mucho mayor en pacientes hospitalizados que en pacientes ambulatorios en los que las curvas de Kaplan-Meier prácticamente no se separan (Figura 4). No hemos sabido dar una explicación consistente a por qué existe esta diferencia entre pacientes ingresados y ambulantes, aunque tal vez en los pacientes con una biología de la enfermedad más agresiva y por tanto con más síntomas (que les lleve a ingresar) el tiempo de evolución de la enfermedad es más determinante que en pacientes con una enfermedad menos agresiva.

Es evidente que, aunque haya numerosos factores pronósticos estudiados y validados en el LDCGB, todavía tenemos limitaciones para poder predecir con mayor exactitud el pronóstico de cada paciente. Por ello es fundamental seguir investigando para descubrir nuevas herramientas que permitan clasificar correctamente este tipo de pacientes. El tiempo global y el tiempo de tratamiento son parámetros que podrían aportar información al pronóstico global de cada paciente.

Nuestro estudio presenta dos claras limitaciones. Por un lado, el tamaño muestral es demasiado pequeño para poder sacar conclusiones sólidas, solo 52 pacientes. Por otro lado, la fecha de inicio de síntomas se ha extraído de las historias clínicas de los

pacientes, y por tanto pueden no ajustarse completamente a la realidad. Nosotros creemos que este estudio debería dar pie a continuar esta línea de investigación y plantear un trabajo probablemente multicéntrico con un mayor número de pacientes y con una mayor rigurosidad a la hora de recabar datos sobre el inicio de los síntomas, para verificar nuestros resultados.

9. CONCLUSIONES

1. En nuestra serie, el tiempo entre el inicio de síntomas y el inicio de tratamiento es una variable con valor pronóstico independiente para supervivencia global, teniendo peor pronóstico aquellos pacientes con más de 134 días. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en SLP.
2. En nuestra serie, el valor pronóstico del tiempo entre el inicio de síntomas y el inicio de tratamiento tiene más peso en aquellos pacientes que empiezan el tratamiento hospitalizados que en aquéllos que lo hacen de forma ambulatoria.
3. Al igual que lo descrito en la literatura previa, confirmamos que aquellos pacientes con un tiempo más corto entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento tienen peor pronóstico (SLP).

10. ¿QUÉ HE APRENDIDO DEL TFG?

El TFG ha significado un primer acercamiento a la labor de investigación que debe ser inherente a todo médico. Gracias al trabajo de estos meses he aprendido a realizar una búsqueda bibliográfica de calidad que suponga un punto de partida sólido a un estudio. Además, ha supuesto una primera toma de contacto con el programa informático del HUC para la recogida de datos y con el SPSS o el Excel para el almacenamiento y procesamiento de datos. Por último, me ha enseñado a trabajar en equipo y coordinarme con mis tutores para conseguir sacar adelante el trabajo.

Sin duda, gracias al TFG he adquirido competencias que pondré en práctica durante toda mi carrera como profesional de la salud.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Rivas Crespo AJ, Álvarez-Argüelles Cabrera HA. Clinical and pathologic characteristics of lymphoma cases in Hospital Universitario de Canarias from 2006 to 2015. 2017 June.
2. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021 May 1;96(5):617-629. doi: 10.1002/ajh.26151. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33661537; PMCID: PMC8172085.
3. Vodicka P, Klener P, Trneny M. Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Early Patient Management and Emerging Treatment Options. *Onco Targets Ther.* 2022 Dec 6;15:1481-1501. doi: 10.2147/OTT.S326632. PMID: 36510607; PMCID: PMC9739046.
4. Mamgain G, Singh PK, Patra P, Naithani M, Nath UK. Diffuse large B-cell lymphoma and new insights into its pathobiology and implication in treatment. *J Family Med Prim Care.* 2022 Aug;11(8):4151-4158. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_2432_21. Epub 2022 Aug 30. PMID: 36353039; PMCID: PMC9638643.
5. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel).* 2021 Jan 30;9(1):5. doi: 10.3390/medsci9010005. PMID: 33573146; PMCID: PMC7930980.
6. 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(1):275-282. doi:10.1182/blood-2003-05-1545
7. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2019 May;94(5):604-616. doi: 10.1002/ajh.25460. PMID: 30859597.
8. Papageorgiou SG, Thomopoulos TP, Katagas I, Bouchla A, Pappa V. Prognostic molecular biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era and their

therapeutic implications. *Ther Adv Hematol*. 2021 May 24;12:20406207211013987. doi: 10.1177/20406207211013987. PMID: 34104369; PMCID: PMC8150462.

9. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2373-80. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2493. Epub 2010 Apr 12. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):779. PMID: 20385988.

10. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, Vanderplas A, Zelenetz AD, Abel GA, Rodriguez MA, Nademanee A, Kaminski MS, Czuczman MS, Millenson M, Niland J, Gascoyne RD, Connors JM, Friedberg JW, Winter JN. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014 Feb 6;123(6):837-42. doi: 10.1182/blood-2013-09-524108. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24264230; PMCID: PMC5527396.

11. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood*. 1994 Mar 1;83(5):1165-73. PMID: 8118021.

12. Gao L, Chen X, Zhao J, Xu A, Liu M, Yu H, Kong S, Li S. Advanced Ann Arbor stage and age over 60 years as prognostic predictors in patients with primary cervical lymphoma: a retrospective cohort study and systematic review. *BMC Cancer*. 2023 Jan 27;23(1):95. doi: 10.1186/s12885-023-10548-4. PMID: 36707772; PMCID: PMC9881271.

13. Hawkes EA, Barraclough A, Sehn LH. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022 Feb 10;139(6):822-834. doi: 10.1182/blood.2021013998. PMID: 34932795.

14. Luan C, Wang F, Wei N, Chen B. Prognostic nutritional index and the prognosis of diffuse large b-cell lymphoma: a meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2020 Sep 15;20:455. doi: 10.1186/s12935-020-01535-x. PMID: 32973400; PMCID: PMC7493866.

15. Zhou S, Fang F, Chen H, Zhang W, Chen Y, Shi Y, Zheng Z, Ma Y, Tang L, Feng J, Zhang Y, Sun L, Chen Y, Liang B, Yu K, Jiang S. Prognostic significance of the red blood cell distribution width in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Oncotarget*. 2017 Jun 20;8(25):40724-40731. doi: 10.18632/oncotarget.16560. PMID: 28388534; PMCID: PMC5522205.
16. Periša V, Zibar L, Sinčić-Petričević J, Knezović A, Periša I, Barbić J. Red blood cell distribution width as a simple negative prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Croat Med J*. 2015 Aug;56(4):334-43. doi: 10.3325/cmj.2015.56.334. PMID: 26321026; PMCID: PMC4576747.
17. Neal, R. D., Tharmanathan, P., France, B., Din, N. U., Cotton, S., Fallon-Ferguson, J., Hamilton, W., Hendry, A., Hendry, M., Lewis, R., Macleod, U., Mitchell, E. D., Pickett, M., Rai, T., Shaw, K., Stuart, N., Tørring, M. L., Wilkinson, C., Williams, B., Williams, N., ... Emery, J. (2015). Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *British journal of cancer*, 112 Suppl 1(Suppl 1), S92– S107. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.48>
18. Smith, E. C., Ziogas, A., & Anton-Culver, H. (2013). Delay in surgical treatment and survival after breast cancer diagnosis in young women by race/ethnicity. *JAMA surgery*, 148(6), 516– 523. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.1680>
19. González-Barcala, F. J., García-Prim, J. M., Alvarez-Dobaño, J. M., Moldes-Rodríguez, M., García-Sanz, M. T., Pose-Reino, A., & Valdés-Cuadrado, L. (2010). Effect of delays on survival in patients with lung cancer. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 12(12), 836–842. <https://doi.org/10.1007/s12094-010-0606-5>
20. Gort, M., Otter, R., Plukker, J. T., Broekhuis, M., & Klazinga, N. S. (2010). Actionable indicators for short and long term outcomes in rectal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 46(10), 1808–1814. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.044>

21. Nguyen, S. M., Nguyen, Q. T., Nguyen, L. M., Pham, A. T., Luu, H. N., Tran, H. T. T., Tran, T. V., & Shu, X. O. (2021). Delay in the diagnosis and treatment of breast cancer in Vietnam. *Cancer medicine*, 10(21), 7683–7691. <https://doi.org/10.1002/cam4.4244>
22. Richards MA, Smith P, Ramirez AJ, Fentiman IS, Rubens RD. The influence on survival of delay in the presentation and treatment of symptomatic breast cancer. *Br J Cancer*. 1999 Feb;79(5-6):858-64. doi: 10.1038/sj.bjc.6690137. PMID: 10070881; PMCID: PMC2362673.
23. Nikonova A, Guirguis HR, Buckstein R, Cheung MC. Predictors of delay in diagnosis and treatment in diffuse large B-cell lymphoma and impact on survival. *Br J Haematol*. 2015 Feb;168(4):492-500. doi: 10.1111/bjh.13150. Epub 2014 Oct 17. PMID: 25324181.
24. Maurer MJ, Ghesquières H, Link BK, Jais JP, Habermann TM, Thompson CA, Haioun C, Allmer C, Johnston PB, Delarue R, Micallef IN, Peyrade F, Inwards DJ, Ketterer N, Farooq U, Fitoussi O, Macon WR, Molina TJ, Syrbu S, Feldman AL, Slager SL, Weiner GJ, Ansell SM, Cerhan JR, Salles GA, Witzig TE, Tilly H, Nowakowski GS. Diagnosis-to-Treatment Interval Is an Important Clinical Factor in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Has Implication for Bias in Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 1;36(16):1603-1610. doi: 10.1200/JCO.2017.76.5198. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29672223; PMCID: PMC5978469.
25. Yoshida M, Nakaya Y, Shimizu K, Tatsumi N, Tsutsumi M, Fuseya H, Horiuchi M, Yoshimura T, Hayashi Y, Nakao T, Inoue T, Yamane T. Importance of diagnosis-to-treatment interval in newly diagnosed patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Sci Rep*. 2021 Feb 2;11(1):2837. doi: 10.1038/s41598-021-82615-4. PMID: 33531642; PMCID: PMC7854577.
26. Olszewski AJ, Ollila T, Reagan JL. Time to treatment is an independent prognostic factor in aggressive non-Hodgkin lymphomas. *Br J Haematol*. 2018 May;181(4):495-504. doi: 10.1111/bjh.15224. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29687879; PMCID: PMC5980728.

27. Camus V, Dubois S, Jardin F, Tilly H. Prognostic impact of diagnosis to treatment interval (DTI) in diffuse large B-cell lymphoma patients: a real-life monocentric study. *Leuk Lymphoma*. 2019 Mar;60(3):839-841. doi: 10.1080/10428194.2018.1508671. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30234405.