

## **ANEXO**

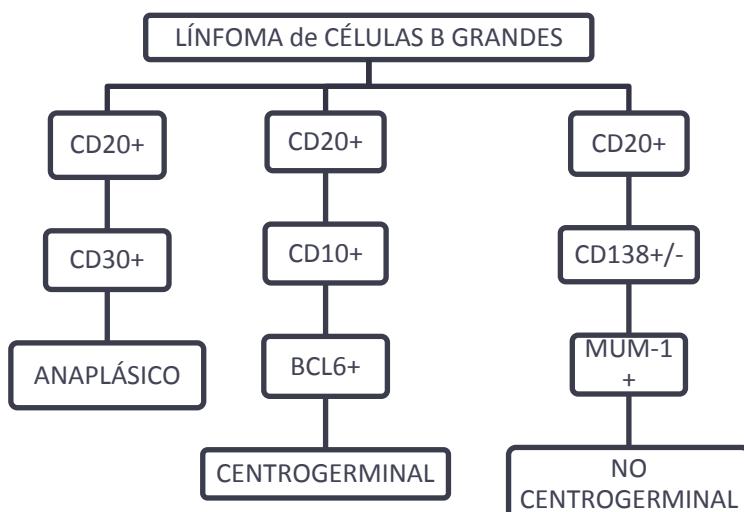
### **ANEXO 1: Clasificación de la OMS (2016) de neoplasias linfoideas<sup>(F)</sup>:**

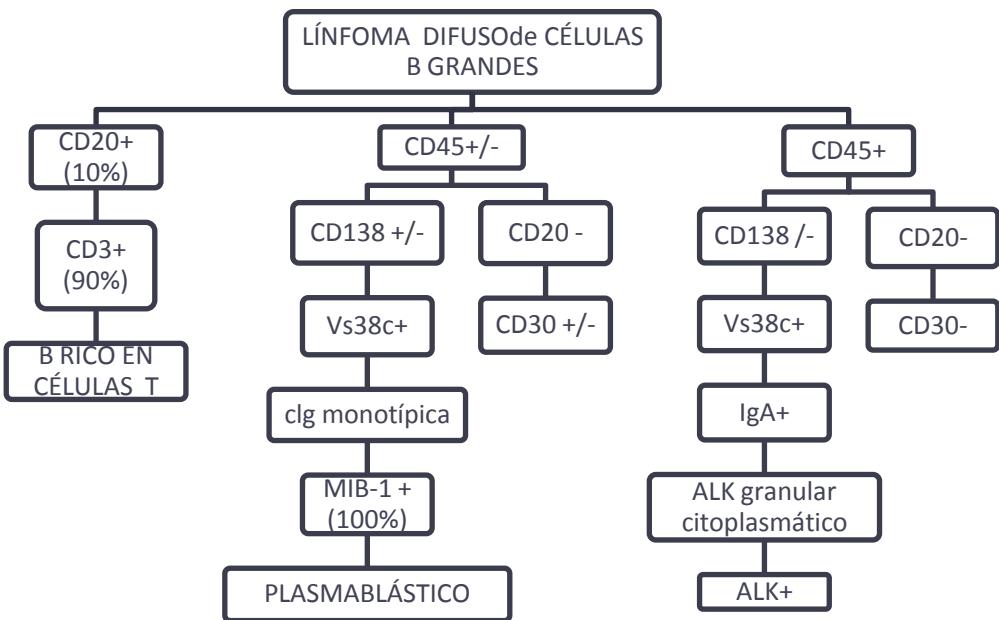
<b>Tumores de linfocitos B maduros</b>	<b>Tumor de linfocitos T y NK maduros</b>
<p>Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B/linfoma de linfocitos pequeños</p> <p>Linfocitosis células B monoclonal</p> <p>Leucemia prolinfocítica de células B</p> <p>Linfoma de linfocitos B de la zona marginal del bazo</p> <p>Leucemia de células peludas</p> <p>Linfoma/Leucemia e células B esplénicas, inclasificable.</p> <p>Linfoma linfoplasmocítico</p> <p>Gammapatía monoclonal de significado indeterminado, IgM</p> <p>Enfermedad de cadena pesada <math>\mu</math></p> <p>Enfermedad de cadena pesada <math>\gamma</math></p> <p>Enfermedad de cadena pesada <math>\alpha</math></p> <p>Tricoleucemia</p> <p>Gammapatía monoclonal de significado indeterminado, IgG/A</p> <p>Mieloma de células plasmáticas</p> <p>Plasmocitoma solitario de hueso</p> <p>Plasmocitoma extraóseo</p> <p>Enfermedades de depósito de inmunoglobulinas monoclonal</p> <p>Linfoma de linfocitos B de la zona marginal extraganglionar del tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosas)</p> <p>Linfoma nodal de zona marginal</p> <p>Linfoma folicular</p> <p>Linfoma folicular tipo pediátrico</p> <p>Linfoma de célula B grandes con reordenamiento IRF4</p> <p>Linfoma cutáneo primario del centro del folículo</p> <p>Linfoma de células del manto</p> <p>DLBCL tipo centro-germinal</p> <p>DLBCL tipo célula B activa</p> <p>Linfoma de células T/células B grandes rico en histiocitos</p> <p>DLBCL primario del SNC</p> <p>DLBCL primario cutáneo tipo pierna</p> <p>DLBCL EBV +</p> <p>úlcera mucocutánea EBV +</p> <p>DLBCL asociado a inflamación crónica</p> <p>Granulomatosis linfomatoide</p> <p>Linfoma célula B grande primario mediastínio (tímico)</p> <p>Linfoma célula B grande intravascular</p> <p>Linfoma célula B grande ALK+</p> <p>Linfoma plasmablástico</p> <p>Linfoma de efusión primario</p> <p>LBCL HHV8 + , NOS</p> <p>Linfoma Burkitt</p> <p>Linfoma tipo Burkitt con anomalía 11q</p> <p>Linfoma célula B alto grado, con reordenamiento MYC y BCL2 y/o BCL6</p> <p>Linfoma célula B alto grado, NOS</p> <p>Linfoma célula B inclasificable, con características intermedias entre DLBCL y linfoma Hodgkin clásico.</p>	<p>Leucemia prolinfocítica de linfocitos T</p> <p>Leucemia linfocítica granulosa de linfocitos T</p> <p>Leucemia agresiva de linfocitos NK</p> <p>Linfoma célula T sistémica EBV+ de la infancia</p> <p>Desorden linfoproliferativo tipo hydroa vacciniforme</p> <p>Linfoma/Leucemia linfocitos T del adulto</p> <p>Linfoma extraganglionar célula T/NK tipo nasal</p> <p>Linfoma de células T asociado a enteropatía</p> <p>Linfoma células T monomórfico epiteliotropo intestinal</p> <p>Desorden linfoproliferativo células T indolente de tracto gastrointestinal</p> <p>Linfoma célula T hepatoesplénico</p> <p>Linfoma célula T tipo paniculitis subcutánea</p> <p>Micosis fungoide</p> <p>Síndrome de Sézary</p> <p>Desordenes linfoproliferativos células T cutáneos primarios CD30+</p> <p>Linfoma célula T cutáneo primario <math>\gamma\delta</math></p> <p>Linfoma célula T citotóxica primario cutáneo epidermotrópico agresivo CD8+</p> <p>Linfoma célula T cutáneo primario acral CD8+</p> <p>Desórdenes linfoproliferativos célula T pequeñas/medianas cutáneo primario CD4+</p> <p>Linfoma célula T periférico, NOS</p> <p>Linfoma célula T angioinmunoblástico</p> <p>Linfoma célula T folicular</p> <p>Linfoma célula T nodal periférico con fenotipo TFH</p> <p>Linfoma célula grande anaplásico ALK+</p> <p>Linfoma célula grande anaplásico ALK-</p> <p>Linfoma célula grande anaplásico asociado a implante de mamario</p>

**ANEXO 2: Resumen abreviado de linfomas agresivos e indolentes de estirpe B y T**

	<b>AGRESIVOS</b>	<b>ESCASA MALIGNIDAD</b>
<b>Linfocitos B maduros</b>	Linfoma de células del manto* Linfomas difusos de linfocitos B grandes Linfoma de Burkitt	Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B/ linfoma de linfocitos pequeños Leucemia prolinfocítica de linfocitos B Linfoma linfoplasmocítico Linfoma de linfocitos B de la zona marginal del bazo ( $\pm$ linfocitos vellosos) Tricoleucemia Mieloma de células plasmáticas/plasmocitoma Linfoma de linfocitos B de la zona marginal extraganglionar del tipo MALT Linfoma de linfocitos B de la zona marginal ganglionar ( $\pm$ linfocitos B monocitoides) Linfoma folicular
<b>Linfocitos T maduros</b>	Leucemia linfocítica granulosa de linfocitos T Leucemia agresiva de linfocitos NK Linfoma/leucemia de linfocitos T del adulto Linfoma extraganglionar de linfocitos NK/T, de tipo nasal Linfoma de linfocitos T de tipo enteropatía Linfoma de linfocitos T $\gamma$ - $\delta$ hepatoesplénico Linfoma de linfocitos T de tipo paniculitis subcutánea Linfoma anaplásico de células grandes, linfocitos T/nulos, de tipo cutáneo primario Linfoma anaplásico de células grandes, linfocitos T/nulos, de tipo sistémico primario Linfoma de linfocitos T periféricos, no caracterizado de otra manera Linfoma angioinmunoblastico de linfocitos T	Leucemia prolinfocítica de linfocitos T Micosis fungoide/síndrome de Sézary

**ANEXO 3: Algoritmo de Hans (inmunohistoquímica)<sup>(C)</sup>**





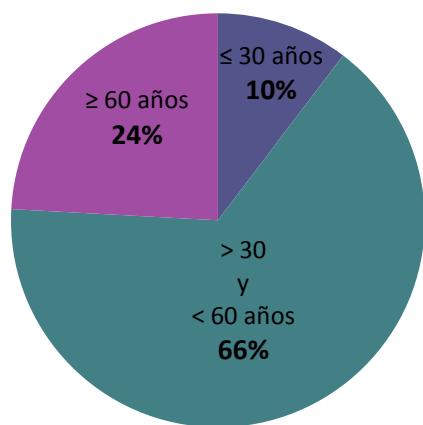
#### **ANEXO 4: Resultados serie de casos: Figuras y Tablas**

*Tabla 1. Sexo y Edad al diagnóstico*

<b>Sexo</b>	<b>nº pacientes</b>	<b>porcentaje pacientes</b>	<b>Promedio de EDAD (al diagnóstico)</b>
<b>Femenino</b>	12	<b>41,38%</b>	<b>54,91666667</b>
<b>Masculino</b>	17	<b>58,62%</b>	<b>44,35294118</b>
<b>Total</b>	29	<b>100,00%</b>	<b>48,72413793</b>

*Tabla 2. Distribución grupos de edad al diagnóstico*

<b>Grupos de Edad</b>	<b>nº pacientes</b>	<b>porcentaje pacientes</b>
<b>≤ 30</b>	3	<b>10,34%</b>
<b>&gt; 30 y &lt; 60</b>	19	<b>65,52%</b>
<b>≥ 60</b>	7	<b>24,14%</b>



*Figura 1. Grupos de edad al diagnóstico*

Tabla 3. Distribución según estadios mediante sistema Ann-Arbor

ESTADÍOS	nº pacientes	Porcentaje pacientes
I-A	1	3,45%
I-B	0	0%
II-A	0	0%
II-B	3	10,35%
III-A	0	0%
III-B	2	6,90%
IV-A	8	27,58%
IV-B	15	51,72%
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>100%</b>

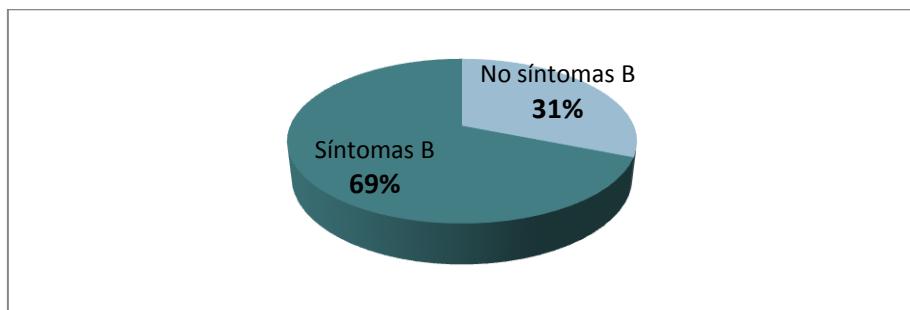


Figura 2. Presencia de síntomas B al diagnóstico

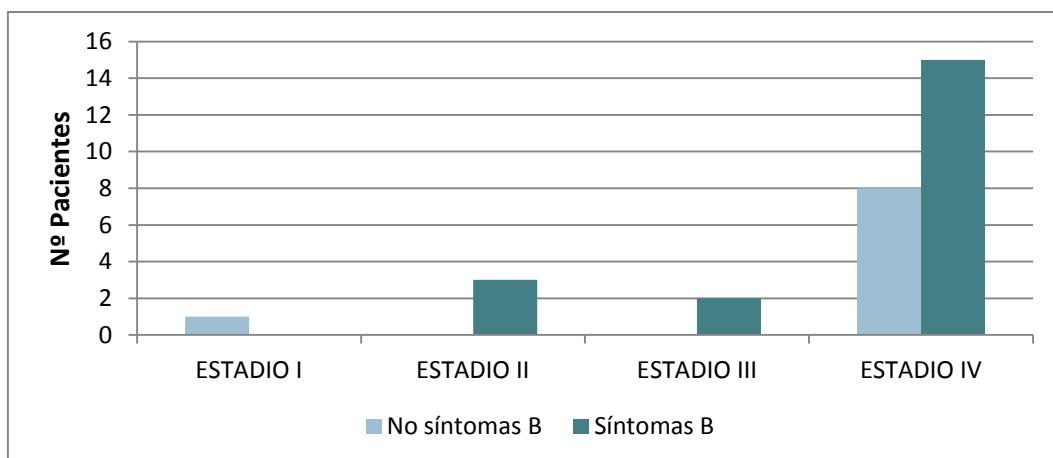


Figura 3. Distribución estadio al diagnóstico según sistema Ann-Arbor

Tabla 4. Distribución masa Bulky según estadios.

ESTADIOS	nº pacientes sin masa Bulky	Porcentaje pacientes sin masa Bulky	nº pacientes con masa Bulky	Porcentaje pacientes con masa Bulky
I-A	1	3,45%	0	0%
I-B	0	0%	0	0%
II-A	0	0%	0	0%
II-B	0	0%	3	10,35%
III-A	0	0%	0	0%
III-B	1	3,45%	1	3,45%
IV-A	5	17,24%	3	10,35%
IV-B	9	31,03%	6	20,68%
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>55,17%</b>	<b>13</b>	<b>44,83%</b>

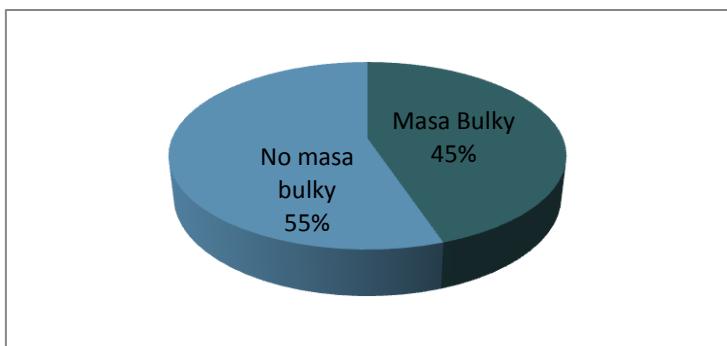


Figura 4. Presencia Masa Bulky al diagnóstico

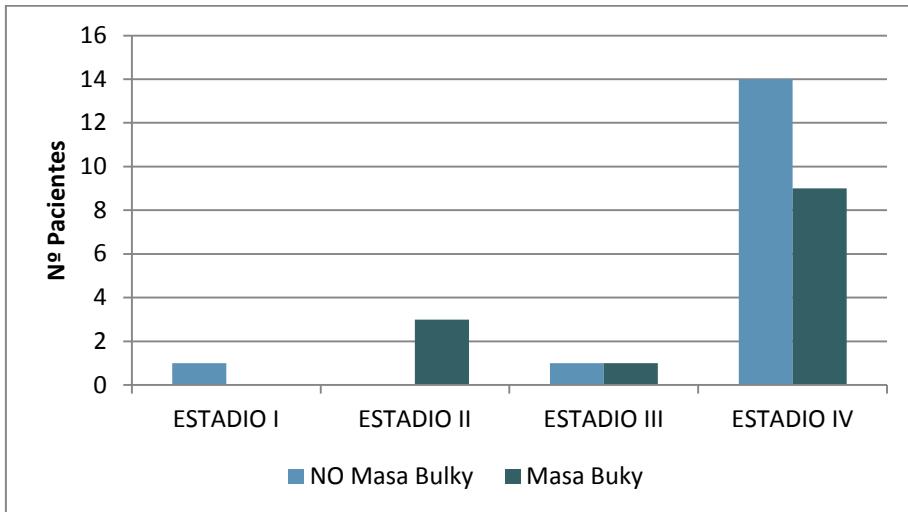


Figura 5. Distribución masa bulky según estadios.

Tabla 5. Distribución pacientes según ECOG

ECOG	nº pacientes	Porcentaje de pacientes
0	2	6,90%
1	5	17,24%
2	9	31,03%
3	9	31,03%
4	3	10,35%
NO ESPECIFICA	1	3,45%

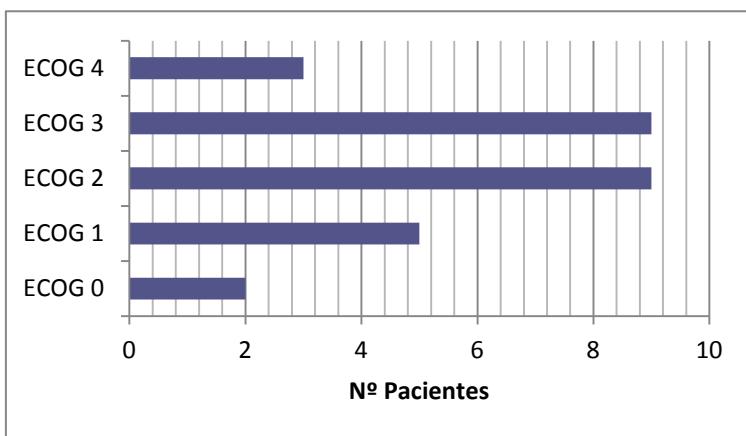


Figura 6. Distribución pacientes según ECOG

Tabla 6. Distribución según clasificación IPI

IPI	Nº pacientes	Porcentaje de pacientes
Bajo (0-1 puntos)	3	10,71%
Bajo-Intermedio (2 puntos)	5	17,86%
Alto-Intermedio (3 puntos)	12	42,86%
Alto (4-5 puntos)	8	28,57%
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>100%</b>

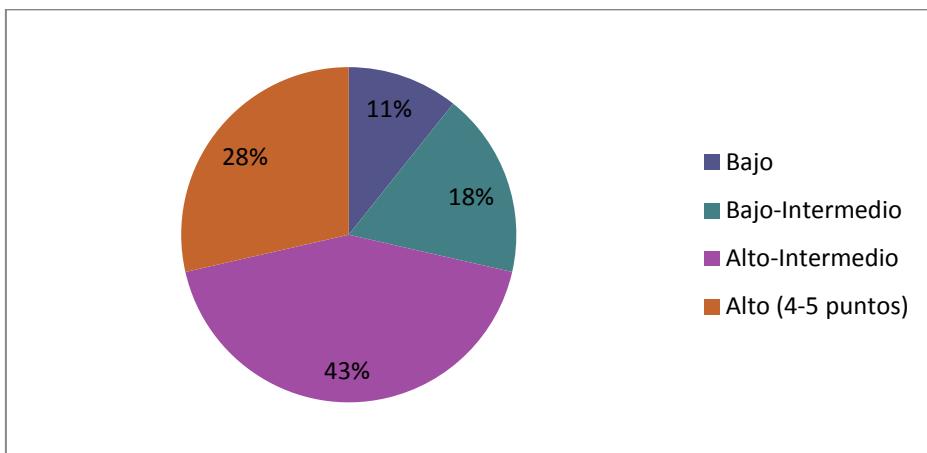


Figura 7. Distribución según clasificación IPI

Tabla 7. Distribución según clasificación NCCN-IPI

NCCN-IPI	Nº pacientes	Porcentaje de pacientes
Bajo (0-1 puntos)	1	3,57%
Bajo-Intermedio (2-3 puntos)	9	32,14%
Alto-Intermedio (4-5 puntos)	12	42,86%
Alto ( $\geq 6$ puntos)	6	21,43%
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>100%</b>

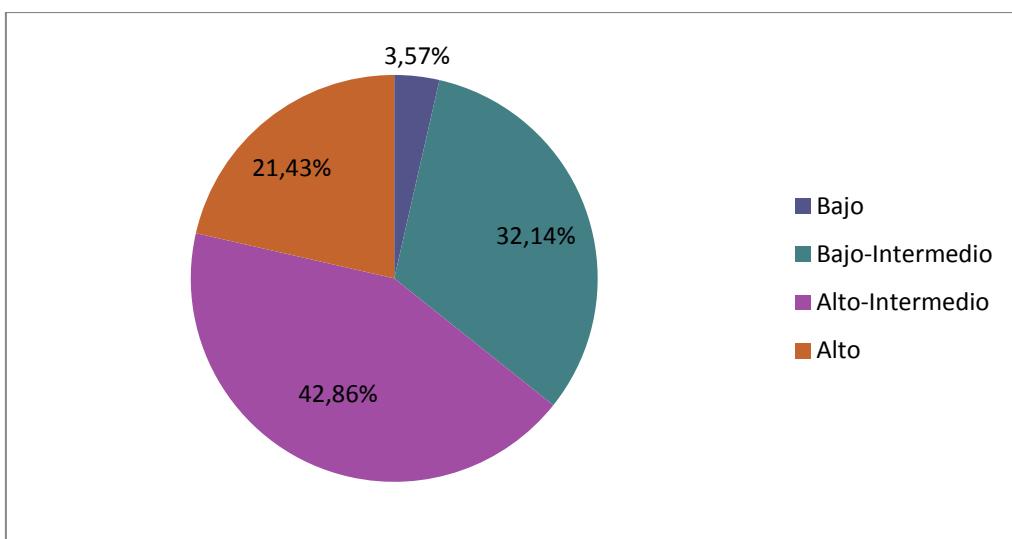


Figura 8. Distribución según clasificación NCCN-IPI

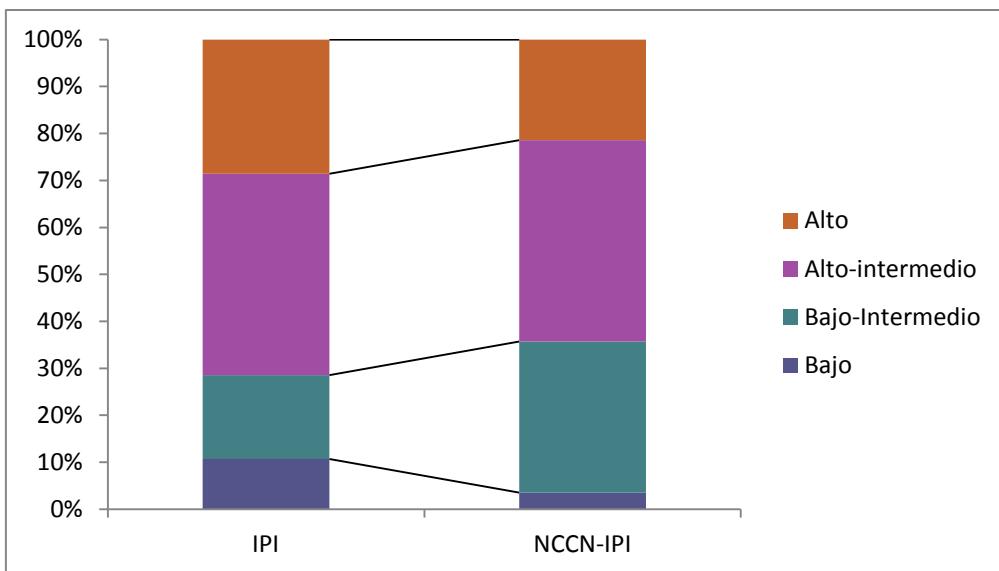


Figura 9. Comparación distribución de pacientes según índices pronóstico IPI y NCCN-IPI

Tabla 8. Distribución número de localizaciones extranodales en el momento de diagnóstico

Localizaciones Extranodales	Nº pacientes	Porcentaje localizaciones extranodales
0 sitios	6	<b>20,69%</b>
1 localización	15	<b>51,73%</b>
2 localizaciones	3	<b>10,34%</b>
3 localizaciones	3	<b>10,34%</b>
> 3 localizaciones	2	<b>6,90%</b>
Total	<b>29</b>	<b>100,00%</b>

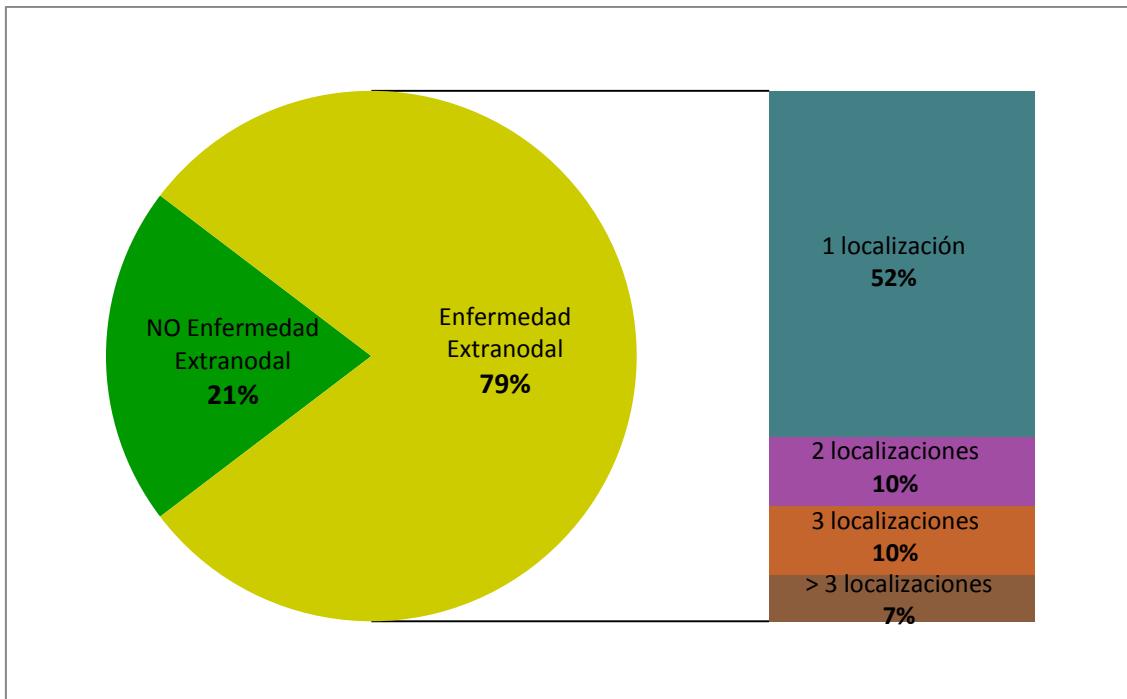


Figura 10. Distribución presencia de localizaciones extranodales en el momento de diagnóstico

Tabla 9. Frecuencia localizaciones extranodales.

Zonas Extranodales afectadas	En pacientes con 1 localización	En pacientes con 2 localizaciones	En pacientes con 3 localizaciones	En pacientes con >3 localizaciones	En Total de pacientes	Porcentaje de afectación de zonas extranodales
<b>Tracto Gastrointestinal</b>	3	4			7	18,42%
Hígado	1		1	1	3	7,90%
Bazo		1			1	2,63%
Peritoneo		1			1	2,63%
Pleura	2				2	5,26%
Pulmón	2		2	1	5	13,16%
<b>Pared Toraco-Abdominal</b>			1		1	2,63%
Óseo	2		4	6	12	31,58%
Médula	4				4	10,53%
Útero			1		1	2,63%
Suprarrenal	1				1	2,63%
<b>Total zonas afectadas</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>

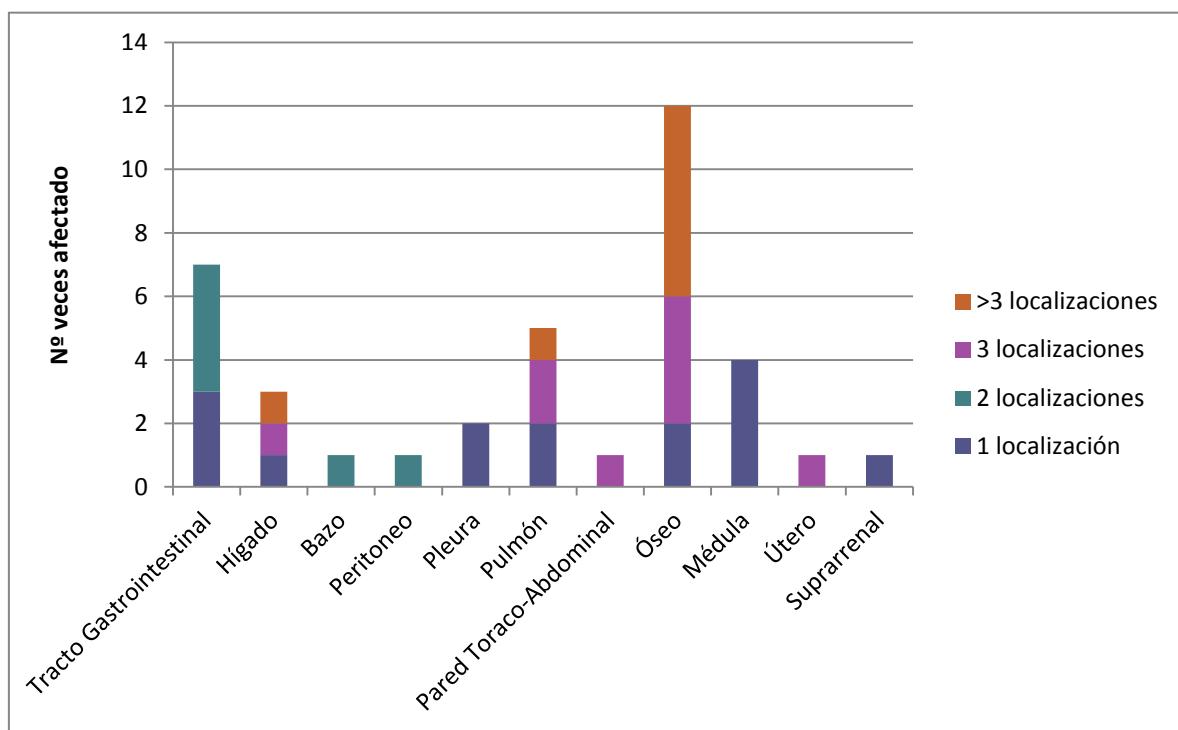


Figura 11. Frecuencia localizaciones extranodales según número de sitios extranodales afectados.

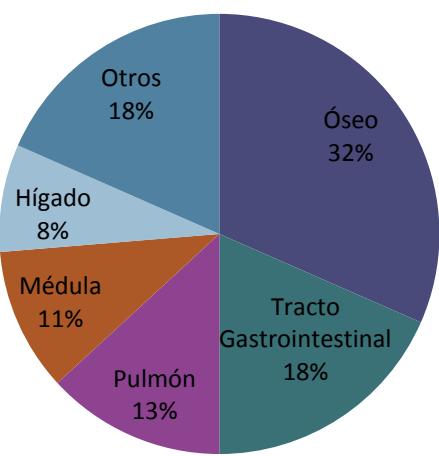


Figura 12. Frecuencia localizaciones extranodales global

Tabla 10. Distribución LNH según histología

Tipo de LNH	Nº pacientes	Porcentaje de tipos de LNH
Burkitt	1	3,45%
DLBCL	25	<b>86,21%</b>
LNH B de cél. del manto	1	3,45%
LNH T anaplásico ALK+ CD30+	2	6,89%
<b>Total general</b>	<b>29</b>	<b>100,00%</b>

Tabla 11. Distribución pacientes según niveles Ki-67

Ki-67	Recuento de PACIENTE	Recuento de Ki-67
>30%	1	3,45%
>50%	2	6,90%
>70%	2	6,90%
>80%	4	13,79%
>90%	7	24,13%
95-100%	2	6,90%
<b>NO ESPECIFICA</b>	<b>11</b>	<b>37,93%</b>
<b>Total general</b>	<b>29</b>	<b>100,00%</b>

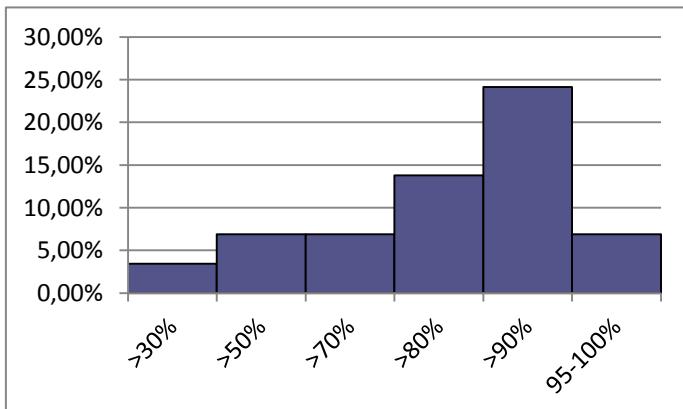


Figura 13. Distribución índice de proliferación tumoral Ki-67

Tabla 12. Distribución marcadores C-MYC, CD-10, BCL 2, BCL 6.

	C-MYC		CD-10		BCL 2		BCL 6	
<b>POSITIVO</b>	3	10,34%	10	34,48%	17	58,62%	13	44,83%
<b>NEGATIVO</b>	2	6,90%	12	41,38%	6	20,69%	8	27,59%
<b>NO ESPECIFICA</b>	24	82,76%	7	24,14%	6	20,69%	8	27,59%
<b>TOTAL</b>	29	100%	29	100%	29	100%	29	100%

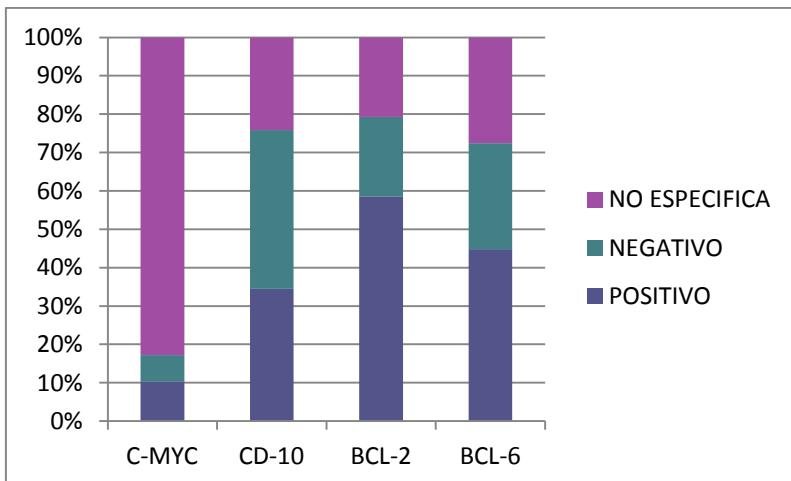


Figura 14. Distribución marcadores C-MYC, CD-10, BCL 2, BCL 6

Tabla 13. Valores analíticos en el momento del diagnóstico

	Hb (g/dl)	Leucoci tos (x10 <sup>9</sup> /L)	Plaquet as (x10 <sup>9</sup> /L)	VSG (mm/1º h)	LDH (UI/L)	Beta 2 (mg/dl)	Ferritin a (ng/ml)	Albumi na (g/dl)
<b>Media</b>	11,4965 5172	8,81428 5714	314,321 4286	64,7037 037	1356,87 7778	2,93428 5714	688,848 377,369	3,80740 0,12776
<b>Error típico</b>	0,40673 1619	0,83671 8747	18,8249 4219	7,94385 8352	301,288 2551	0,33759 1308	9477 9477	0,0228
<b>Mediana</b>	11,5	7,65	330,5	62	929	2,68	204	3,8
<b>Moda</b>	12,8	5	383	120	315	#N/A	#N/A	3,9
<b>Desviación estándar</b>	2,19031 68	4,42749 9444	99,6122 3098	41,2774 9882	1565,53 9697	1,54703 7722	1886,84 9738	0,66386 162
<b>Varianza de la muestra</b>	4,79748 7685	19,6027 5132	9922,59 6561	1703,83 1909	245091 4,542	2,39332 5714	356020 1,935	0,44071 2251
<b>Curtosis</b>	0,00313 2816	6,59529 5173	0,68951 8561	- 1,48398	12,1728 0928	1,95607 2532	22,9834 1809	- 0,39547
				2198				8625
<b>Coeficiente de asimetría</b>	0,39411 3002	2,16204 5464	- 0,12183	- 0,01002	3,21348 7166	1,59790 7569	4,72186 6256	0,15750 2836
			6163 2782					
<b>Rango</b>	9,4	21,8	445	114	7618	5,57	9545,2	2,5
<b>Mínimo</b>	7,7	3,7	75	6	315	1,4	34,8	2,6
<b>Máximo</b>	17,1	25,5	520	120	7933	6,97	9580	5,1
<b>Suma</b>	333,4	246,8	8801	1747	36635,7	61,62	17221,2	102,8
<b>Cuenta</b>	29	28	28	27	27	21	25	27
<b>Nivel de confianza (95,0%)</b>	0,83315 1953	1,71680 5059	38,6255 9086	16,3288 347	619,306 8779	0,70420 3128	778,853 2922	0,26261 491

Tabla 14. Distribución valores analíticos (Hb, leucocitos, plaquetas, ferritina, albúmina) en los pacientes

	HEMOGLOBINA	LEUCOCITOS	PLAQUETAS	FERRITINA	ALBUMINA
ELEVACIÓN	0 0%	6 20,69%	4 13,79%	12 41,38%	0 0%
RANGO NORMAL	8 27,59%	21 72,41%	22 75,86%	13 44,83%	20 68,96%
DISMINUCIÓN	21 72,41%	1 3,45%	2 6,90%	0 0%	7 24,14%
NO ESPECIFICA	0 0%	1 3,45%	1 3,45%	4 13,79%	2 6,90%
TOTAL	29 100%	29 10%	29 100%	29 100%	29 100%

Tabla 15. Distribución valores analíticos (VSG, LDH, Beta 2 microglobulina) en los pacientes

	VSG	LDH	Beta 2
ELEVACIÓN	21 72,41%	22 75,86%	13 44,82%
NORMALIDAD	6 20,69%	5 17,24%	8 27,59%
NO ESPECIFICA	2 6,90%	2 6,90%	8 27,59%
TOTAL	29 100%	29 100%	29 100%

Tabla 16. Realización de prueba PET

	PET al diagnóstico	PET tras 3-4º ciclo	PET tras 6º ciclo
REALIZADO	8 27,59%	21 72,41%	26 89,65%
NO REALIZADO	19 65,52%	6 20,69%	2 6,90%
NO ESPECIFICA	2 6,90%	2 6,90%	1 3,45%
TOTAL	29 100%	29 100%	29 100%

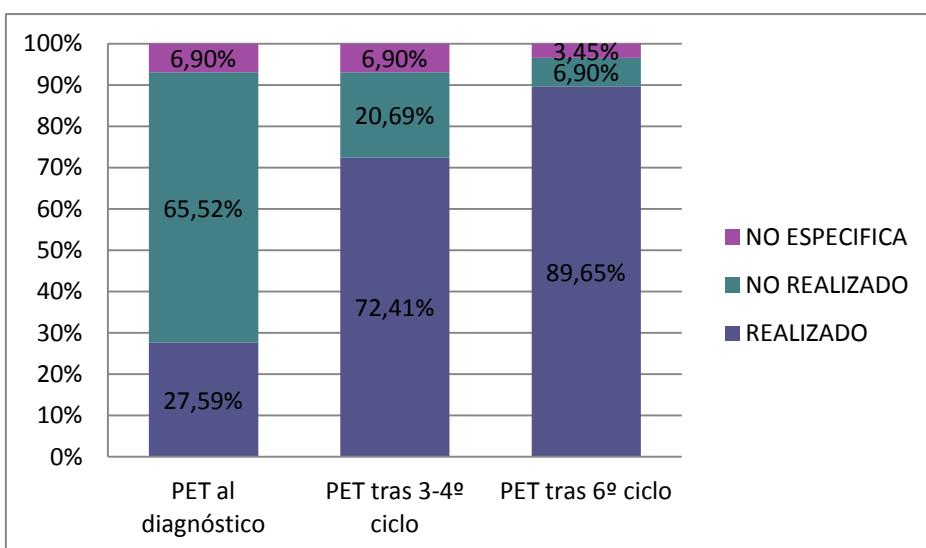


Figura 15. Realización de prueba PET

Tabla 17. Resultados PET 3-4º ciclo y PET 6º ciclo

	PET tras 3º-4º ciclo	PET tras 6º ciclo
POSITIVO	10 47,62%	4 15,39%
NEGATIVO	11 52,38%	20 76,92%
falso positivo	0 0%	2 7,69%
TOTAL	21 100%	26 100%
Localización positividad	2 retroperitoneales 1 ósea 2 pulmonares 2 bazo 1 adenopatía axilar 2 adenopatías mesentéricas	1 adenopatía axilar 1 adenopatía mesentérica 1 mediastino 1 bazo

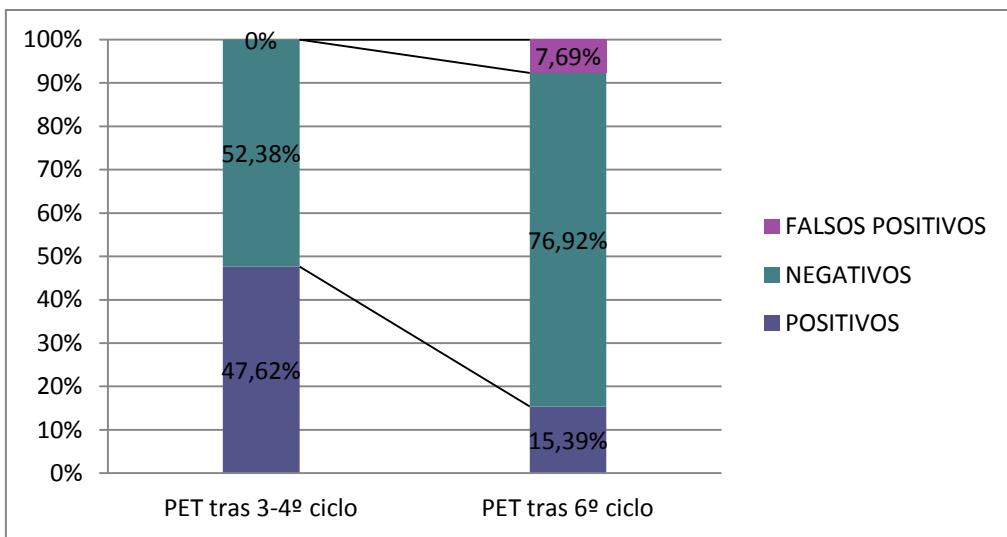


Figura 16. Resultados PET 3-4º ciclo y PET 6º ciclo

Tabla 18. Distribución de pacientes en tratamiento de 1º línea

	Completar 6 ciclos REPOCH	QT post-REPOCH	RT consolidación	TASPE en 1º línea
SI	27	93,10%	4	13,79%
NO	2	6,90%	25	86,21%
Total	29	100%	29	100%

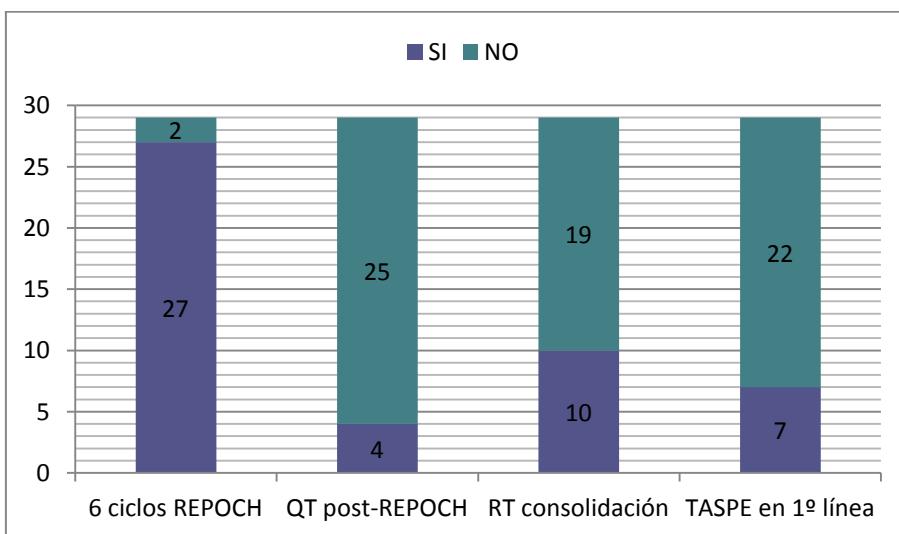


Figura 17. Distribución de pacientes en cada tratamiento

Tabla 19. Resultados tras tratamiento de 1º línea

RESULTADO TRAS 1º línea	Nº pacientes	Porcentaje tras 1º línea
Remisión Completa	26	89,65%
Remisión Parcial	2	6,90%
Refractario	1	3,45%
<b>Total general</b>	<b>29</b>	<b>100,00%</b>

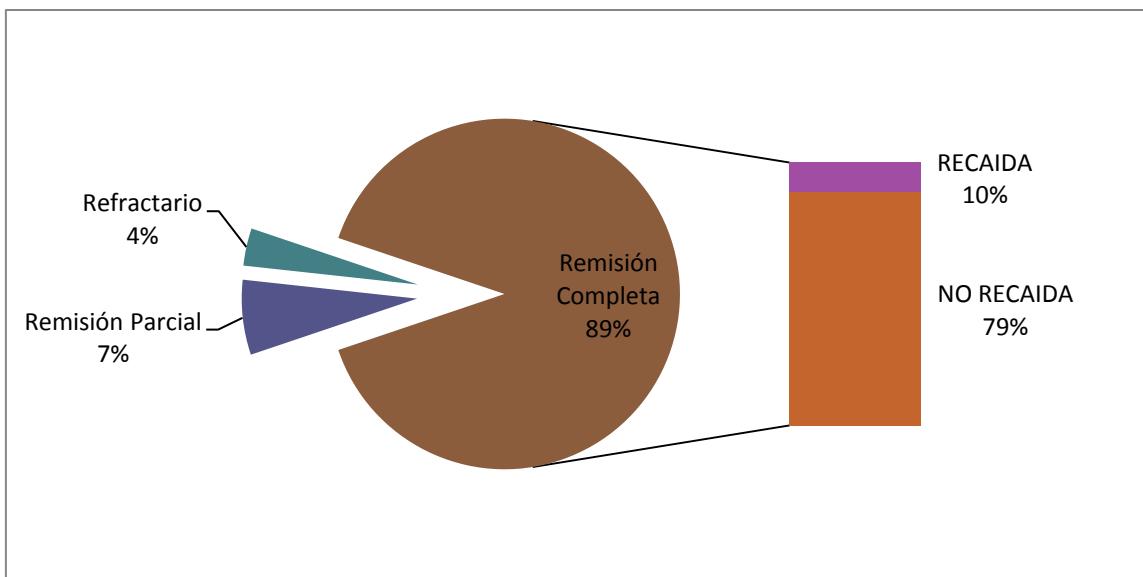


Figura 18. Resultados tras tratamiento 1º línea

Tabla 20. Evolución tras 1º línea

	RECAIDA tras remisión completa		2º REMISION tras recaída		TASPE tras recaída		Tto 2º línea		Defunción	
SI	3	11,54%	1	33,33%	2	66,67%	6	20,69%	5	17,24%
NO	23	88,46%	2	66,67%	1	33,33%	23	79,31%	24	82,76%
Total	26	100%	3	100%	3	100%	29	100%	29	100%

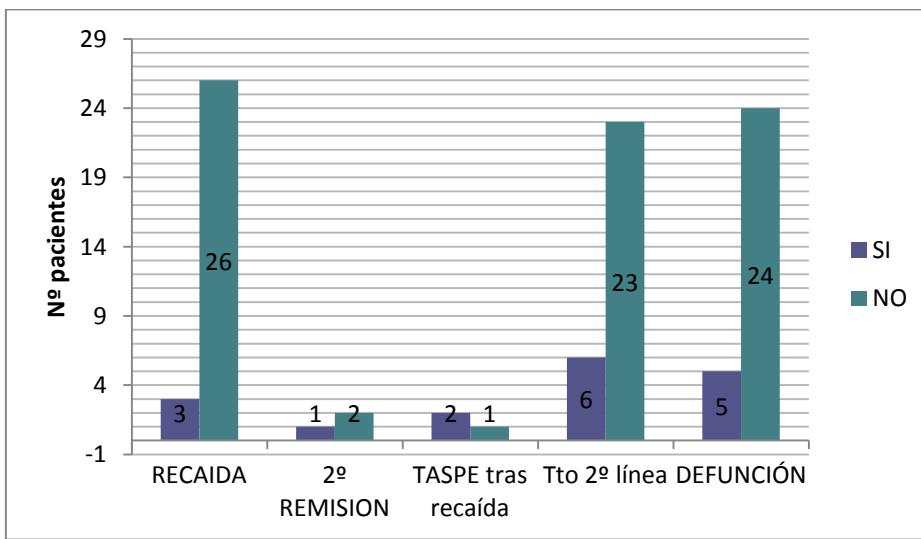


Figura 19. Evolución tras 1º línea

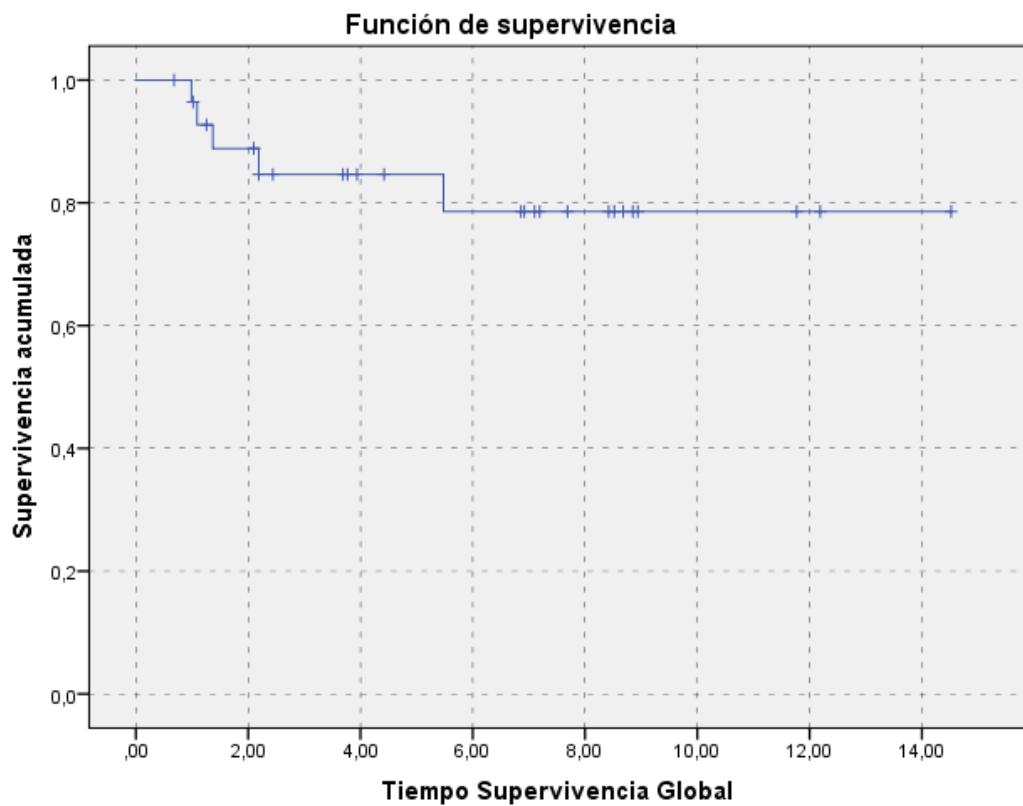


Figura 20. Curva de Supervivencia Global de Kaplan-Meier

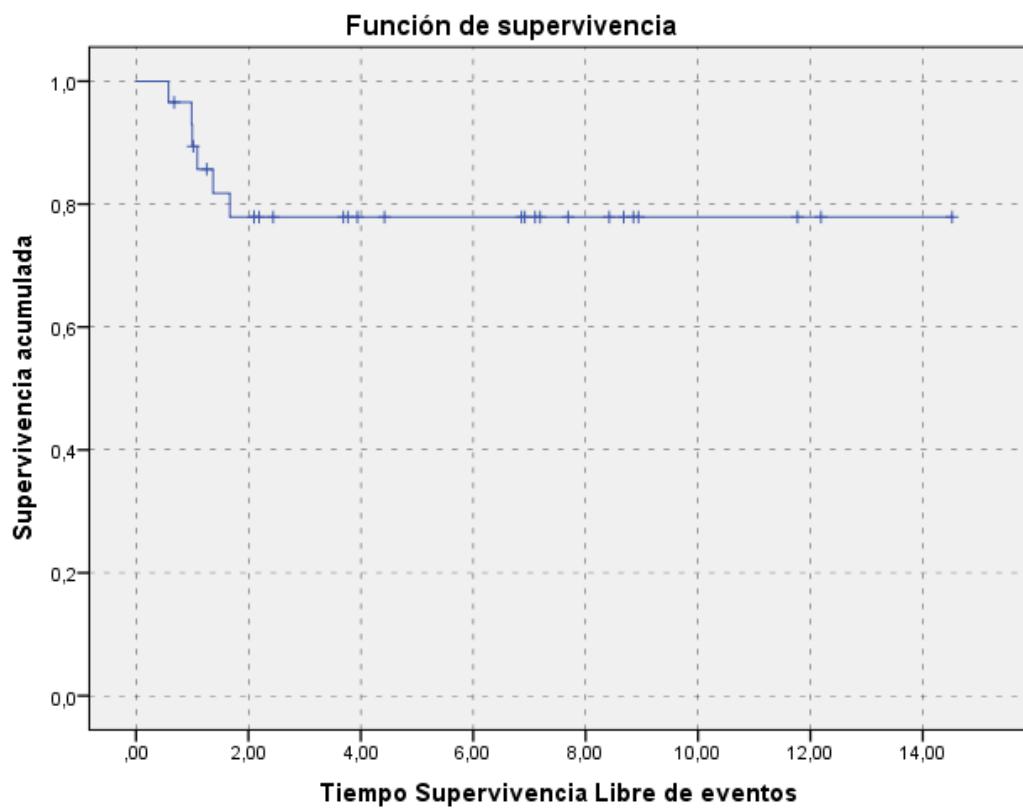
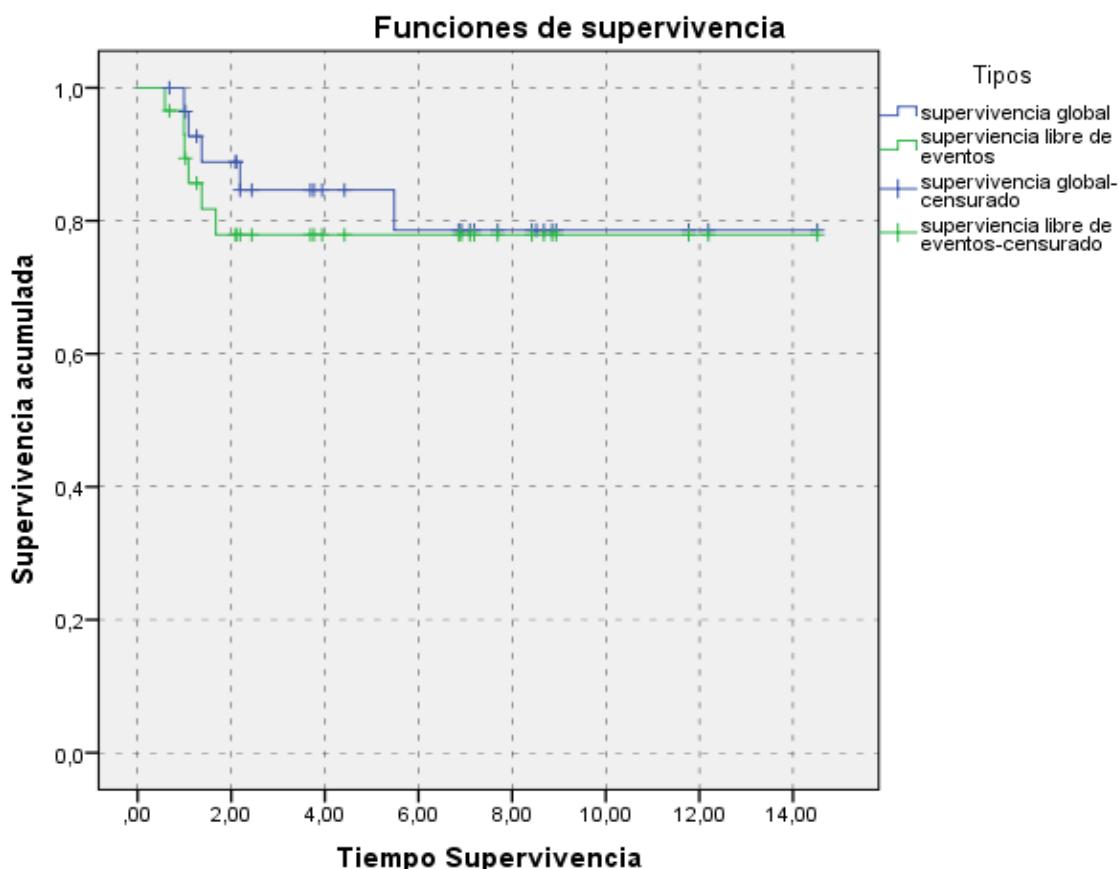


Figura 21. Curva de Supervivencia Libre de Eventos de Kaplan-Meier



*Figura 22. Curva de supervivencia global y libre de eventos de Kaplan-Meier*

#### ANEXO 5: Análisis estadístico de biomarcadores e índice de proliferación

##### Pruebas de chi-cuadrado (BCL2 y Recaída/Refractariedad)

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,123 <sup>a</sup>	1	,726		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,128	1	,720		
Prueba exacta de Fisher				<b>1,000</b>	,608
N de casos válidos	23				

a. 3 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,30.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

### Pruebas de chi-cuadrado (BCL6 y Recaída/Refractariedad)

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,297 <sup>a</sup>	1	,586		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,291	1	,590		
Prueba exacta de Fisher				,618	,498
N de casos válidos	21				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,52.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

### Pruebas de chi-cuadrado (Ki67 y Recaída / Refractariedad)

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,362 <sup>a</sup>	5	,499
Razón de verosimilitud	5,010	5	,415
Asociación lineal por lineal	,032	1	,858
N de casos válidos	18		

a. 11 casillas (91,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,22.