

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Especialización en Medicina Interna

Prevalencia y factores asociados a respuesta completa a la primera línea de quimioterapia en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células b, en el Instituto del Cáncer Solca Cuenca-Ecuador

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Especialista en Medicina Interna

Autor:

Byron René Maldonado Cabrera

Director:

Glenda Iralda Espinoza Calle

ORCID:  0009-0004-3825-8469

Cuenca, Ecuador

2023-04-03

Resumen

Los linfomas son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos que se clasifican de acuerdo a su histología, de los cuales, los linfomas de células B representan el 80% de todos los linfomas. El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es la forma más frecuente de linfoma, representando 30- 35% del total. Se ha desarrollado varias terapias citotóxicas, las cuales pretenden una mejor respuesta terapéutica con el menor grado de eventos adversos, la quimioterapia de primera línea es el RCHOP con una adecuada respuesta. Los factores asociados a la respuesta al tratamiento de primera línea son estadio, la edad, estado general, niveles de DHL, carga tumoral entre otros.

Palabras clave: linfoma, quimioterapia, respuesta completa, factores asociados, primera línea

Abstract

Lymphomas are a heterogeneous group of lymphoproliferative disorders that are classified according to their histology, of which B-cell lymphomas represent 80% of all lymphomas. Diffuse large B-cell lymphoma (DLCL) is the most frequent form of lymphoma, representing 30-35% of the total. Several cytotoxic therapies have been developed, which seek a better therapeutic response with the lowest degree of adverse events, the first-line chemotherapy is RCHOP with an adequate response. The factors associated with the response to first-line treatment are stage, age, general condition, LDH levels, tumor burden.

Keywords: lymphoma, chemotherapy, complete response, associated factors, first line

Índice de contenido

Introducción	6
Materiales y métodos	7
Resultados	8
Caracterización socio demográfica de la población	8
Discusión:	14
Conclusión	17

Índice de tablas

Tabla nº1	8
Distribución del grupo de estudio según edad y sexo en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.	
	8
Tabla nº2	9
Distribución del grupo de estudio según enfermedad concomitante en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.	
	9
Tabla nº3	9
Distribución del grupo de estudio según estadio de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.	
	9
Tabla nº4	10
Distribución del grupo de estudio según niveles de LDH en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.	
	10
Tabla nº5	10
Distribución del grupo de estudio según ECOG en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.	
	10
Tabla nº6	11
Distribución del grupo de estudio según la respuesta a la quimioterapia de primera línea en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.	
	11
Tabla nº7	12
Distribución del grupo de estudio según la respuesta a la quimioterapia de primera línea y números de ciclos de quimioterapia recibidos en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.	
	12
Tabla nº8	12
Distribución del grupo de estudio según la respuesta a la quimioterapia de primera línea y estadio de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.	
	12

INTRODUCCION

Los linfomas son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos que se clasifican de acuerdo a su histología, surgiendo de los distintos tipos de linfocitos; células B, células T y Natural Killer (NK), de los cuales, los linfomas de células B representan el 80% de todos los linfomas(1,2). Según Muller, la tendencia de los linfomas a partir de 1970, aumenta en un 3% anualmente y en 1990 existe una estabilización de la enfermedad con un incremento en el 2% hasta la 2005 a nivel mundial. El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es la forma más frecuente de linfoma, representando 30- 35% del total. La edad mediana de aparición es 60-70 años(3).

La prevalencia de los linfomas varía de acuerdo a la localización geográfica, a nivel mundial representan uno de los cánceres principales, ocupando el octavo puesto según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)(4). En regiones como Europa y Norte América la prevalencia del linfoma no Hodgkin difuso de células B es de 4.2 % (5) y se presenta en la sexta y séptima década de la vida(6). En las regiones de América Central, el Caribe y América del Sur existe un aumento ligero en el número de casos debido a situaciones de etnia en donde la incidencia es de 7,2 (1). Laurini en un estudio sobre la distribución del linfoma no Hodgkin en Latinoamérica; estudia 1028 casos en donde los linfomas de alto grado tienen una distribución del 52.9% y los de bajo grado con un 47.1 %, la media de edad de presentación fue de 59 años(2). En países en condiciones similares al Ecuador, tales como Perú y Colombia; los datos de este linfoma son similares con una prevalencia del 4,2 %, siendo un problema de gran importancia y con una gran carga en los servicios de salud pública(2). En Ecuador la prevalencia del linfoma difuso de células B es del 12.2% y se presenta en las ciudad de Quito, con un mayor predominio en mujeres en la sexta y séptima década de la vida con un período libre de enfermedad y una respuesta patológica completa adecuada posterior al tratamiento(7).

Aunque se han relacionado etiopatogenicamente con la dieta, la obesidad, etc., no hay factores etiológicos conocidos. Se sabe que la disfunción inmune congénita o adquirida (condiciones autoinmunes, terapias inmunosupresoras, infección por VIH, etc.) son factores contribuyentes. Igualmente, determinados organismos infecciosos parecen guardar algún tipo de relación como el VEB (relacionado con el linfoma primario del SNC o la variante inmunoblástica), el VHH8, VHC o H. pylori(3).

Al diagnóstico el 30% son formas localizadas en estadio I o II. En un 40% de casos el debut es extranodal (piel, tracto digestivo, SNC, hueso, etc.) y un 15% presentan afectación de médula ósea. Históricamente los linfomas no Hodgkin difuso de células B son los de mayor

incidencia pero con una respuesta muy favorable a la quimioterapia(3). Con las actuales estrategias de tratamiento, casi la mitad de los casos de LDCGB es curable dependiendo de su clasificación y estadio (4).

Se ha desarrollado varias terapias citotóxicas, las cuales pretenden una mejor respuesta terapéutica con el menor grado de eventos adversos, con una adecuada respuesta a la primera línea de quimioterapia utilizando anticuerpos monoclonales específicos para los linfocitos tales como, rituximab, anticuerpo contra los linfocitos de células B CD 20 positivo(4). Hant en su estudio sobre la variabilidad y de los marcadores tumorales en los linfomas difuso de células B concluye que la expresión del inmunofenotipo CD 20 positivo aumenta las tasa de curación y el mejora el pronóstico en los pacientes tratados con rituximab y los compara con la era pre rituximab(8). Entre la clasificación de los linfomas, el de mayor prevalencia(9) es el linfoma difuso de células B con altas tasas de respuesta a la quimioterapia por los agentes utilizados en su tratamiento tales como antraciclinas y anticuerpos monoclonales.(9)

Los factores asociados a una adecuada respuesta al tratamiento de primera línea son varios, depende principalmente del estadio al momento del diagnóstico, la edad del paciente, el estado general, los niveles de DHL, la carga tumoral, la determinación del índice internacional de pronóstico de linfomas(10). Todos estos factores están relacionados con la respuesta a la quimioterapia(7,11).Cheson en su estudio sobre recomendaciones en la evaluación, estadiaje, y la valoración de la respuesta indica que los pacientes diagnosticados en estadios tempranos I y II y sin factores adversos como son la presencia de masa Bulky presentan un pronóstico favorable al tratamiento, así mismo Nyilas en su estudio retrospectivo valorando a 104 pacientes demuestra que el índice pronostico internacional (IPI) y la escala de EGOG ayudan a predecir el pronóstico en los linfomas. (12,13)

MATERIALES Y MÉTODOS.

Es un estudio analítico transversal que se realizó en la ciudad de Cuenca, en el Área de Clínica de instituto del cáncer SOLCA Cuenca los pacientes seleccionados fueron pacientes de la especialidad de oncohematología, de la Unidad de quimioterapia con diagnóstico de linfoma que haya recibido tratamiento de primera línea en el instituto del cáncer SOLCA Cuenca en el período 2015-2019. El tamaño de la muestra se obtuvo a través del registro de tumores de instituto del cáncer SOLCA Cuenca, de un total de 773 pacientes que fueron diagnosticados de linfoma difuso de células B y recibieron quimioterapia de primera línea. La muestra obtenida a través del programa Epidat, población de 773, prevalencia de 10.2 %, error del 5%, con un intervalo de confianza del 95%. El total es de 93 historias clínicas en el período comprendido entre enero del 2015 hasta diciembre del 2019.Lo criterios de inclusión

fueron pacientes con diagnóstico de linfoma tratados con quimioterapia de primera línea y que presenten una respuesta completa a través de estudios de imagen (Tomografía Axial Computarizada).

Las variables del estudio fueron Variables dependientes: Respuesta completa al tratamiento de quimioterapia de primera línea. Variables independientes Edad, sexo, enfermedad concomitante, número de quimioterapia administrada, ECOG, niveles de LDH y estadio de la enfermedad según Ann Arbor clínicas de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B. Se realizó un análisis documental de los datos obtenidos de los pacientes con diagnóstico de linfoma tratados, a través de los formularios de recolección de datos que fueron elaborados por los autores

Se utilizó los programas Epi-info y Spss 15.0 para tabular y analizar la información que fue recogida de la base de datos del hospital SOLCA Cuenca. Una vez recolectada la información, se realizó la base de datos en el programa Epi-Info mediante el paquete estadístico SPSS 15.0. Para el análisis descriptivo se utilizó, frecuencias, porcentaje, medidas de tendencia central como promedio y dispersión como desvío estándar. En el análisis de asociación estadística se empleó Odds Ratio con intervalo de confianza del 95%; y para significancia estadística el chi cuadrado con su valor de P menor a 0.05.

RESULTADOS

CARACTERIZACIÓN SOCIO DEMOGRÁFICA DE LA POBLACIÓN

TABLA N°1

Distribución del grupo de estudio según edad y sexo en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.

Características						
Sexo	18-64 años		>65 años		F=93	%=100
Masculino	24	25,80	18	19,35	42	45,16
Femenino	30	32,25	21	22,58	51	54,84

Total	54	58,06	39	41,93	93	100
-------	----	-------	----	-------	----	-----

Fuente: Formulario de recolección de la información.

Elaborado por: Autor.

TABLA N°2

Distribución del grupo de estudio según enfermedad concomitante en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.

ENFERMEDAD CONCOMITANTE		
	F=93	%=100
Ninguna	44	47,31
Cardiovasculares	24	25,80
Respiratorias	16	17,20
Metabólicas	9	9,67
Total	93	100

Fuente: Formulario de recolección de la información.

Elaborado por: Autor.

TABLA N°3

Distribución del grupo de estudio según estadio de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.

ESTADÍO DE LA ENFERMEDAD		
	F=93	%=100
Estadio I	6	6,45

Estadío II	23	24,73
Estadío III	26	27,95
Estadío IV	38	40,86
Total	93	100

Fuente: Formulario de recolección de la información.

Elaborado por: Autor.

TABLA N°4

Distribución del grupo de estudio según niveles de LDH en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.

NIVELES DE LDH		
	F=93	%=100
200-400	76	81,72
Mayor a 400	17	18,27
Total	93	100

Fuente: Formulario de recolección de la información.

Elaborado por: Autor.

TABLA N°5

Distribución del grupo de estudio según ECOG en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.

ECOG		
	F=93	%=100
0 ASINTOMÁTICO	85	91,39
1 SINTOMÁTICO PUEDE DEAMBULAR	5	5,37

2 ENCAMADO MENOS DEL 50%, ASISTENCIA MÍNIMA	2	2,15
3 ENCAMADO MAS DEL 50% ASISTENCIA PARA LA MAYORIA DE LAS ACTIVIDADES	1	1,07
4 ENCAMADO EL 100% ASISTENCIA PARA TODAS LAS ACTIVIDADES	0	0
PACIENTE FALLECIDO	0	0
TOTAL	93	100

Fuente: Formulario de recolección de la información.

Elaborado por: Autor.

TABLA N°6

Distribución del grupo de estudio según la respuesta a la quimioterapia de primera línea en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO		
	F=93	%=100
RESPUESTA COMPLETA	60	64,51
RESPUESTA PARCIAL	17	18,27
ENFERMEDAD ESTABLE	8	8,60
PROGRESIÓN	8	8,60
TOTAL	93	100

Fuente: Formulario de recolección de la información.

Elaborado por: Autor.

TABLA N°7

Distribución del grupo de estudio según la respuesta a la quimioterapia de primera línea y números de ciclos de quimioterapia recibidos en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.

Respuesta a la quimioterapia de primera línea y números de ciclos de quimioterapia recibidos en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019									
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA									
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	4 CICLOS	%	6 CICLOS	%	8 CICLOS	%	F=93	%=100	
RESPUESTA COMPLETA	14	15,05	30	32,26	16	17,20	60	64,52	
RESPUESTA PARCIAL	5	5,38	3	3,23	9	9,68	17	18,28	
ENFERMEDAD ESTABLE	2	2,15	2	2,15	4	4,30	8	8,60	
PROGRESIÓN	3	3,23	1	1,08	4	4,30	8	8,60	
TOTAL	24	25,81	36	38,71	33	35,48	93	100,00	

Fuente: Formulario de recolección de la información.

Elaborado por: Autor.

TABLA N°8

Distribución del grupo de estudio según la respuesta a la quimioterapia de primera línea y estadio de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B 2015-2019.

RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA Y ESTADÍO DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B 2015-2019.										
RESPUEST	ESTADI O I	%	ESTADI O II	%	ESTADI O III	%	ESTADI O IV	%	F= 93	%= 100

A LA TRAT AMIE NTO										
RESP UEST A COM PLET A	4	4,30	16	17,2 0	20	21,5 1	20	21,5 1	60	64, 52
RESP UEST A PAR CIAL	2	2,15	4	4,30	2	2,15	9	9,68	17	18, 28
ENFE RME DAD ESTA BLE	0	0,00	1	1,08	2	2,15	5	5,38	8	8,6 0
PRO GRE SIÓN	0	0,00	2	2,15	2	2,15	4	4,30	8	8,6 0
TOTA L	6	6,45	23	24,7 3	26	27,9 6	38	40,8 6	93	100 ,00

Fuente: Formulario de recolección de la información.

Elaborado por: Autor

DISCUSIÓN:

Los linfomas son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos que se clasifican de acuerdo a su histología, surgiendo de los distintos tipos de linfocitos; células B, células T y Natural Killer (NK), de los cuales, los linfomas de células B representan el 80% de todos los linfomas

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es la forma más frecuente de linfoma, representando 30- 35% del total.

Se analizaron 93 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B con el objetivo de identificar la prevalencia y factores asociados a respuesta a la primera línea de quimioterapia en el período 2015 2019, de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados.

La edad de mayor afectación por el linfoma difuso de células B, fueron las personas comprendidas entre los 18 y 64 años con un porcentaje de 58.06%, frente a los pacientes mayores de 65 años con un porcentaje de 41.93% en relación a Shaoying L, Martelli M, en su revisiones indican que la presentación de la patología es más prevalente en pacientes mayores de 70 años, sin embargo presentan un rango amplio en adultos jóvenes especialmente en las edades comprendidas entre 50 y 64 años (14,15). Cubillos Rojas en un análisis retrospectivo de pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin en Colombia, indica que la edad media de presentación fue de 55.15 años representando el 67.6% (16). Es evidente que la enfermedad posee dos picos en su presentación afectando a personas mayores de 75 años y adultos jóvenes concordando con lo encontrado en esta investigación (17,18,19). Según las características de la población el grupo que predomina es el femenino con un 54,84%, datos similares encontrados por Itai Levi en donde el predominio del sexo femenino de los pacientes con diagnosticados con linfoma difuso de células B 53.33% (20)

Las enfermedad concomitante más frecuente fue las afectaciones cardiovasculares representando un 25,80%, similar al encontrado por Spronsen y colaboradores los cuales estudiaron 904 pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin describiendo que el 56 por ciento de pacientes presentaban comorbilidades y los problemas cardiovasculares fueron los más comunes con un 36% (21) , la importancia de las comorbilidades cardiovasculares es el uso de drogas cardiotóxicas como las antraciclinas forman parte principal en el tratamiento por lo que se debe realizar un adecuado control de estas patologías (22,23). Los pacientes sin ningún tipo de comorbilidad representan el mayor porcentaje con 47,31%.

Los estadios en que fueron diagnosticado los pacientes con linfoma difuso de células B fue en etapas avanzadas siendo el 40,86% en Estadío IV y un 27,95 % en Estadío III representando el 68,81 % de diagnóstico y presentación en estadios avanzados. En una revisión se encontraron resultados similares con diagnóstico del 46% en etapas avanzadas estadios IV y III (24), lo que puede estar relacionado con la sintomatología casi nula que existen en etapas tempranas representando estas 6,45% para el Estadío I y 24,73% para el Estadío II, similares a las reportadas por O. James con una revisión de 422 pacientes con un 26% para el estadio II y un 12% para el estadio I. Las etapas avanzadas generalmente se diagnostican en mayor porcentaje Reyizha y colaboradores estudiaron 128 pacientes con diagnóstico de linfoma difuso grande de células B los cuales el 56.3% presentaba enfermedad avanzada al momento del diagnóstico y 14.1% tenía un escore IPI alto (25).

Los niveles de LDH previo a el tratamiento de quimioterapia con primera línea fueron normales en un porcentaje de 81,72% representado por 76 del total de 93, los niveles de LDH mayor a 400 de los pacientes antes de su tratamiento represento un porcentaje de 18,27 %. Lo niveles de LDH son parte de la estadificación de los linfomas y es una de las variables del índice internacional de pronóstico (IPI) en diversos estudios niveles elevados de LDH mayor a 400 se ha asociado a mayor mortalidad a los 28 días y pobre respuesta a la quimioterapia de primera línea (26) además niveles elevados de LDH pre tratamiento indica un alto recambio celular y una actividad de proliferación aumentada correlacionándose con tumores más agresivos. (27)

Según el ECOG de los pacientes, los que tuvieron un performance adecuado fue del 96,76% indicando que los pacientes que recibieron quimioterapia de primera línea eran pacientes sin ningún déficit para las actividades de la vida diaria. La importancia de un adecuado ECOG se ha validado en varios estudios en razón a la intensidad de la quimioterapia, los cuales han demostrado una adecuada respuesta y bajo riesgo de progresión. (28,29). Lakshmaiah y colaboradores indica la importancia del uso de la prefase de tratamiento previo a la quimioterapia, pacientes con un ECOG diferente a 0 o 1 el 92% mejoraron su estado funcional con la prefase de tratamiento (30). En el 3.24% de pacientes que tenían un ECOG de II, III se pueden beneficiar de la prefase previo al tratamiento de primera línea.

La respuesta a la quimioterapia de primera línea y números de ciclos de quimioterapia recibidos en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B indica que la respuesta completa a la quimioterapia fue un porcentaje del 64,52% de los cuales 14 pacientes respondieron de manera completa con 4 ciclos que es el 15,05% el mayor porcentaje de

respuesta completa fue 32,26% de los pacientes que recibieron 6 ciclos de quimioterapia, y la respuesta completa de los pacientes que recibieron 8 ciclos de quimioterapia fue de un 17,20%. El estudio "PETAL" seis ciclos de RCHOP vs 8 ciclos, los resultados fueron guiados por tomografía por emisión de positrones (PET), de los cuales 292 recibieron seis ciclos contra 252 que recibieron 8 ciclos, de los cuales se midieron los siguientes desenlaces, respuesta completa 6 ciclos 95.2% contra 8 ciclos 93.6%, remisión completa 6 ciclos 68.6% contra 8 ciclos 74.4%, tasa de supervivencia libre de eventos a 2 años 6 ciclos (69.7–79.7) contra 8 ciclos (69.0–79.8), tasa de supervivencia libre de progresión a 2 años 6 ciclos 77.5% contra 8 ciclos 80.9%, tasa de supervivencia global a 2 años 6 ciclos 87.4% contra 8 ciclos 88.9%. En cuanto a los desenlaces se observó una mejoría en los pacientes que recibieron 8 ciclos de quimioterapia sin embargo estos resultados fueron estadísticamente no significativos (31).

El porcentaje de pacientes que tuvo respuesta parcial fue del 18,26% de los cuales los que recibieron quimioterapia con el mayor número de ciclos que es de 8 fue un porcentaje de 9,68%, los pacientes que tuvieron enfermedad estable y progresión son iguales las frecuencias con un número de 4 pacientes y porcentajes del 8,60% de los cuales en ambos grupos recibieron 8 ciclos de quimioterapia. Estos resultados se podrían explicar al ser pacientes en un estadio avanzado y con comorbilidades o linfomas más agresivos que se pueden beneficiar de quimioterapias más intensivas con más fármacos consideradas de segunda línea (32,33).

La respuesta a la quimioterapia de primera línea en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B demostró el mayor porcentaje de los pacientes presenta una respuesta completa con un 64,51%, en cuanto a la respuesta parcial 17 pacientes tuvieron una disminución de la carga tumoral sin erradicarla con un porcentaje del 18,27%, los datos en cuanto a pacientes con enfermedad estable y pacientes con progresión son iguales con el 8,60%. Thomas M, valoró la respuesta a la quimioterapia en paciente con linfoma difuso de célula B con 308 pacientes con una respuesta completa del 76% el 75% tenía estadios avanzados III, IV junto con niveles de LDH elevados el 40% de los pacientes (6). La quimioterapia sistémica de primera línea en pacientes con linfoma difuso de células B de elección es el RCHOP con una respuesta del 70% (34), en un estudio donde se comparó la eficacia de RCHOP vs EPOCH R se evidencio similar respuesta a la quimioterapia sin diferencias estadísticas entre la comparación de la respuesta a la quimioterapia (OR 0.93; IC 0.68-1.21), sin embargo en relación a los eventos adversos, estos fueron mayores en el grupo

de quimioterapia con EPOCH R, tales como infección (16.9% vs 19.7%), neutropenia (35.0 %vs 17.7%), mucositis (8.4 %v 2.1%) (35), así mismo Kesavam en su revisión sobre el tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma difuso de células B indica los intervalos ideales sobre la entrega de la quimioterapia, compara RCHOP 14 vs RCHOP 21, en donde el régimen de cada 14 días no mostro beneficio sobre el régimen de 21 días (29).

CONCLUSION

La prevalencia de linfoma difuso de células B fue de 5,75% casos. La respuesta completa a la quimioterapia de primera línea fue de 64,51% en los paciente con diagnóstico de Linfoma Difuso de Células B.

Referencias

1. Dotlic S, Perry AM, Petrusevska G, Fetica B, Diebold J, MacLennan KA, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in South-eastern Europe: review of 632 cases from the international non-Hodgkin lymphoma classification project. *Br J Haematol*. 2015 Nov;171(3):366–72.
2. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*. 2012 Dec 6;120(24):4795–801.
3. Müller AMS, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol*. 2005 Jan;84(1):1–12.
4. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience - PubMed [Internet]. [cited 2020 May 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983798/>
5. Shah BK, Bista A, Shafii B. Survival in advanced diffuse large B-cell lymphoma in pre- and post-rituximab Eras in the United States. *Anticancer Res*. 2014 Sep;34(9):5117–20.
6. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3121–7.
7. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJ, Cerroni L, Bernengo M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3602–10.
8. Hunt KE, Reichard KK. Diffuse large B-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Jan;132(1):118–24.
9. Griffiths RI, Gleeson ML, Mikhael J, Dreyling MH, Danese MD. Comparative effectiveness and cost of adding rituximab to first-line chemotherapy for elderly patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2012 Dec 15;118(24):6079–88.
10. Held G, Schubert J, Reiser M, Pfreundschuh M, German High-Grade Non-Hodgkin-Lymphoma Study Group. Dose-intensified treatment of advanced-stage diffuse large B-cell lymphomas. *Semin Hematol*. 2006 Oct;43(4):221–9.
11. Guidez S, Lacotte-Thierry L, Tomowiak C, Princet I, Dreyfus B, Olivier G, et al. Oral CHOP-like chemotherapy in 60-80 years-old patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;186(6):e175–8.

12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al., Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group, Eastern Cooperative Oncology Group, European Mantle Cell Lymphoma Consortium, Italian Lymphoma Foundation, European Organisation for Research, Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group et al., Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059–68.
13. Nyilas R, Farkas B, Bicsko RR, Magyari F, Pinczes LI, Illes A, et al. Interim PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma may facilitate identification of good-prognosis patients among IPI-stratified patients. *Int J Hematol*. 2019 Sep;110(3):331–9.
14. M M, Aj F, C A, A DR, M P, Sa P. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2022 Oct 30];87(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23375551/>
15. S L, Kh Y, Lj M. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology (Phila)* [Internet]. 2018 Jan [cited 2022 Oct 30];50(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167021/>
16. Cubillos Rojas JD. Clinical characteristics of patients with non-hodgkin lymphoma: a cross sectional study. 2019 [cited 2022 Oct 30]; Available from: <https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/8635>
17. Vc N, Mac D, L NM, Cc O. Diffuse large B-cell lymphoma: morphologic and immunohistochemical analysis of bone marrow for staging, with emphasis on lymphoid aggregates. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2022 Sep 15 [cited 2022 Oct 30];15(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36237636/>
18. Clinicopathological spectrum of Diffuse Large B Cell lymphoma: a study targeting population yet unexplored in Pakistan | SpringerLink [Internet]. [cited 2022 Oct 30]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13104-021-05768-5>
19. Romero-Guadarrama MB, Hernández-González MM, Durán-Padilla MA, Álvarez GM, Alcántara-Vásquez A. Diffuse large B cell lymphomas. Pathological characteristics and immunophenotype in 148 patients studied at General Hospital of Mexico. *Rev Médica Hosp Gen México*. 2006;69(4):192–8.
20. Clinical and epidemiologic characteristics of non Hodgkin's lymphoma in Bedouins in the south of Israel | SpringerLink [Internet]. [cited 2022 Oct 30]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/2193-1801-2-672>
21. Van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen MLG, Breed WPM, Coebergh JWW, van Spronsen DJ. Prevalence of co-morbidity and its relationship to treatment among unselected patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma, 1993–1996. *Ann Hematol*. 1999 Jul 1;78(7):315–9.
22. Schmitt CJ, Dietrich S, Ho AD, Witzens-Harig M. Replacement of conventional doxorubicin by pegylated liposomal doxorubicin is a safe and effective alternative in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma patients with cardiac risk factors. *Ann Hematol*. 2012 Mar 1;91(3):391–7.

23. Janssen-Heijnen MLG, Spronsen DJ van, Lemmens VEPP, Houterman S, Verheij KDGW, Coebergh JWW. A population-based study of severity of comorbidity among patients with non-Hodgkin's lymphoma: prognostic impact independent of International Prognostic Index. *Br J Haematol.* 2005;129(5):597–606.
24. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1998 Aug;16(8):2780–95.
25. Nuersulitan R, Li M, Mi L, Wu M, Ji X, Liu Y, et al. Effect of infection with hepatitis B virus on the survival outcome of diffuse large B-cell lymphoma in the prophylactic antiviral era. *Front Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 30];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9441704/>
26. Qi J, Gu C, Wang W, Xiang M, Chen X, Fu J. Elevated Lactate Dehydrogenase Levels Display a Poor Prognostic Factor for Non-Hodgkin's Lymphoma in Intensive Care Unit: An Analysis of the MIMIC-III Database Combined With External Validation. *Front Oncol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 2];0. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.753712/full>
27. Profiles and prognostic values of LDH isoenzymes in patients with non-Hodgkin's lymphoma | *Leukemia* [Internet]. [cited 2022 Nov 2]. Available from: <https://www.nature.com/articles/2401417>
28. Siegel AB, Lachs M, Coleman M, Leonard JP. Lymphoma in Elderly Patients: Novel Functional Assessment Techniques Provide Better Discrimination Among Patients than Traditional Performance Status Measures. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006 Jul 1;7(1):65–9.
29. Kesavan M, Eyre TA, Collins GP. Front-Line Treatment of High Grade B Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(4):207–18.
30. Lakshmaiah KC, Asati V, Babu K G, D L, Jacob LA, M C SB, et al. Role of prephase treatment prior to definitive chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2018 Jun;100(6):644–8.
31. Hüttmann A, Rekowski J, Müller SP, Hertenstein B, Franzius C, Mesters R, et al. Six versus eight doses of rituximab in patients with aggressive B cell lymphoma receiving six cycles of CHOP: results from the “Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas” (PETAL) trial. *Ann Hematol.* 2019 Apr;98(4):897–907.
32. Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, Brusamolino E, Evangelista A, Carella AM, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1076–88.
33. Singh C, Malhotra P, Jandial A, Jain A, Lad D, Khadwal A, et al. Improving outcomes for high-risk DLBCL: a pilot study looking at the role of fractionated cyclophosphamide with RCHOP chemo-immunotherapy (SCUBA-1 trial). *Indian J Hematol Blood Transfus Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus.* 2022 Sep 5;1–8.

34. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):842–58.
35. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 20;37(21):1790–9.