FONDO NACIONAL DE RECURSOS
Medicina Altamente Especializada

Resultados de 15 años de tratamiento del Linfoma Difuso a Grandes Células B con Rituximab en primera línea en el Uruguay

Año 2021

Unidad de Evaluación

Fondo Nacional de Recursos

Autores: Dra. Carolina Majó, Dra. Natalia Piñeiro, Dra. Jimena Janssen, Dr. Fernando Correa, Dr. Pablo Muxi y Dr. Abayuba Perna.

Contenido

INTRODUCCIÓN 3

OBJETIVOS 9

Como objetivos secundarios 9

METODOLOGÍA 9

Diseño de estudio 9

Criterios de inclusión 9

Criterios de exclusión 10

Fuentes de datos 10

Definición de variables y eventos analizados 11

Análisis Estadístico 12

RESULTADOS 14

Análisis de supervivencia 20

DISCUSIÓN 31

CONCLUSIONES 37

BIBLIOGRAFÍA 38

ANEXOS 42

INTRODUCCIÓN

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, (murino-humano), producido por ingeniería genética, dirigido contra el antígeno CD20. Dicho antígeno es una proteína transmembrana de superficie que participa en funciones de activación, diferenciación y proliferación, así como en la transducción de señales. Constituye un marcador del linfocito B que se expresa en los linfocitos pre- B y linfocitos B maduros normales como también en el 95% de los linfomas no Hodgkin (LNH) de origen B, por lo que loconstituye en un blanco de tratamiento de estos linfomas. El rituximab se une al antígeno CD20 en las células B que lo expresan, sean normales o malignas, y determina su depleción mediante acción anti-proliferativa y apoptótica directas y por acciónindirecta a través del complemento con activación de la citotoxicidad celular. Presenta acción sinérgica con algunos agentes quimioterápicos, lo que ha llevado a su usocombinado en algunos planes de quimioinmunoterapia en la práctica clínica. **(1,2)**

El rituximab fue aprobado en primera instancia por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de los linfomas foliculares (LF) en recaída en el año 1997 y en 1998 en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). **(3)** Se registró en Uruguay con aprobación del Ministerio de Salud Pública en 1998.

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) es un organismo público no estatal, creado por Ley en Uruguay en el año 1979. Brinda cobertura financiera universal para procedimientos y medicamentos de alto precio, a todas las personas radicadas en el país vinculadas al Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS), por lo que nuclea casi la totalidad de la cobertura de los pacientes a nivel nacional. La financiación se implementa mediante un sistema de autorización previa que requiere desde el prestador la aplicación de protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento basados en evidencia científica comprendidos en las normativas de cobertura.

El FNR brinda cobertura del rituximab desde el año 2005, habiendo comenzado con un protocolo para el tratamiento de los linfomas difusos de grandes células B (DLDGCB) y para los Linfomas foliculares (LF) grado III en primera línea y recaída. Esto hizo posible

su uso universal y equitativo, al mismo tiempo que contribuyó a mejorar la calidad de la asistencia hematológica del país al uniformizar el diagnóstico a la clasificación de la OMS e impulsar la incorporación de tecnología en el diagnóstico hematológico (uso generalizado de la inmunohistoquímica). **(4)** Posteriormente se amplió la cobertura para el tratamiento del linfoma del manto, así como del LF grado I, II (inducción y mantenimiento) y IIIa (mantenimiento). **(5)**

Según los últimos datos del Registro Nacional de Cáncer publicados en 2021 por la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer el 24,2 % de las causas de muerte en Uruguay durante 2019 fueron debidas a enfermedades oncológicas. Al analizar el quinquenio 2013 -2017 muestran que la incidencia promedio anual del Linfoma No Hodgkin (LNH) fue de 254 varones (194 LNH nodal y 60 LNH extranodal) y de 231 mujeres (176 LNH nodal y 55 LNH extranodal). Ocupó el séptimo lugar entre los principales sitios involucrados varones, con incidencia ajustada de 11,53 casos porcada 100.000 varones/año y mortalidad de 5,08 por cada 100.000 varones/año (tasas estandarizadas por edad a la población mundial estándar). En el caso de las mujeres ocupa el noveno lugar en incidencia con valores de 7,90 y 2,86 respectivamente. **(6)** En dicho informe no se especifica la incidencia de los distintos subtipos dentro de este linfoma, pero contamos con datos nacionales del año 2005 de un estudio de reclasificación de los linfomas diagnosticados en un período de 12 años, utilizando la clasificación de la OMS de 2001 realizado en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas. En 132 pacientes encontraron que la edad media fue de 52.5 años y el 64,6
% eran hombres. Se diagnosticó LNH en 104 casos (79%) y de ellos el 96.2 % fueron de línea B. Dentro de éstos el hallado en mayor frecuencia fue el linfoma Difuso a grandes células B (LDGCB) con 34.6%. En otra publicación nacional del año 2019 se reportan resultados similares, presentando datos de la frecuencia y distribución de los linfomas de inicio, en adultos diagnosticados en nuestro país durante el período de 2014 – 2018 incluyendo 487 casos de pacientes de todo el país, tanto del sector público como del sector privado, utilizando la clasificación de la OMS de 2017. El 55 % de los casos eran de sexo masculino y en este grupo la edad media fue de 58 años, mientras que el 45% correspondiente al sexo femenino presentaron una media de edad de 62 años con diferencias significativas para la edad según sexo. Los LNH correspondieron a 81% en y

el 93 % de ellos eran de línea B. El subtipo presente en mayor frecuencia fue el LDGCB con 32,7 %. **(7)**

Dentro de los LNH el LDGCB es el subtipo más frecuente en los adultos, constituyendo un 30-40% de los casos y representa alrededor del 90% de los linfomas agresivos derivados de las células B. **(2, 8, 9, 10).** Sin tratamiento adecuado el LDGCB tiene un curso agresivo y rápidamente fatal. Previo a la introducción del rituximab en pacientes mayores con quimioterapia se llegaba a niveles de curación del 40-50%. **(13, 30)** y luego pasó a ser mayor de 60% **(8)**

Tiene un leve predominio en el sexo masculino. Su incidencia aumenta con la edad y la mitad de los pacientes con LDGCB al debut son mayores de 60 años (14). La presentación clínica puede ser nodal o extra nodal (40%) **(3)** y se caracteriza por un altoíndice de crecimiento. El 60-70% de los pacientes se encuentran en estadios III o IV al diagnóstico. **(8)**

Su diagnóstico se basa en una combinación de criterios clínicos, morfológicos, fenotípicos y moleculares. Se realiza mediante examen histopatológico y debe contar con técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) (CK-, CD45+, CD3-, CD5-, CD19+, CD20+, CD10+/-) que confirmen la entidad. **(10)** Se define según la clasificación de la OMS **(25)** como una neoplasia linfoide de fenotipo B compuesta por células de tamaño grande, que infiltra de forma difusa el tejido ganglionar como localizaciones extraganglionares. Se ha reconocido que no se trata de una única entidad, sino de un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides, actualmente considerado un síndrome clínico-patológico.**(11)** Ciertos subtipos histológicos dentro del grupo, constituyen verdaderos síndromes clínicos particulares, tales como el linfoma difuso de células grandes primario mediastinal, el linfoma primario de sistema nervioso central o el linfoma difuso de células grandes B rico en células T, con consideraciones pronósticas y terapéuticas particulares.

Con respecto a los factores pronósticos, el Índice Pronóstico Internacional (IPI) fue ampliamente difundido desde la década de 1990 y si bien se han propuesto algunas modificaciones, la versión original continúa siendo la herramienta clínica validada más importante incluso después de la incorporación del Rituximab al tratamiento. **(12,13)**

Originalmente se desarrolló para pacientes con LDGCB al debut sometidos a tratamientos que contenían doxorubicina, utilizando variables con conocida implicancia pronostica. Determina la respuesta al tratamiento y la supervivencia global, logrando estadificar a los pacientes en 4 grupos de riesgo en base a la edad, LDH, los sitios comprometidos, el Estadio de Ann Arbor y el PS según ECOG. Bajo riesgocon 0-1 factor presente con una supervivencia global (SG) a 5 años de 73%, riesgo bajo-intermedio con 2 factores presentes y SG a 5 años de 51%, riesgo intermedio-alto con3 factores presentes y una SG a 5 años de 43%, y riesgo alto con 4 o más factores presentes con una SG a 5 años de 26% **(13)**. Luego de la introducción del rituximab los valores de SG para dichos grupos de riesgo pasaron a estar entre 91,4 y 59% **(12)**

Los rearreglos genéticos más comunes en el LDGCB son el BCL-6 (30%), BCL-2(20%) y el c-MYC (5-10%). El rearreglo c-MYC se asocia a peor pronóstico, con menor respuesta a la quimioterapia, incluyendo Rituximab y autotrasplante. Los linfomas denominados "doble/triple hit" son variantes con alta tasa de proliferación. Utilizando técnicas de microarray se los puede dividir de acuerdo con la célula de origen en centro germinal yde célula B activada (no centro germinal). La variante de célula B activada muestra diferencias pronosticas significativas, con resultados inferiores en sobrevida libre de eventos y sobrevida global. **(8, 14, 15).**

El tratamiento se determina según estadio y factores de riesgo (IPI). Se consideran localizados los estadios I y II de Ann Arbor, y avanzados los III y IV. **(10, 16)**

El régimen basado en ciclofosfamida, doxorubicina, ciclofosfamida y prednisona (CHOP) se convirtió en el estándar de tratamiento en 1994 cuando Fisher y colaboradores encontraron que en pacientes con LNH de grado intermedio o alto no tenía diferencias significativas en tasas de sobrevida al comparar con otros planes de quimioterapia (CHOP, m-BACOD, ProMACE-CytaBOM y MACOP-B) que asociaban mayor toxicidad. **(17)**

Actualmente la asociación de 6 ciclos de CHOP con rituximab cada 21 días (R-CHOP 21) es el patrón de oro en primera línea **(15, 16)** con base en estudios fase III que demostraron la superioridad de la inmunoquimioterapia para distintos grupos de edad y riesgo.

El primer estudio en evidenciar el beneficio de asociar rituximab a la quimioterapia en LDGCB fue ensayo el multicéntrico conducido por el Groupe d´Etude des lymphomes de l´Adulte (GELA)**,** en el año 2002. Su población estaba conformada por pacientes en estadio II, III y IV, entre 60 a 80 años y aleatorizaron a 2 líneas de tratamiento. En ambas se utilizó CHOP en 8 series cada 21 días y una de ellas además asociaba rituximab 375 mg/m2 (CHOP-R) en el día uno de cada ciclo. Su media de seguimiento fue de 2 años. Sin aumentar significativamente los efectos tóxicos, encontraron mejores resultados en el último grupo con diferencia significativa en cuanto a respuesta completa (RC), supervivencia global (SG) y en supervivencia libre de eventos (SLE) como evento combinado (progresión, recaída o muerte). Sus resultados fueron posteriormente actualizados con reportes de seguimiento a 5 y 10 años, manteniéndose la ventaja en el grupo que recibió CHOP-R **(18,19, 20)**

En el Intergroup US Study rituximab demostró prolongar la SLP en pacientes mayores de 60 años con LDGCB cuando se asocia al CHOP tanto en la inducción como en el mantenimiento, sin sumar beneficio en el mantenimiento con rituximab en pacientes que recibieron CHOP- R en primera línea. **(21)**

El estudio Mabthera International Trial (MInT) evidenció mejoría en SG y en SLE al comparar CHOP-R con CHOP en una población joven (menores de 60 años) y de bajo riesgo (con estadíos II-IV e IPI 0-1, o estadío I con masa Bulky). El seguimiento se reportó en primera instancia a 3 años (en 2006) y posteriormente confirmó sus resultados a 6 años (en 2011) **(22)**

Dos estudios que compararon en forma aleatorizada CHOP-R 14 con CHOP 14 (administrado en ambos cada 14 días) a pacientes con LDGCB mayores de 60 (RICOVER-60) **(23)** o mayores de 65 años (del Grupo Hovon-Nordic) **(18).** Obtuvieron mejores resultados para la inmunoquimioterapia en el caso de RICOVER-60 SLE y la SGy en el Grupo Hovon-Nordic de la sobrevida libre de progresión (SLP) y SG. Además, en el primer estudio mencionado no encontraron diferencias significativas frente a la administración de 6 ciclos u 8 ciclos de CHOP– R.

Algunos estudios compararon el intervalo de tratamiento estándar de 21 días con intervalos de 14 días. Se basaban en la experiencia previa de que el CHOP había

demostrado beneficio para pacientes de alto riesgo con el tratamiento intensivo cada 14 días al compararlo con 21 días. Pero CHOP-R 14 no mejoró la eficacia de CHOP-R 21 **(24,25).**

La práctica clínica continuó avalando el empleo de CHOP-R con estudios de vida real como el publicado en el año 2005 por la Agencia del Cáncer de la provincia de la Columbia Británica (BCCA) de Canadá, comparando los pacientes mayores de 15 años, tratados durante los 18 meses previos y los 18 meses posteriores a la incorporación del rituximab para el tratamiento de LDGCB al debut. La SLP y la SG fueron mejores en el grupo tratado con rituximab y su la SG reportada a dos años fue del 78%. **(26)** Otro ejemplo es el del el Czech Lymphoma Study Group, realizado con pacientes menoresde 60 años tratados con antracíclicos que evidenció superioridad en SLP y SG cuando asociaron rituximab respecto a los que no lo asociaban, tanto en pacientes de bajo como de alto riesgo **(27)**.

Cerca del 10-15 % de los pacientes tratados en primera línea con CHOP-R son refractarios al tratamiento y adicionalmente un 20 a 25 % recaen luego de una respuesta inicial, habitualmente dentro de los primeros 2-3 años, pero también pueden ocurrir luego de este lapso de tiempo. En estos pacientes se proponen otras estrategias como terapias de salvataje para mejorar las tasas de respuesta. Lo que brinda mejores chances de curación suelen ser los regímenes de altas dosis de quimioterapia asociados a trasplante autólogo de médula ósea y en algunos casos el tratamiento se acompaña de rituximab. **(8, 3, 28).**

El presente trabajo analiza los resultados del tratamiento del LDGCB en primera línea con rituximab en Uruguay, durante los primeros 15 años de tratamiento bajo la financiación del FNR. Son pocos los trabajos del mundo real que muestran resultados de cohortes tan grandes de pacientes bajo tratamiento con rituximab para el LDGCB, siendo particularmente escasos los procedentes de América Latina.

OBJETIVOS

El **objetivo primario** evaluar la sobrevida global de los pacientes con LDGCB tratados con quimioinmunoterapia en primera línea, bajo cobertura del FNR.

Como objetivos secundarios

- Conocer la sobrevida global estratificada según diferentes criterios: índice pronóstico internacional y sus subcomponentes, así como tipo de quimioterapia asociada.
- Estudiar la presencia de otros factores pronósticos para supervivencia.
- Comparar los resultados obtenidos con otros estudios que avalan el uso de rituximab y con estudios del mundo real.
- Conocer la sobrevida del subgrupo de pacientes que requirieron trasplante de progenitores hematopoyéticos.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio:

Estudio analítico de una cohorte histórica de pacientes con LDGCB que iniciaron **tratamiento** con quimio inmunoterapia en primera línea de tratamiento entre el 1º enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2019.

El **seguimiento** se realizó hasta el 8 de marzo de 2021.
Como criterios de selección se tomaron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de LDGCB en primera línea de quimio inmunoterapia incluyendo aquellos con diagnóstico de linfoma folicular evolucionado, leucemias transformadas, pacientes con compromiso de SNC, linfomas símil Burkitt linfoma de la zona gris; de origen centro germinal o no.

- En quienes se estableció diagnóstico únicamente por biopsia con anatomía patológica e IHQ en cualquier estadio de la enfermedad.
- Bajo protocolo de tratamiento quimioterápico validado para su uso asociado al rituximab, en inducción, de tipo CHOP like con intención curativa.
- Documentando que se les haya autorizado al menos la 1 dosis de rituximab

Criterios de exclusión:

- Imposibilidad de recibir el tratamiento con intención curativa por comorbilidades asociadas.

Se admitieron pacientes que asociaron tratamiento radiante y pacientes con diagnóstico de VIH, VHB y VHC.

Fuentes de datos:

Se utilizaron la base de datos de linfomas y la base de datos de trasplantes de células hematopoyéticas financiados por el FNR. Allí se recogen los datos clínicos y paraclínicos que fueron remitidos por el hematólogo tratante al completar los formularios preestablecidos para la solicitud al inicio del tratamiento de los linfomas (Anexo 1) y los de solicitud de dosis posteriores previo a cada ciclo de tratamiento (Anexo 2), así como los formularios correspondientes a la solicitud y realización de los trasplantes (Anexos 3 y 4 respectivamente).

Los formularios mencionados contienen la información referente al diagnóstico, la situación clínica al inicio del tratamiento (debut, recaída, remisión parcial, resistencia al tratamiento previo, progresión lesional bajo tratamiento, remisión completa u otra situación), estatificación de Ann Arbor, estadificación pronostica con el Índice pronóstico internacional (IPI), las comorbilidades junto con diagnóstico de capacidad funcional (PS-ECOG). Contienen además la información sobre los tratamientos previos recibidos y el tratamiento propuesto en el protocolo actual. El formulario de solicitud de dosis posterior contiene la información sobre el numero ordinal de dosis a la que corresponde la solicitud, informa sobre la situación del paciente (vivo o fallecido), la

continuidad o suspensión del tratamiento, la quimioterapia recibida en la serie previa y la propuesta para la serie correspondiente a la dosis de rituximab solicitada en ese formulario. También la tolerancia a dosis anteriores y los efectos adversos durante el mes en curso y reporta la respuesta al tratamiento.

Los datos de fallecimiento se obtuvieron de la base correspondiente del Ministerio de Salud Pública.

Definición de variables y eventos analizados:

- **Características de acceso y equidad**. Tramites autorizados y no autorizados. Tiempo de espera a la solicitud (entre diagnóstico y solicitud) y a la autorización (entre solicitud y autorización) en días y proporción de autorizaciones > a 7dias. Se estratificó por quinquenios a efectos comparativos. Distribución según procedencia geográfica (Montevideo/interior) y asistencial (Público/privado).
- **Características de la población**
  - **Edad**
  - **Sexo**
  - **Estadificación/ IPI (Índice Pronóstico Internacional).**

    Score pronóstico que incluye una serie de variables asociadas a mayor mortalidad: edad, Ann Arbor, LDH, PS, compromiso extranodal. Categorías riesgo: bajo (0-1), intermedio bajo (2), intermedio alto (3) y alto (4-5).
  - **Estadificación/ Ann Arbor.**

    Se presentará según categorías riesgo: *I, II, III y IV o* categorizado en localizados (I y II) y avanzados (III-IV). Puede además subclasificarse en A y B según la ausencia o presencia de síntomas constitucionales.
  - **Bulky:** diámetro de masa mayor a 10 cm: si/no

- **Quimioterapias validadas para su uso con rituximab:**

  CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona)

  CEOP (ciclofosfamida, etopósido, vincristina y prednisona)

  CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona)

DAEPOCH (etopósido, prednisona, sulfato de vincristina, ciclofosfamida, e hidroxidaunorrubicina)

Otros tratamientos

- Número de **ciclos de rituximab** y proporción de pacientes que recibieron <4 o>=4 dosis de rituximab.

- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)** y situaciones clínicas asociadas (1ª, 2da o 3era remisión o progresión).
- **Supervivencia global,** definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento (fecha de autorización por el FNR) hasta el fallecimiento por cualquier causa (evento) o hasta el fin del seguimiento (censura).
- **Supervivencia global estratificada por IPI** se utilizaron las variables como fueron definidas previamente
- **Supervivencia global estratificada por otras variables**
    - subcomponentes del IPI (Ann Arbor, edad, LDH, PS, compromiso extraganglionar)
    - presencia de masa Bulky
    - procedencia asistencial
    - sexo
    - quimioterapia asociada (CHOP vs No CHOP)
- **Supervivencia global ajustada por riesgo** considerando:
    - **Categorías de IPI o sus componentes por separado** (Ann Arbor, edad, LDH, PS, compromiso extraganglionar)
    - **Otras características del paciente** sexo, Bulky, procedencia asistencial (publico/privado)
    - **Características del tratamiento:** tipo de QT asociada (CHOP/ No CHOP).

Análisis Estadístico:

Para la descripción de las variables se calcularon proporciones para las variables cualitativas y medias, desvío estándar, percentiles, medianas, rangos e intervalos de confianza al 95% (IC95%) para las variables cuantitativas.

Se realizó un análisis por intención de tratar, incluyendo todos los pacientes tratados con intención curativa que recibieron al menos un ciclo de rituximab junto con quimioterapia tipo CHOP.

Para el cálculo de las tasas medias anuales se calculó la media anual de tratamientos por departamento, posteriormente de dividió esta media por la población de cada departamento según los datos del censo de 2011 (Instituto Nacional de Estadística).

El análisis de la supervivencia global y su estratificación según diferentes variables se realizó mediante el logrank test. Además de las curvas de sobrevida se calcularon la mediana del tiempo de supervivencia con su IC95% y la probabilidad de supervivencia a diferentes períodos de tiempo (2, 3 y 5 años), utilizando el método de Kaplan-Meier.

Para el cálculo de la mediana de seguimiento se utilizó el método de Kaplan – Meier invertido.

Se realizó análisis multivariado mediante el modelo de riesgo proporcional de Cox (regresión de Cox) para valorar el efecto pronóstico de diferentes variables en forma independiente en la sobrevida global, luego de ajustar por factores de riesgo pronósticos conocidos y otras características de los pacientes como ser variables demográficas.

Se utilizó el programa STATA versión 16.0 para el análisis estadístico.

RESULTADOS

A. Selección de la población

En el período considerado se recibieron 3203 solicitudes de tratamiento de inducción de la remisión con rituximab para 2644 pacientes con Linfoma No Hodgkin.

El diagnóstico por anatomía patológica de LDGCB estaba en 1699 solicitudes (53,04%) y el resto fueron linfomas del manto 154 (4,81%), 987 (30,54 %) linfoma folicular grado I y II, 345 (10,77%) a linfoma folicular grado III y 27 (0,84%) pacientes no tenían dato de diagnóstico.

De las 1699 solicitudes para pacientes con LDGCB el tratamiento se autorizó en 1597 (94,0%) de los casos y no se autorizó en 102 (6%).

Respecto a la situación al momento de la solicitud del tratamiento, entre los 1597 LDGCB con tratamientos autorizados, 1585 tenían cargado el dato de situación clínica, de los cuales 1413 (89,21%) se trataba del debut de la enfermedad, 112 de recaída (7,07%), 13 de progresión lesional bajo tratamiento (0,82%), 10 pacientes en remisión parcial (0,63%), 4 por resistencia a tratamiento previo (0,25%), otra situación 29 (1,83%) y sin dato 3 solicitudes (0,19%).

Analizaremos las características de la población de 1413 pacientes con diagnóstico de LDGCB con solicitud autorizada al debut de la enfermedad.

B. Características de la población y del tratamiento recibido

Se describen a continuación las características de la población incluida en el estudio, ver tabla 1, donde se puede observar que la media de edad fue de 58,11 años con un DS de 15,54 años y que 751(53,2%) de ellos son de sexo masculino. En lo que respectaa la procedencia, 691(48,9%) de los pacientes correspondieron a personas provenientes del interior del país y la mayoría (79,0%) tenían cobertura asistencial enel subsector privado (n=1116). En cuanto a las características de la enfermedad encontramos que la estadificación de Ann Arbor era I en 223 (16,01%), II en 370 (26,56%), III en 326 (23,40%) y IV en 474 (34,03%) de los pacientes y las frecuencias para el Score de IPI del 0 al 5 fueron de

168 (12,03%), 390 (27,94%), 306 (21,92%), 412 (29,51%), 104 (7,45%), 16 (1,15) respectivamente. Los componentes del score de IPI más presentes en la población

fueron la edad >=60 (54,92%), la LDH elevada (46,35%) y el estadío de Ann Arbor III-IV (55,87%). El 38,19 % se presentó con síntomas B y tenían masas Bulky 479 pacientes que corresponden al 36% de la población. El diagnóstico de VIH se registró en el 2,05% de los pacientes (n=29).

Tabla 1. Características de la población

Característica			**N (total 1413)**	**%**
Edad	media (DS)	58,11 (15,54)		
	mediana (rango)	61 (9 - 90)		
Sexo Masculino			751	53,2
Cobertura Asistencial				
		Publico	297	21
		Privado	1116	79
Procedencia				
		Montevideo	722	51,1
		Interior	691	48.9
Ann Arbor (n 1393)				
	N (%)	**Estadio**		
IA	185 (13,28)	**I**	223	16,01
IB	38 (2,73)			
IIA	243 (17,44)	**II**	370	26,56
IIB	127 (9,12)			
IIIA	184 (13,21)	**III**	326	23,40
IIIB	142 (10,19)			
IVA	249 (17,88)	**IV**	474	34,03
IVB	225 (16,15)			
Componentes del IPI				
		Edad > o igual a 60 (1413)	776	54,92
		LDH elevada (n=1396)	647	46,35
		Compromiso extranodal 2 o + sitios (n=1396)	297	21,28
		Performance Status>=2 (1396)	159	11,39
		Estadios III –IV (n=1396)	780	55,87
Score IPI (n= 1396)				
Puntaje	N (%)	**Categorías de riesgo**	(n= 1396)	
0	168 (12,03)	**Bajo**	558	39,97
1	390 (27,94)			
2	306 (21,92)	**Intermedio bajo**	306	21,92
3	412 (29,51)	**Intermedio alto**	412	29,51
4	104 (7,45)	**Alto**	120	8,60
5	16 (1,15)			
Bulky (n= 1319)			479	36,10
VIH (n=1413)			29	2,05

En la tabla 2 se describen las características del tratamiento indicado a la población. El tratamiento de quimioterapia que se asoció con más frecuencia al rituximab fue el

CHOP (83,79%), en general los pacientes recibieron 4 ciclos o más de rituximab (91,08%) y hubo un total de 143 pacientes (10,12%) que recibieron en la evolución un TPH.

Tabla 2. Características del tratamiento indicado

Tratamiento			**N (total 1413)**	**%**
Plan de quimioterapia asociada a rituximab				
CHOP	1184 (83,8)	**CHOP**	1184	83,79
CEOP	58 (4,1)	**No CHOP**	229	16,21
CVP	11 (0,8)			
DAEPOCH	39 (2,8)			
OTROS	121 (8,5)			
Cantidad de ciclos de rituximab autorizadas				
1	57 (4,03)	**3 ciclos o menos**	126	8,92
2	40 (2,83)			
3	29 (2,05)			
4	147 (10,40)	**4 ciclos o más**	1287	91,08
5	99 (7,01)			
6	984 (69,64)			
7	51 (3,61)			
8	6 (0,42)			
Pacientes que requirieron TPH			143	10,12

Tabla 3. Distribución de la población por departamento.

Departamento	**N**	**%**	**Tasa media anual por 100000 habitantes**
Montevideo	722	51,1	3,65
Canelones	214	15,1	2,74
Maldonado	66	4,7	2,68
Colonia	57	4,0	3,08
San José	41	2,9	2,52
Paysandú	38	2,7	2,24
Soriano	35	2,5	2,83
Salto	30	2,1	1,60
Lavalleja	26	1,8	2,95
Rivera	26	1,8	1,68
Durazno	21	1,5	2,45
Cerro Largo	21	1,5	1,65
Tacuarembó	18	1,3	1,33
Rio Negro	18	1,3	2,19
Florida	17	1,3	1,69
Treinta y Tres	16	1,1	2,22
Artigas	14	0,9	1,27
Flores	9	0,6	2,40
Rocha	24	1,7	2,35
Total	1413	100	2,87

C. Distribución de los pacientes por departamento

En la tabla 3 se presenta la procedencia de los pacientes, la misma fue principalmente de Montevideo con 51,1 % y de los departamentos más cercanos a la capital (Canelones, Maldonado, Colonia y San José) que agrupan un 26,7%. Mientras los departamentos ubicados al norte del Rio Negro (Artigas, Salto, Paysandú, Rio Negro, Rivera y Tacuarembó) suman 10,1%.

Tabla 4. Características de la población por quinquenio

Característica			**2005 - 2019**		**Análisis por quinquenio N (%)**			
			N (1413)	**%**	2005 - 2009	2010 - 2014	2015 - 2019	P
Edad	media (DS)	58,11 (15,54)			54,75 (14,83)	57,87 (15,91)	59,73 (15,34)	**0,0000***
Cobertura Asistencial								
		Publico	297	21,02	71 (25,54)	112 (23,14)	114 (17,51)	**0,008** **
		Privado	1116	78,98	207 (74,46)	372 (76,86)	537 (82,49)	
Procedencia								
		Montevideo	722	51,10	143 (51,44)	254 (52,48)	325 (49,92)	DNS **
		Interior	691	48,90	135 (48,56)	230 (47,52)	326 (50,08)	
Componentes del IPI								
		Edad > o igual a 60 (1413)	776	54,92	129 (46,40)	265 (54,75)	382 (58,68)	**0,003** **
		LDH elevada (n=1396)	647	46,35	130 (47,27)	224 (46,86)	293 (45,57)	0,860 **
		Compromiso extranodal 2 o + sitios (n=1396)	297	21,28	73 (26,55)	97 (20,29)	127 (19,75)	0,057 **
		Performance Status >=2 (1396)	159	11,39	40 (14,55)	63 (13,18)	56 (8,71)	**0,012** **
		Estadios III –IV (n=1396)	780	55,87	160 (58,18)	251 (52,51)	369 (57,39)	0,184 **
Score IPI (n= 1396)								
	N (%)	**Categorías de riesgo**	N=1396		N=275	N=478	N=643	
0	168 (12,03)	**bajo**	558	39,97	104 (37,82)	192 (40,17)	262 (40,75)	0,617 **
1	390 (27,94)							
2	306 (21,92)	**Intermedio bajo**	306	21,92	59 (21,45)	96 (20,08)	151 (23,48)	
3	412 (29,51)	**Intermedio alto**	412	29,51	89 (32,36)	149 (31,17)	174 (27,06)	
4	104 (7,45)	**alto**	120	8,60	23 (8,36)	41 (8,58)	56 (8,71)	
5	16 (1,15)							
Bulky (n= 1319)			479	36.10	93 (37,65)	168 (35,00)	218 (36,33)	**0,000** **

DNS: diferencia no significativa. *Test de Anova (se encontró diferencia significativa entre los períodos 2005 – 2009 con 2015 – 2019). ** Test de Chi2.

D. Análisis de las características de la población y del tratamiento indicado estratificado por quinquenio

Las características de la población a lo largo del período analizado estratificado por quinquenio se presentan en la tabla 4. La edad fue en aumento en los períodos analizados con una diferencia que fue significativa (p=0,0000) para las medias de edad entre el primer y el último quinquenio con 54,75 y 59,73 años respectivamente. También fue significativa (p=0,003) la diferencia por quinquenios en la proporción de pacientes con 60 años o más, que fue aumentando progresivamente 46,40% (2005 - 2009), 54,75% (2010 - 2014) y 58,68% (2015 – 2019). Por otro lado, la proporción de pacientes con PS >2 disminuyo con el tiempo en forma significativa (p=0,012), pasandode 14,55% en el primer quinquenio a 8,71% en el último. Los pacientes procedentesdel sector público también han disminuido con diferencia significativa entre los quinquenios (p=0,008), con 25,54% (2005 - 2009), 23,14% (2010 - 2014) y 17,51% (2015 – 2019). Respecto a la proporción de pacientes con masa Bulky si bien hubo diferencia significativa entre los quinquenios, (p=0,000), no muestra una tendencia a lo largo del tiempo 37,65% (2005 - 2009), 35,00% (2010 - 2014) y 36,33% (2015 – 2019).

Tabla 5. Características del tratamiento indicado por quinquenio

Tratamiento (n=1413)			**2005 – 2019**		**Análisis por quinquenio N (%)**			
			N	%	2005 - 2009	2010 - 2014	2015 - 2019	p
Plan de quimioterapia asociada a rituximab								
CHOP	1184 (83,8)	**CHOP**	1184	83,79	236 (84,89)	417 (86,16)	531 (81,57)	0,100 **
CEOP	58 (4,1)	**NO CHOP**	229	16,21	42 (15,11)	67 (13,84)	120 (18,43)	
CVP	11 (0,8)							
DAEPOCH	39 (2,8)							
OTROS	121 (8,5)							
Cantidad de ciclos de rituximab autorizadas								
1	57 (4,03)	**3 ciclos o menos**	126	8,92	19 (6,83)	39 (8,06)	68 (10,45)	0,150 **
2	40 (2,83)							
3	29 (2,05)							
4	147 (10,40)	**4 ciclos o más**	1287	91,08	259 (93,17)	445 (91,94)	583 (89,55)	
5	99 (7,01)							
6	984 (69,64)							
7	51 (3,61)							
8	6 (0,42)							
Percentiles 25/50/75 (n de ciclos autorizados)					4/6/6	6/6/6	6/6/6	
Pacientes que requirieron TPH (n =1413)			143	10,12	44 (15,83)	53 (10,95)	46 (7,07)	**0,001** **

** Test de Chi2 ***test de medianas

Las características del tratamiento recibido por los pacientes a lo largo del período analizado, estratificado por quinquenio se presentan en la tabla 5. No hubo diferencias significativas entre los períodos analizados en cuanto a la proporción de pacientes tratados con CHOP o NO CHOP y en la cantidad de ciclos de rituximab recibidos. Lo que si mostró una diferencia significativa (p=0,001) fue la cantidad de pacientes trasplantados por período, que tiende a disminuir de un quinquenio a otro desde un número de 44 (15,83%) en 2005 – 2009, a 53 (10,95%) en 2010 – 2014, hasta 46 (7,07%) en 2015 – 2019.

E. Análisis de la subpoblación trasplantada

En la población de estudio se realizaron en el período analizado un total de 144 trasplantes a 143 pacientes. Un paciente requirió un re-trasplante en la evolución, en este caso el primer TPH fue autólogo y el segundo alogénico haploidéntico. En todoslos casos se realizó trasplantes autólogos, salvo en tres situaciones donde se optó por la modalidad de TPH alogénico, que se detallan a continuación: dos casos de recaída precoz luego de finalizado R-CHOP y un caso que presenta una leucemia aguda luego de finalizado el tratamiento de su linfoma. En estas tres situaciones clínicas, los pacientes fallecen post trasplante.

En la tabla 6 se muestran la proporción de las distintas situaciones clínicas al momento del TPH, junto con su variación a lo largo del tiempo.

Tabla 6. Análisis de la situación clínica al momento del trasplante

Situación clínica al momento del TPH		**Quinquenio N (%)**		
	2005- 2019 N (%)	2005 – 2009 N (%)	2010 – 2014 N (%)	2015 – 2019 N (%)
1er RC	26 (18,06)	6 (13.64)	9 (16.67)	11 (23.91)
1er RP	54 (37,50)	23 (52.27)	16 (29.63)	15 (32.61)
2da RC o posterior	31 (21,53)	6 (13.64)	15 (27.78)	10 (21.74)
2da RP o posterior	26 (18,06)	8 (18.18)	10 (18.52)	8 (17.39)
Fase resistencia	1 (0,69)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.17)
Recaída	3 (2,08)	0 (0.00)	3 (5.56)	0 (0.00)
Remisión SD	2 (1,39)	0 (0.00)	1 (1.85)	1 (2.17)
Otra situación	1 (0,69)	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	144	44 (15,83)	53 (10,95)	46 (7,07)

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, SD: sin diagnóstico

F. Descripción de los tiempos del proceso administrativo

En la tabla 7 se presenta el análisis de tiempos entre el diagnóstico y la solicitud del tratamiento, así como entre la solicitud y la autorización. Los datos se muestran según el período de tiempo considerado (en el total del período de estudio y estratificado por quinquenio).

La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la solicitud del tratamiento fue de 39 días en todo el período del estudio, sin diferencia marcada a lo largo de los quinquenios analizados.

La mediana de tiempo entre la solicitud y la autorización fue de 2 días sin cambios a lo largo del período analizado, en promedio fueron 7,9 (DS 17) días y hubo un 24% de solicitudes que se autorizaron luego de los 7 días.

Tabla 7. Tiempos administrativos de solicitudes autorizadas

Período analizado	**N**	**%**	**Tiempo entre diagnóstico y solicitud (días)**				**Tiempo entre solicitud y autorización (días)**			
			P 25	P 50	P 75	Media (DS)	P 25	P 50	P 75	Media (DS)
2005 - 2009	278	19,7	23,0	37,5	60,0	49,1 (47,6)	1	2	9	10,0 (19,0)
2010 - 2014	484	34,2	24,0	40,0	62,0	49,5 (40,7)	0	2	7	7,3 (13,6)
2015 - 2019	651	46,1	22,0	37,0	57,0	46,2 (41,5)	1	2	7	7,4 (18,4)
2005 - 2019	1413	100	23,0	39,0	59,0	47,7 (42,5)	1	2	7	7, 9 (17,0)

Análisis de supervivencia:

A. SUPERVIVENCIA CRUDA: GLOBAL Y ESTRATIFICADA POR EDAD Y CATEGORÍAS DE IPI

En la tabla 8 se presenta la supervivencia cruda en distintos momentos de la evolución para toda la población, así como también cuando se estratifica por edad o categorías de riesgo de IPI. Se puede observar que en todos los puntos de corte de la evolución la sobrevida es menor en los mayores de 60 años y a medida que aumenta la categoría de riesgo de IPI.

Tabla 8. Tablas de supervivencia cruda a los 2,3 y 5 años

Supervivencia	A los 2 años		A los 3 años		A los 5 años	
	N	**% (IC95%)**	**N**	**% (IC95%)**	**N**	**% (IC95%)**
Global (N=1413)	1028	**72,75 (70,37 – 75,01)**	977	**69,14 (66,69 – 71,50)**	915	**64,76 (62,22 – 67,20)**
Por edad (N=1413)						
Edad < 60 (N=637)	496	**77,86 (74,48 – 80,92)**	473	**74,25 (70,72 – 77,50)**	457	**71,74 (68,12 – 75,10)**
Edad >=60 (N=776)	532	**68,56 (65,21 – 71,73)**	504	**64,95 (61,53 – 68,22)**	458	**59,02 (55,52 – 62,43)**
Por IPI						
IPI riesgo bajo (N=558)	468	**83,87 (80,59 – 86,69)**	450	**80,65 (77,16 – 83,71)**	428	**76,70 (73,02 – 80,02)**
IPI riesgo intermedio bajo (N=412)	301	**73,06 (68,58 – 77,11)**	289	**70,15 (65,56 – 74,36)**	272	**66,02 (61,32 – 70,43)**
IPI riesgo intermedio alto (N=306)	181	**59,15 (53,56 – 64,51)**	166	**54,25 (48,65 – 59,74)**	150	**49,02 (43,46 – 54,60)**
IPI riesgo alto (N=120)	63	**52,50 (43,62 – 61,21)**	57	**47,50 (38,78 – 56,73)**	51	**42,50 (34,02 – 51,44)**
Total **(N=1396)**	1013	**72,56 (70,16 – 74,84)**	962	**68,91 (66,43 – 71,28)**	901	**64,54 (62,00 – 67,01)**

B. SUPERVIVENCIA GLOBAL EN TODO EL PERÍODO Y POR QUINQUENIO

La mediana de supervivencia global para la población estudiada fue de 126,9 meses (IC 95% 102,6 – 138,3) como se observa en el gráfico 1.

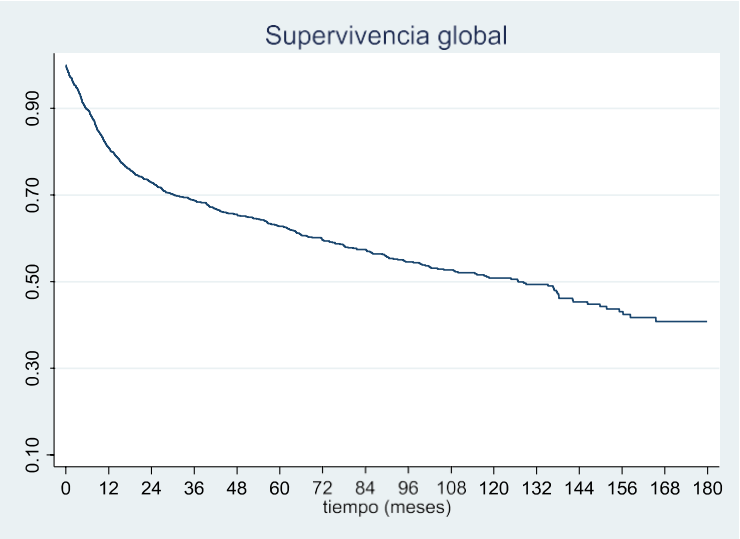
En lo que respecta al seguimiento la mediana de seguimiento para todo el periodo considerado fue de 84,8 meses, para el periodo 2005-2009 fue de 156,9 meses para el periodo 2010 – 2014 de 101,4 meses mientras que para el periodo 2015 – 2019 fue de 41,9 meses.

Cuando se analiza la sobrevida por quinquenios, gráfico 2, encontramos que hay una tendencia en las curvas a disminuir la supervivencia a lo largo del tiempo, pero que no constituye una diferencia significativa (P=0,0779). Dada la baja mortalidad en la población, no contamos a la fecha con las medianas de sobrevida de los pacientes incorporados en los 2 últimos quinquenios dado que vive más del 50% de la población. La mediana de sobrevida para quienes el tratamiento se autorizó en el período de 2005 – 2009 fue de 142,2 meses y su IC tuvo como límite inferior 118,0 meses sin obtener el límite superior también por la cantidad de pacientes que continúan vivos.

Se realizó un corte en el seguimiento a los 72 meses (6 años), grafico 3, para comparar los quinquenios con igual tiempo de seguimiento, pero de todos modos la tendencia a

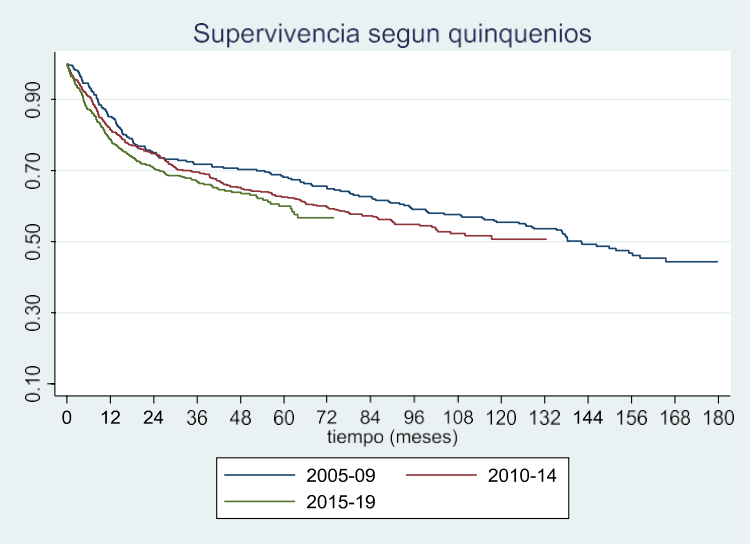
la disminuir de la sobrevida a lo largo del tiempo tampoco mostró diferencia significativa (p=0,0665).

Gráfico 1. Supervivencia Global



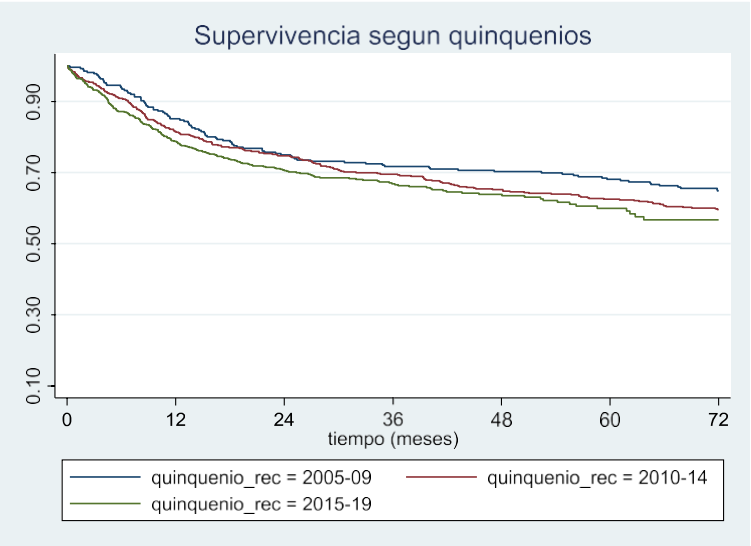
Supervivencia global	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95% LI -LS
	1406	596	126, 9	102,6 – 138,3

Gráfico 2. Supervivencia global según quinquenio



Supervivencia global por quinquenios:	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95% LI -LS	P (Test de logrank)
2005 – 2009	276	147	142,2	118,0 - .	0,0779
2010 – 2014	483	223	.	97,5 - .	
2015 – 2019	647	226	.	. - .	

Gráfico 3. Supervivencia global según quinquenio. Tiempo de seguimiento a de 72 meses (6 años)

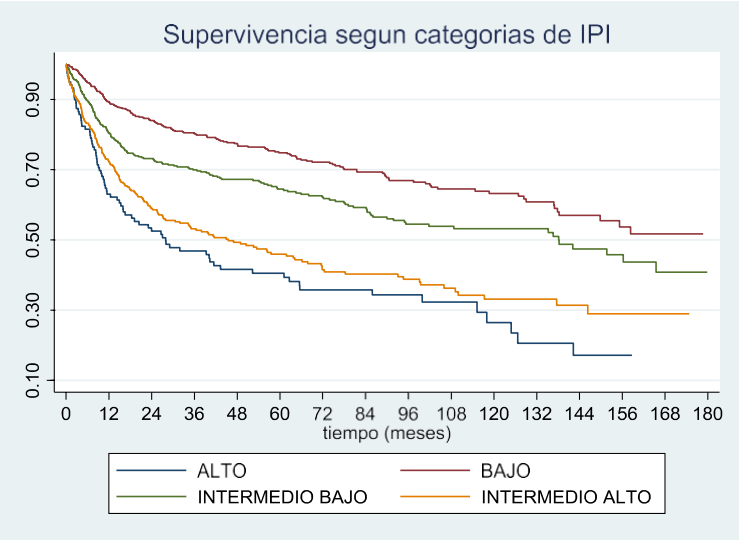


Supervivencia global por quinquenios a 72m:	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95% LI -LS	P (Test de logrank)
2005 – 2009	276	97	-	-	0,0665
2010 – 2014	483	195	-	-	
2015 – 2019	647	226	-	-	

C. SUPERVIVENCIA SEGÚN CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

El gráfico 4 se presenta la supervivencia según las 4 categorías de riesgo elaboradas en base al IPI y muestra una diferencia significativa entre las curvas (p=0,0000) con medianas de sobrevida que disminuyen a medida que se aumenta de categoría de riesgo, mostrando valores para los pacientes de riesgo bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto de 190.8, 138.2, 45.5 y 27.9 meses respectivamente.

Gráfico 4. Supervivencia según categorías de riesgo de IPI

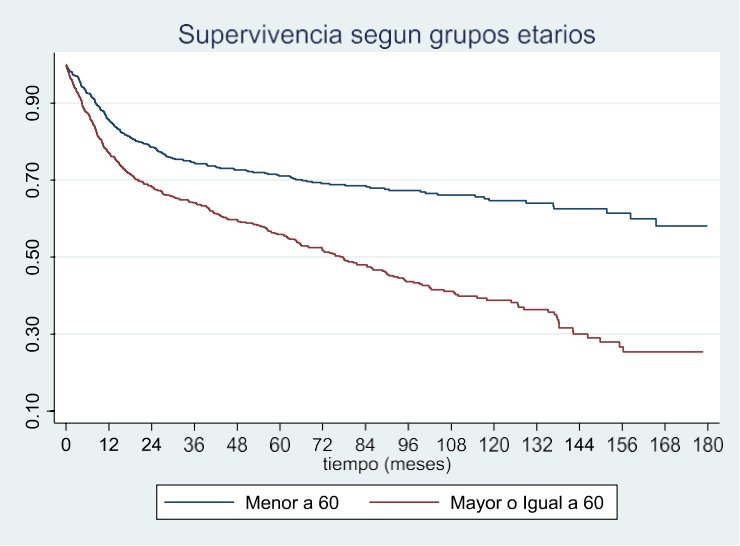


Supervivencia según categorías de riesgo basadas en IPI	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95% LI -LS	P (Test de logrank)
IPI bajo	556	169	190,8	149,8 – .	0,0000
IPI intermedio bajo	411	172	138,2	91,9 – 165,5	
IPI intermedio alto	304	174	45,5	27,9 – 66,2	
IPI alto	119	79	27,9	16,0 – 52,3	

A continuación, se analiza por separado cómo inciden en la sobrevida los distintos componentes del score de IPI: edad >=60, PS>=2, estadios de Ann Arbor III-IV, nieles de LDH elevados y compromiso extra nodal >=2 en los gráficos 5-9 respectivamente.

En el gráfico (5), se muestran las curvas de supervivencia según los diferentes grupos etarios, encontrando mejor sobrevida en el grupo de menores de 60 años con una diferencia significativa, (p = 0,0000). Para aquellos con 60 o más años la mediana de sobrevida fue de 77,7 meses (IC 95% 64,8 – 89,9) y en los más jóvenes no pudo calcularse dado que vivían más del 50 % de los pacientes al finalizar el seguimiento.

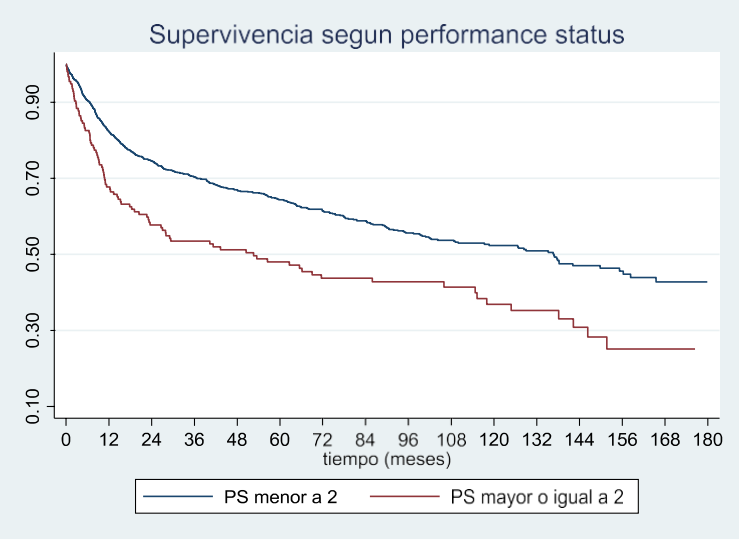
Gráfico 5. Supervivencia según grupos etarios



Supervivencia según grupos etarios	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95% LI -LS	P (Test de logrank)
Menor a 60	630	199	.	. – .	0,0000
Mayor o igual a 60	776	397	77,7	64,8 – 89,9	

En cuanto a la capacidad funcional, gráfico 6, presentaron mejor sobrevida con diferencia significativa (p = 0,0000), los pacientes con PS de <2 cuando se los compara con pacientes que tienen un PS mayor, con medianas de sobrevida de 136,9 y 52,6 meses respectivamente.

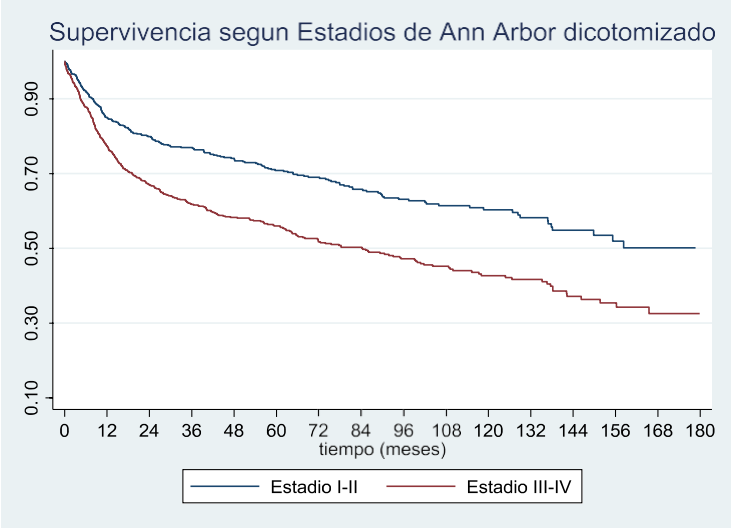
Gráfico 6. Supervivencia según capacidad funcional: Performance Status (ECOG)



Supervivencia según performance status	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95% LI -LS	P (Test de log rank)
Menor a 2	1235	501	136,9	109,2 – 156,3	0,0000
Mayor o igual a 2	155	93	52,6	23,6 – 106,0	

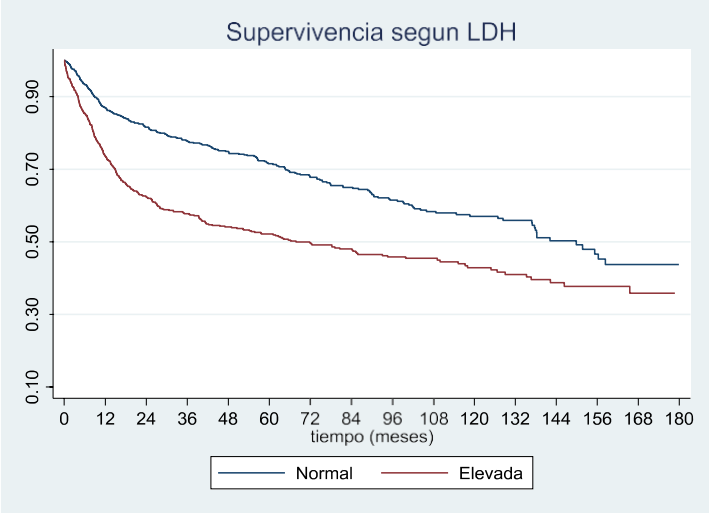
Al agrupar en 2 categorías los estadios de Ann Arbor, grafico 7, se encuentra diferencia significativa, (p = 0,0000) entre los estadios I-II (localizados), con una mediana de sobrevida de 190,8 meses y los estadios III-IV (avanzados), con peor sobrevida, mediana de 84,2 meses.

Gráfico 7. Estadíos de Ann Arbor agrupados en 2 categorías I-II y III-IV



Supervivencia según categorías de Ann Arbor	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95% LI -LS	P (Test de log rank)
Estadíos I y II	615	210	190,8	137,8 – .	
Estadíos III y IV	775	384	84,2	65,5 – 100,9	0,0000

Gráfico 8. Supervivencia según niveles de LDH

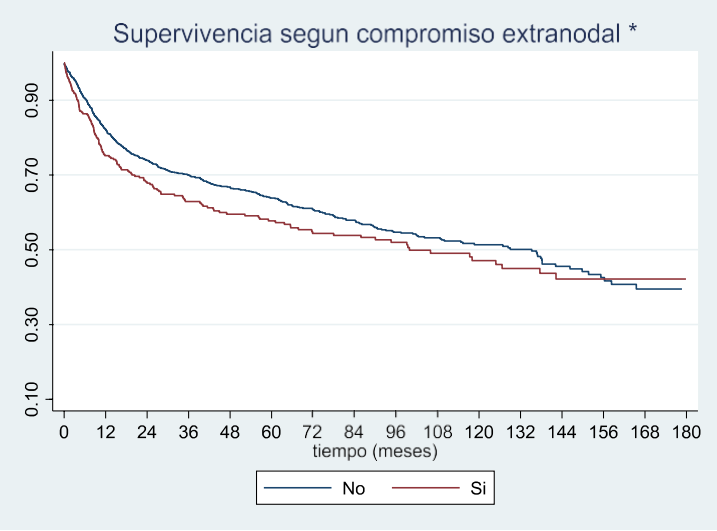


Sobrevida según	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95% LI -LS	P (Test de log rank)
Normal	745	262	149,8	137,0 - .	0,0000
Elevada	645	332	67,8	49,0 – 99,9	

Los pacientes con niveles de LDH elevados presentaron peor sobrevida de 67,8 meses, que aquellos con valores normales cuya mediana de sobrevida fue de 149,8 y la diferencia fue estadísticamente significativa (p=0,0000), grafico 8.

No se evidenció diferencia significativa en la sobrevida en presencia o no de compromiso extra nodal >=2 como se puede apreciar en el grafico 9.

Gráfico 9. Supervivencia según presencia de compromiso extra nodal

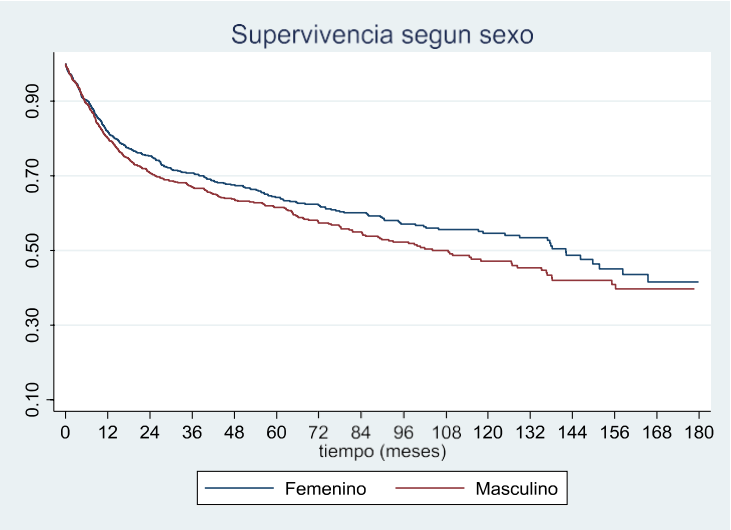


Sobrevida según presencia de compromiso extranodal >=2	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95% LI -LS	P (Test de log rank)
Compromiso extranodal No	1096	454	135,2	102,5 – 146,3	0,1190
Compromiso extranodal Si	394	140	99,9	65,5 – 142,3	

*Se tomó como compromiso extra nodal "Si" a aquellos pacientes con presencia de compromiso extra nodal en 2 o más territorios, como es considerado para asignar un punto en el score IPI.

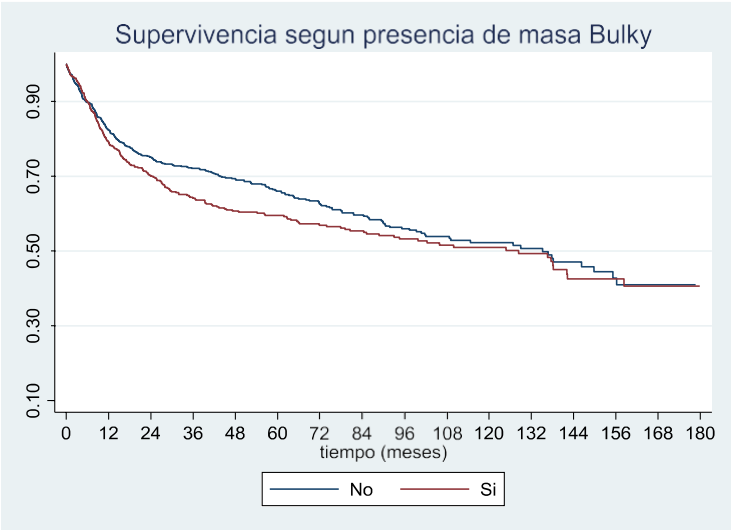
Al considerar otros factores como el sexo (gráfico 10), la presencia de una masa Bulky (gráfico 11) o la cobertura asistencial (gráfico 12), no se encontraron diferencias significativas en la población.

Gráfico 10. Supervivencia según sexo



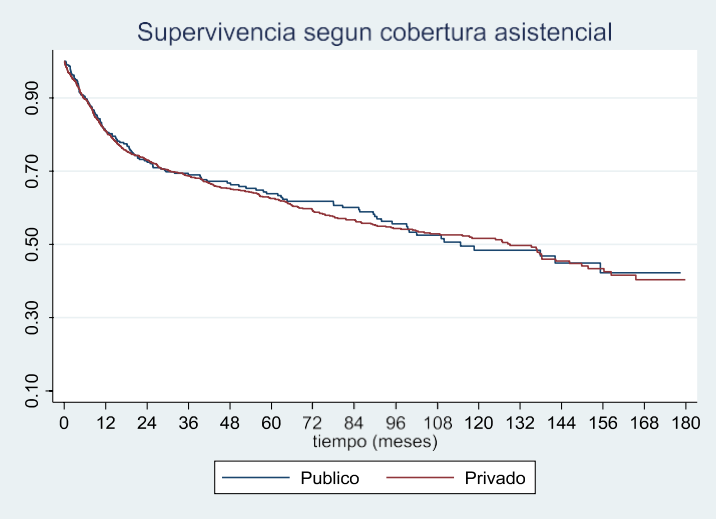
Sobrevida según Sexo	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95% LI - LS	P (Test de log rank)
Femenino	661	268	142,16	118,69 – 165,51	0,0686
Masculino	745	328	104,26	84,46 – 135,28	

Gráfico 11. Supervivencia según presencia de masa Bulky



Sobrevida según presencia de masa Bulky	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95% LI -LS	P (Test de log rank)
No	739	287	135,28	101,80 – 155,246	0,1120
Si	477	214	128,42	84,46 – 142,30	

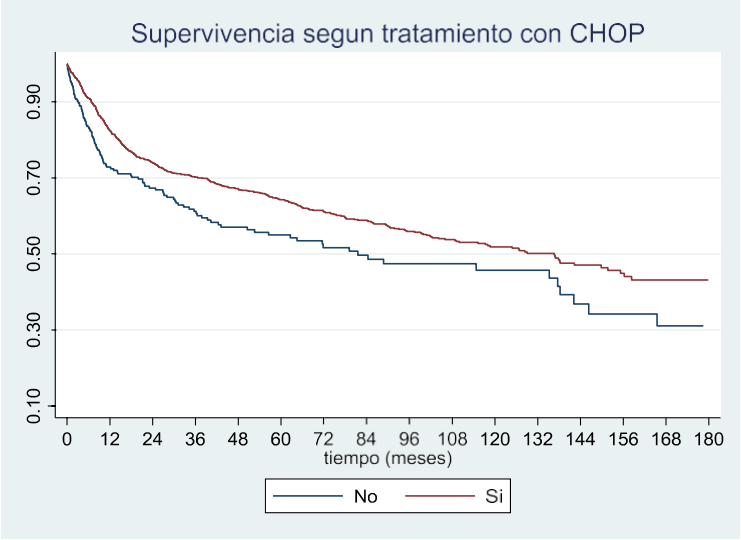
Gráfico 12. Supervivencia según cobertura asistencial



Sobrevida según cobertura Asistencial	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95% LI -LS	P (Test de log rank)
Sector Público	293	125	114,75	91,87 – .	0,7924
Sector Privado	1113	471	129,05	102,46 – 142,30	

D. SUPERVIVENCIA SEGUN TRATAMIENTO

Gráfico 13. Supervivencia según tipo de quimioterapia asociada a rituximab (CHOP o No-CHOP)

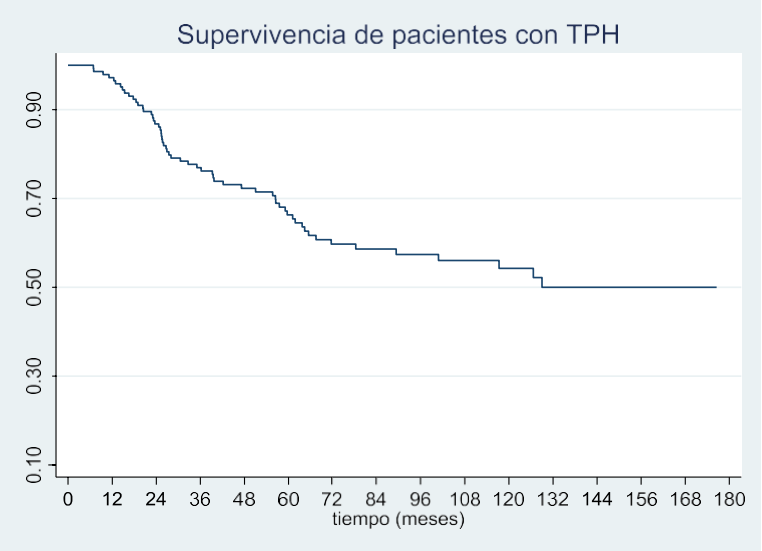


Sobrevida según tipo de quimioterapia asociada al rituximab	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95% LI -LS	P (Test de log rank)
CHOP	1181	486	136,7	109,2 – 155,3	0,0039
No CHOP	225	110	81,6	50,6 – 138,3	

Quienes utilizaron CHOP como quimioterapia asociada al rituximab, mostraron mejor sobrevida (mediana de 136,7 meses) comparado con aquellos que recibieron otro tipo de quimioterapia (mediana de 81,6 meses) y esta diferencia fue estadísticamente significativa, (p=0,0039), grafico 13.

En el gráfico 14 se presenta en forma aislada la curva de sobrevida para los pacientes que requirieron TPH en la evolución, no se pudo estimar la mediana de sobrevida dado que al final del seguimiento más del 50 % de los pacientes trasplantados se encontraban vivos y sólo contamos con el límite inferior su intervalo de confianza que es de 78,3 meses.

Gráfico 14. Supervivencia en pacientes con realización de TPH en la evolución



Sobrevida según realización TPH	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95% LI -LS
Si	144	59	.	78,3 - .

E. ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se realizaron dos modelos de análisis multivariado, para identificar factores asociados a supervivencia en LDGCB que se muestran en las tablas 9 y 10, como principal diferencia en el primero se incluyeron las categorías de riesgo de IPI y en el segundo seincluyeron sus componentes.

En el análisis multivariado del primer modelo, tabla 9, se identificó como factorprotector el recibir CHOP como tratamiento asociado al rituximab. Y dado que el modelo toma la categoría de IPI de riesgo alto como categoría de referencia, podemos apreciar que el resto de las categorías tienen menor riesgo de muerte cuanto más baja es la categoría de riesgo y que ésta diferencia es significativa al comparar con las 2 de menor riesgo (bajo e intermedio bajo). Por otra parte, como factor de riesgo para mortalidad queda retenido el sexo masculino y la presencia de masa Bulky fue una variable sin significación estadística.

Tabla 9. Análisis multivariado 1. Modelo de Cox

Variables	Valor p	HR	Intervalo de confianza 95 %
IPI riesgo bajo	0,000	0,31*	0,23 – 0,42
IPI riesgo intermedio bajo	0,000	0,49*	0,36 – 0,65
IPI riesgo intermedio alto	0,122	0,79*	0,59 – 1,06
Presencia de masa Bulky	0,587	1,05	0,88 – 1,26
CHOP como tratamiento Asociado	0,029	0,77	0,61 – 0,97
Sexo masculino	0,040	1,02	1,01 – 1,44

*categoría de referencia: IPI de riesgo alto

En el análisis multivariado del segundo modelo, tabla 10, se asociaron como factoresde riesgo para mortalidad: la edad >=60, presentar performance status >= 2, presencia de LDH elevada y tener un estadio de Ann Arbor III – IV al inicio del tratamiento, todos ellos componentes que puntúan para el score de IPI. Sin embargo, otro componente, el compromiso extra nodal >= 2, no mostró significancia estadística al analizarse en forma independiente. La presencia de masa Bulky, así como el sexo masculino, en este modelo también fueron variables sin significación estadística.

Al igual que en el modelo anterior se identificó como factor protector recibir CHOP como tratamiento asociado al rituximab.

Tabla 10. Análisis multivariado 2. Modelo de Cox

Variables	Valor p	HR	Intervalo de confianza 95 %
Edad >=60 años	0,000	1,95	1,64 – 2,41
Performance status >= 2	0,000	1,55	1,07 – 1,57
Compromiso extranodal >= 2	0,984	1,00	0,76 – 1,17
LDH elevada	0,000	1,67	1,55 – 2,27
Estadio Ann Arbor (III -IV)	0,001	1,37	1.11 – 1,63
Presencia de masa Bulky	0,308	1,10	0,90 – 1,30
CHOP como tratamiento Asociado	0,029	0,77	0,67 – 1,07
Sexo masculino	0,051	1,19	0,99 – 1,56

DISCUSIÓN

Previo a su introducción en la cobertura del FNR se realizaban en el Uruguay aproximadamente 20 tratamientos con rituximab por año. La normativa permitió su incorporación a los tratamientos de los linfomas y homogeneizar los mismos, de forma que los protocolos utilizados son de eficacia y eficiencia demostrada en trabajos científicos válidos, con impacto en la supervivencia. A través de sus requisitos de diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento ha mejorado la calidad de la asistencia hematológica del país favoreciendo que los centros de asistencia se adecuaran a la normativa, mejorando la calidad de su prestación asistencial. Se han igualado estos parámetros en todos los centros asistenciales del país, independientemente que los mismos sean públicos o privados y esto determinó un aumento progresivo en el número anual de pacientes que accedieron a lostratamientos **(4).**

En el período considerado en el presente estudio, desde el 1 de enero de 2005 al 30 de diciembre de 2019, (15 años) se presentaron ante el FNR 1699 solicitudes de tratamiento con rituximab para LDGCB y dentro de los pacientes a los que se les autorizó el tratamiento se analizaron 1413 pacientes en debut de enfermedad (89,21%) ya que el grupo de los pacientes bajo otra situación clínica era muy heterogéneo.

No se autorizó la cobertura solo en un 6 % de los casos. Las principales causas que llevan al retraso o la falta de autorización son el estudio de anatomía patológicaincompleto, especialmente a falta de diagnóstico inmunohistoquímica adecuado, como ya fue publicado por Muxí y col. **(29)** o al envío de documentación incompleta porotros motivos. Las exigencias del FNR uniformizaron los diagnósticos a la clasificación de la OMS y generalizaron el uso de la inmunohistoquímica en todo el país, determinando además un estándar de evaluación, tratamiento y seguimiento de los linfomas. (El porcentaje pacientes no autorizados cayó progresivamente del 28% en el 2005 al 4% en el año 2010, a su vez en el año 2005 el 38% de las solicitudes quedó

pendiente en su primera evaluación en el FNR mientras que en el año 2009 quedó pendiente el 24%) **(4)**

En el año 2005 el 64,2% de los pacientes autorizados para el uso de rituximab procedían de Montevideo y el 35,8% lo hacía del interior del país **(4),** encontrando en nuestro estudio que el valor global del período de análisis fue de 51,1% para pacientes de Montevideo y el 48,9% para pacientes del resto del territorio nacional, si bien no hubo una diferencia estadística significativa entre los quinquenios los pacientes procedentes del interior en el último quinquenio representaron un 50,08% de la población. Este crecimiento de autorizaciones para pacientes del interior, aunque no alcanza aún a los valores esperados para la distribución demográfica del país. **(30-31)**

Hubo un disbalance en lo referido al origen de los pacientes según provinieran de la asistencia pública o privada. Porcentualmente los pacientes procedentes del sector público han ido disminuyendo al evaluar por quinquenio, con diferencia estadísticamente significativa (p=0,008), estando al inicio del período en un 25,54 % llegando a un 17,51% en el último quinquenio. Es de destacar que, si bien la proporción de pacientes autorizados del sector público se mantuvo por debajo de lo esperado en los años analizados, el porcentaje de pacientes provenientes de la asistencia pública también ha descendido con la implementación del Sistema Nacional Integrado deSalud. Igualmente, esto no parece explicar del todo los valores encontrados y es difícil evaluar los motivos de estos hallazgos, los mismos pueden ser, un nivel socio- económico del paciente que determine una consulta tardía, dificultad de acceso a especialistas en algunos centros de asistencia pública, o falta de infraestructura en los mismos que permita un correcto estudio de los pacientes.

El análisis muestra una mediana de edad de 61 años (9-90) con una media de 58,11 años (DE: 15,54) y un predominio del sexo masculino 53,2% en la población y esto está de acuerdo con los datos internacionales **(8, 9, 19, 26)** y nacionales **(32, 33).** La mayoría de la población fue tratada con CHOP (83,79%) y recibió 4 o más ciclos de rituximab (91,08%) acorde a lo esperado.

La discusión de los resultados obtenidos con el rituximab asociado a CHOP en el FNR obliga a tomar en cuenta las publicaciones de referencia utilizadas para elaborar la normativa mencionada. El estudio del grupo GELA **(18,19)** fue el estudio que determinó el uso de rituximab en los LDGCB, este ensayo clínico y los del US Intergroup **(21),** RICOVER 60 **(23)** y Hovon-Nordic **(34)** sólo incluyeron pacientes mayores de 60 o 65 años, a su vez el estudio MInT **(22)** se realizó en pacientes menores de 60 años con escore IPI bajo. Todos ellos incluyeron pacientes al momento del debut, mayormente con LDGCB aunque también incluyeron otros tipos de LNH **(18, 34)**. La publicación hechapor la BCCA excluyó a los LDGCB transformados de un indolente y a LF grado III pero incluyó a todas las edades, con una mediana de edad de 63 años (rango: 19-86).**(19)** No es posible realizar una comparación estadística entre los resultados del FNR con los trabajos mencionados, los cuatro primeros son protocolos de investigación con estrictos criterios de inclusión y exclusión así como pautas de control y seguimiento que determinan poblaciones distintas a la analizada; a su vez el trabajo publicado por la agencia canadiense si bien es sobre práctica clínica en pacientes con una mediana deedad similar a la nuestra, incluyó mayor proporción de pacientes de riesgo intermedio alto y alto por IPI y a diferencia de nuestro estudio excluyó pacientes HIV positivos, aquellos con compromiso del SNC al momento de la presentación o que fueran linfomas indolentes trasformados, por lo que tampoco serían poblaciones del todo comparables. De todas maneras, a los efectos de discutir si los resultados obtenidoscon la normativa del FNR son aceptables estos trabajos deben considerarse la referencia.

En el actual trabajo la mediana de tiempo de seguimiento fue de 85 meses y lapoblación presentó una mediana de supervivencia global de 126,9 meses (IC 95% 102,6 – 138,3), no encontramos trabajos con períodos de seguimiento tan largos como para comparar este resultado. La tasa de supervivencia global en debut con LDGCB alos 2 años es de 72,75% (IC95% 70,37 – 75,01), a 3 años es de 69,14% (IC95% 66,69 – 71,50) y a los 5 años es de 64,76% (IC95% 62,22 – 67,20). En el trabajo de la BCCA, presentaron una supervivencia global estimada de 78% a 2 años **(26)** y en el trabajo del grupo GELA la misma fue de 70% (IC95% 63 - 77) a los 2 años y 58 % (50.8 -64.5) a los 5 años **(18,19).**

Al evaluar el efecto de distintos factores con posibles implicancias pronósticas en la sobrevida encontramos que en el análisis univariado tanto el IPI como la mayoría de los factores que puntúan para su categorización (edad > 60, Estadio de AA III-IV, LDH elevada y PS>=2) se relacionaron con menor tiempo de sobrevida, exceptuando el compromiso extranodal mayor o igual a 2. Dicha asociación pronóstica se mantuvo al realizar el análisis multivariado, resultados que son comparables con la literatura internacional donde en algunos casos tampoco se objetiva peor pronóstico para el compromiso extranodal mayor o igual a 2 **(23).**

En el análisis multivariado uno de los modelos encontró que el sexo masculino aumenta el riesgo de muerte en forma significativa (p= 0,040) con un HR de 1,02 (IC 95% 1,01 – 1,44).

El uso de CHOP como QT asociada al rituximab mostró en el análisis univariado una mayor sobrevida respecto a otras quimioterapias que se mantuvo en los modelos de riesgo multivariado como factor protector. Esto puede tener relación con el efecto de la quimioterapia en sí misma, pero también con la situación clínica del paciente que accede a cada plan de quimioterapia. Al ser CHOP la QT asociada de elección, esto puede reflejar que quienes no acceden al CHOP presentan otros factores que predisponen a peor pronóstico que no fueron considerados en el análisis multivariadoy que por tanto puedan estar sesgando este resultado como por ejemplo en los pacientes con patología cardiovascular que tienen contraindicado el uso de antracíclicos, o en pacientes con linfomas agresivos que requiere un plan de QT diferente.

En la población del FNR los pacientes menores de 60 años tuvieron mejor supervivencia global 77,86% (IC 95% 74,48 – 80,92) a 2 años que los mayores de 60 años con 68,56% (IC 95% 65,21 – 71,73) a 2 años, con diferencia estadísticamente significativa (P=0,0000). Ésta diferencia en el trabajo de BCCA **(26)** fue de 85% y 73% respectivamente. Encontramos que la mediana de supervivencia global para los mayores de 60 años es de 77,74 meses (IC95% 64,75 – 89,86) y no se pudo estimar para los menores de 60 años dado que estaban vivos más del 50% al final del seguimiento.

En el análisis por quinquenio la sobrevida tiende a ser menor a medida que pasamos de un quinquenio a otro y aunque dicha diferencia en las curvas no es significativa, puede estar reflejando la indicación del tratamiento a una población cada vez más envejecida, dado que la edad de la población fue el único factor de mal pronóstico qué aumentó a lo largo del tiempo con diferencia significativa entre quinquenios.

Tanto las curvas de supervivencia de acuerdo con la edad mayor o menor de 60 años o categorías de IPI reproducen las diferencias encontradas en trabajos internacionales para los LDGCB **(12, 13, 26).**

El análisis de supervivencia global de acuerdo con la estratificación por IPI confirma la utilidad de este sistema pronóstico en la población uruguaya. A mayor categoría de IPI encontramos peores resultados en sobrevida con diferencia estadísticamente significativa entre las curvas (p=0,0000) con una mediana de sobrevida para los pacientes de riesgo bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto de 190.8, 138.2, 45.5 y 27.9 meses respectivamente. La sobrevida a 3 años para cada una de estas categorías fue de 80.65% (IC95% 77.16 – 83.71), 70.15% (IC95% 65.56 – 74.36), 54.25% (IC95% 48.65 – 59.74), 47.50% (IC95% 38.78 – 56.73) respectivamente con un valor global de 68,91% (66,43 – 71,28). La estratificación de acuerdo con el IPI permite al médicotratante brindar información certera al paciente y su familia de los resultados en nuestro país.

En 2010 Ziepert y col **(12)** publicaron un trabajo (en JCO) que demostró la validez pronostica del score de IPI luego de la introducción del rituximab para el tratamiento del LDGCB, utilizando los datos de las poblaciones de 3 ensayos clínicos (MInT, Ricover-60 y MegaCHOEP) **(22, 23, 35)**, con un total de 1062 pacientes. La sobrevida global a 3 años encontrada fue de 81,5% (79,0 – 84,0) mientras que para las categorías de riesgo de IPI bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto reportaron 91,4% (IC95% 88,9 - 93,9); 80,9% (IC95% 75,4 – 86, 4) 65,1% (IC95% 57,7 - 72,6) 59,0% (IC95% 49,2 - 68,8) respectivamente. Al comparar las características de su población con la de nuestro estudio encontramos la mediana de edad era similar, pero nuestra población presenta

mayor riesgo según las categorías de IPI, por lo que los valores de sobrevida global no serían comparables. Por categoría de IPI presentaron valores de sobrevida un poco mejores que los nuestros, aunque hay que señalar que sus pacientes procedían de ensayos clínicos, con criterios de inclusión y exclusión, así como pautas de control diferentes a los nuestros.

A pesar de las consideraciones realizadas, los resultados en la población cubierta por el FNR parecen estar dentro de los parámetros esperados. Al respecto podemos hacer algunas consideraciones como ser, que estamos comparando nuestros resultados obtenidos de pacientes de la vida real, procedentes de distintos centros de salud de todo el país que tienen distinto nivel de complejidad, con los resultados de pacientes tratados en centros de referencia, en su mayoría comprendidos en ensayos clínicos, con estrictos criterios de selección y seguimiento. En el presente estudio los pacientes con LDGCB incluyen aquellos con diagnóstico de linfoma folicular evolucionado, leucemias transformadas, linfomas símil Burkitt, linfoma de la zona gris; de origen centro germinal o no, individuos con edad muy avanzada, así como también pacientes con compromiso del sistema nervioso central o que asociaron tratamiento radiante y pacientes con diagnóstico de VIH, VHB y VHC.

Como limitaciones de nuestro estudio no contamos en el registro con datos completos de seguimiento que nos permitan evaluar grado de respuesta al tratamiento (sobrevida libre de progresión o recaída) así como tampoco con información suficiente acerca de la expresión génica como criterio de agresividad que nos permitiera tener encuenta otro factor con implicancias pronósticas.

CONCLUSIONES

La normativa para rituximab se basa en evidencia científica de trabajos fase III con impacto en calidad de vida y supervivencia global. Brinda la posibilidad del uso universal y equitativo del rituximab, mejorando la calidad de asistencia de los LDGCB y esto se refleja en la obtención de resultados comparables con estándares internacionales.

Encontramos una proporción de pacientes menor a la esperada del interior del país y de la asistencia pública. La misma se ha corregido parcialmente para la población del interior y se ha acentuado en la asistencia pública**.** A través de la normativa de financiación, rituximab está disponible para toda la población en forma equitativa, por lo que sería importante conocer con más precisión los factores que llevan a dicha asimetría para poder generar acciones que favorezcan a que todos accedan por igual a la medicación.

Los resultados de supervivencia encontrados en el presente estudio son los esperados de acuerdo con los trabajos de referencia utilizados en el diseño de la normativa de cobertura de rituximab lo que refleja un trabajo de buena calidad en diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento a nivel nacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keating GM, Foon KA, Gisselbrecht C, Hess G, Herold M, Robak T. Rituximab A Review of its Use in Chronic Lymphocytic Leukaemia, Low-Grade or Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Drugs 2010; 70 (11): 1445- 1476.
2. Held G, Poschel V, Pfreundschuh. Rituximab for the treatment of diffuse large B –cell lymphomas. Expert Rev. Anticancer Ther. 6(8), 1175 – 1186, 2006.
3. Myrna Candelaria and Alfonso Dueñas-Gonzalez. Rituximab in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in diffuse large B-cell lymphoma. Ther Adv Hematol 2021, Vol. 12: 1–14
4. Normativas para medicamentos de alto costo. Experiencia del Fondo Nacional de Recursos con rituximab e imatinib: desarrollo resultados e impacto en la asistencia médica en Uruguay. Archivo de Medicina Interno. Marzo de 2014:36(supl 1):S01-S21.
5. Tratamiento de los Linfomas no Hodgkin con rituximab, bendamustina e ibrutinib. Normativa de cobertura. Versión actualizada Junio 2019.
6. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. Registro Nacional de Cáncer. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Mayo 2021. Incidencia del cáncer en el quinquenio 2013-2017. Tendencia de la mortalidad por cáncer hasta 2019.
7. Glauco G, Ortega V, Musto M, Marchetti N, Topolansky L, De Galvez G, Díaz L, Muxi P. Distribución de la frecuencia de los distintos tipos de linfomas en Uruguay: Análisis de 487 casos. Revista de Oncología Médica. 2019; 11(2): 16 – 22
8. Laurie H. Sehn, M.D., M.P.H., and Gilles Salles, M.D., Ph.D. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2021;384:842-58. DOI: 10.1056/NEJMra2027612
9. Maloney DG, Anti-CD20 Antibody Therapy for B-Cell Lymphomas. N Engl J Med 2012; 366:2008-16. DOI: 10.1056/NEJMct1114348.
10. M. Ghielmini, U. Vitolo, E. Kimby, S. Montoto, J. Walewski, M. Pfreundschuh, M. Federico, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular

lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Annals of Oncology 24: 561–576, 2013.

11. James O. Armitage, MD. My Treatment Approach to Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Mayo Clin Proc. 2012; 87(2):161-171. doi:10.1016/j.mayocp.2011.11.007

12. Marita Ziepert, Dirk Hasenclever, Evelyn Kuhnt, Bertram Glass, Norbert Schmitz, Michael Pfreundschuh, and Markus Loeffler. 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; 28:2373-2380.

13. Shipp et al. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma.

14. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, Gascoyne RD, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large Bcell lymphoma. N Eng J Med. 2002; 346: 1937-1947.

15. Georg Lenz, M.D., and Louis M. Staudt, M.D., Ph.D. Aggressive Lymphomas. N Engl J Med 2010;362:1417-29.

16. NCCN Guidelines Version 4.2021 B-Cell Lymphomas.

17. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glide JH, et al. A phase III comparison of CHOP vs. m-BACOD vs. ProMACE-CytaBOM vs. MACOP-B in patients with intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: Results of SWOG-8516 (Intergroup 0067), the National High-PriorityLymphoma Study. Ann Oncol.1994;5 Suppl 2:91-5.

18. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbretch R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-BCell Lymphoma. N Eng J Med 2002; 346:235-242.

19. P. Feugier, A. Van Hoof, C. Sebban, P. Solal-Celigny, R. Bouabdallah, C. Fermé, B. Christian, E. Lepage, H. Tilly, F. Morschhauser, P. Gaulard, G. Salles, A. Bosly, C. Gisselbrecht, F. Reyes, and B. Coiffier Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte J Clin Oncol 2005; 23:4117-4126.

20. Bertrand Coiffier, Catherine Thieblemont, Eric Van Den Neste, Ge´rard Lepeu, Isabelle Plantier, Sylvie Castaigne, Sophie Lefort, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2010; 116(12):2040-2045

21. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, Dakhil ShR, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2006 Jul 1;24(19):3121-7. doi: 10.1200/JCO.2005.05.1003. Epub 2006 Jun 5.

22. Michael Pfreundschuh, Evelyn Kuhnt, Lorenz Trümper, Anders Österborg, Marek Trneny, Lois Shepherd, Devinder S Gill, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large- B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomized study of the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2011; 12: 1013–22

23. Michael Pfreundschuh, Joerg Schubert, Marita Ziepert, Rudolf Schmits, Martin Mohren, Eva Lengfelder, Marcel Reiser, el al.Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol 2008; 9: 105–16. http://oncology.thelancet.com Vol 9 February 2008

24. David Cunningham, Eliza A Hawkes, Andrew Jack, Wendi Qian, Paul Smith, Paul Mouncey, Christopher Pocock, et al Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diff use large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensifi cation with 14-day versus 21-day cycles. Lancet 2013; 381: 1817–26

25. Richard Delarue, Hervé Tilly, Nicolas Mounier, Tony Petrella, Gilles Salles, Catherine Thieblemont, Serge Bologna, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diff use large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. LancetOncol 2013; 14: 525–33

26. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, MacPherson N, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically

improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. J Clin Oncol. 2005; 23:5027-5033.

27. Trneny M, Belada D, Vasova I, Pytlik R, Kozak T, Sykorova A, Kubackova K, et al. Rituximab Combination with Anthracyclin Based Chemothrapy Significantly Improved the Outcome of Young Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Low as Well in High Risk Subgroups. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2005; 106 (11): 2444.

28. David G. Maloney, M.D., Ph.D. Anti-CD20 Antibody Therapy for B-Cell Lymphomas. N Engl J Med 2012; 366:2008-16.

29. Muxí P, Martínez L. Correa F. Tratamientos de Linfomas no Hodgkin con Rituximab con cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos. Arch Med Interna 2008;30:248.9.1.

30. Instituto Nacional de Estadística. Censo 2011. (Series históricas/Total país/Población/ Población en Hogares y viviendas/Población por tipo de vivienda (particular o colectiva) y sexo según región, departamento y área) https://www.ine.gub.uy/web/guest/censos-2011

31. Instituto Nacional de Estadística. Uruguay en cifras 2014. https://www.ine.gub.uy/web/guest/uruguay-en-cifras

32. Gualco G, Ardao G, Costa V, Martínez L. Reclasificación de los linfomas, diagnosticados en un periodo de 12 años en el Hospital Militar, utilizando la clasificación de la OMS 2001. Arch Med Int 2005; 27(1):1-6.

33. Gualco G, Ortega MV, Musto ML, Ardao G. Análisis de 511 casos de linfomas en Uruguay. Arch Med Interna 2007; XXIX (2-3): 37-41

34. Sonneveld P, van Putten W, Biesma D, Holte H, van Marwijk Kooij M, Kramer MHH, Wijermans PW, et al. Phase III Trial of 2-Weekly CHOP with Rituximab for Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients. Blood 2006;108 (11): 210. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.210.210.

35. Glass B, Kloess M, Bentz M, Schlimok G, Berdel WE, Feller A, Trumper L, Loeffler M, et al. Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2006;107:3058-64.

ANEXOS

Anexo 1: Formulario de solicitud del tratamiento de Linfomas no Hodgkin

Acceder al Formulario en la página web del FNR (www.fnr.gub.uy):
http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/formularios/form_solicitud/s_trat_linfomas_ini.pdf

Anexo 2: Formulario de solicitud de dosis posteriores del tratamiento de Linfomas no Hodgkin

Acceder al Formulario en la página web del FNR (www.fnr.gub.uy):
http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/formularios/form_solicitud/s_trat_linfomas_dos.pdf

Anexo 3: Formulario de solicitud de trasplante de médula ósea

Acceder al Formulario en la página web del FNR (www.fnr.gub.uy):
http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/formularios/form_solicitud/s_tras_medula.pdf

Anexo 4: Formulario de realización de trasplante de médula ósea

Acceder al Formulario en la página web del FNR (www.fnr.gub.uy):
http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/formularios/form_realizacion/r_tras_medula.pdf