

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v23i3.8043](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i3.8043)

## Análisis de la incidencia del linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular en tres países de América Central y el Caribe (República Dominicana, Guatemala y Panamá)

### Analysis of the incidence of diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma in three countries of Central America and Caribbean (Dominican Republic, Guatemala and Panama).

Ana María Álvarez-Alvarado,<sup>1</sup> Alejandra López-Barquero,<sup>2</sup> Natalie Buitrón,<sup>3</sup> Dimas Quiel,<sup>4</sup> Tamayra Cumba,<sup>5</sup> Cesar Matos,<sup>6</sup> Rosa Vasallo,<sup>7</sup> Silvana Torselli<sup>8</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar la incidencia y la recaída o resistencia de dos tipos de linfoma no Hodgkin (linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular) en República Dominicana, Guatemala y Panamá entre 2014 y 2018.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, observacional, multicéntrico, de cohortes, efectuado en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma no Hodgkin. Se recolectaron retrospectivamente datos demográficos y clínicos.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 443 pacientes con linfoma no Hodgkin. La edad media al diagnóstico fue de  $56.2 \pm 16.9$  años, el 54% eran varones. La tasa bruta de incidencia global del linfoma no Hodgkin por país y tipo fue de 5.9 por cada 100,000 personas en Panamá, 1.4/100,000 personas en República Dominicana y 0.4/100,000 personas en Guatemala. La estimación de la tasa bruta de incidencia del linfoma no Hodgkin por países se mantuvo estable en el periodo analizado.

**CONCLUSIONES:** La población con linfoma no Hodgkin de Centroamérica y el Caribe muestra características similares a las mundiales. La elección del tratamiento de linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular corresponde a las recomendaciones de las principales guías clínicas internacionales. La incidencia del linfoma no Hodgkin es menor en Centroamérica y el Caribe que en otras regiones del mundo, pero la edad al momento del diagnóstico es 10 años menor.

**PALABRAS CLAVE:** Centroamérica; Caribe; linfoma difuso de células B grandes; linfoma folicular; incidencia; linfoma no Hodgkin.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To determine the incidence and relapse or refractory disease of two types of non-Hodgkin lymphoma (diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma) in Dominican Republic, Guatemala, and Panama from 2014 to 2018.

**MATERIALS AND METHODS:** Multicenter, retrospective, observational, cohort study carried out in patients aged older than 18 years, with diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. Demographic and clinical data were collected retrospectively.

<sup>1</sup> Medical Value Partner para Roche Caribe, Centroamérica y Venezuela.

<sup>2</sup> Medical Ecosystem Partner Costa Rica y Cuba, Roche Caribe, Centroamérica y Venezuela.

<sup>3</sup> Instituto Oncológico Nacional de Hematología, Panamá.

<sup>4</sup> Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid, Panamá.

<sup>5</sup> Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares, República Dominicana.

<sup>6</sup> Hospital Salvador B Gautier, República Dominicana.

<sup>7</sup> Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, República Dominicana.

<sup>8</sup> Hospital Roosevelt, Guatemala.

**Recibido:** agosto 2022

**Aceptado:** octubre 2022

#### Correspondencia

Ana María Álvarez Alvarado  
ana.alvarez.aa3@roche.com

#### Este artículo debe citarse como:

Álvarez-Alvarado AM, López-Barquero A, Buitrón N, Quiel D, Cumba T, Matos C, Vasallo R, Torselli S. Análisis de la incidencia del linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular en tres países de América Central y el Caribe (República Dominicana, Guatemala y Panamá). Hematol Mex 2022; 23 (3): 131-145.

**RESULTS:** The study included 443 non-Hodgkin lymphoma patients. The mean age at diagnosis was  $56.2 \pm 16.9$  years, 54% were males. Non-Hodgkin lymphoma crude overall incidence rate by country was 5.9/100,000 in Panama, 1.4/100,000 in Dominican Republic and 0.4/100,000 in Guatemala. The non-Hodgkin lymphoma crude incidence rate estimation by country remained stable in the analyzed period.

**CONCLUSIONS:** Central American and Caribbean population with non-Hodgkin lymphoma presents similar disease characteristics to the world data. In diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma, the treatment of choice is similar to the main international clinical guidelines recommendations. The non-Hodgkin lymphoma incidence is lower in Central American and Caribbean than in other world regions, but the age at diagnosis is 10 years younger.

**KEYWORDS:** Central American; Caribbean region; Diffuse large B-cell lymphoma; Follicular lymphoma; Incidence; Lymphoma, non-Hodgkin.

## ANTECEDENTES

El linfoma no Hodgkin es una neoplasia maligna hematológica que representa un amplio espectro de enfermedades con comportamientos biológicos y clínicos diversos que varían desde las neoplasias malignas más indolentes a las más agresivas.<sup>1</sup> Las causas del linfoma no Hodgkin son la transformación maligna de las células maduras e inmaduras del sistema inmunitario, lo cual afecta a los linfocitos B en un 86%, y a las células T y a los linfocitos citolíticos naturales (NK, por sus siglas en inglés) en un 14%.<sup>2</sup> Esta variabilidad comprende más de 40 subtipos principales.<sup>3,4</sup>

El linfoma no Hodgkin está relacionado con el envejecimiento y es más frecuente en la población blanca y masculina.<sup>4</sup> El linfoma no Hodgkin se ha asociado con varias exposiciones, por ejemplo: infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección por el virus de Epstein-Barr, radiación ionizante, antecedentes familiares y exposición a biocidas (pesticidas-herbicidas).<sup>5</sup>

En 2020 se estimó que había 544,352 casos nuevos de linfoma no Hodgkin en todo el mundo, con un 56% de hombres, siendo el responsable de casi el 3% de los diagnósticos y muertes por cáncer en todo el mundo.<sup>4,6</sup> Se reportó aumento en las tasas de incidencia del linfoma no Hodgkin en América del Norte, Europa y Oceanía hasta el decenio de 1990; luego se observó una estabilización.<sup>3</sup> Sin embargo, la frecuencia relativa de subtipos específicos del linfoma no Hodgkin varía geográficamente debido a características heterogéneas relacionadas con la edad de incidencia, el sexo y la distribución de subtipos en todas las regiones del mundo.<sup>1</sup> Además, la distribución de estos subtipos específicos puede variar por cambios en el estilo de vida, infecciones, trastornos inmunológicos, consumo de medicamentos, genética, raza, antecedentes familiares y factores ocupacionales, entre otras causas.<sup>7,8</sup>

Entre los subtipos de linfoma no Hodgkin que afectan a las células B, el linfoma difuso de células B grandes es el más común, ya que representa alrededor del 30% de todos los casos

en adultos.<sup>4,9</sup> Por otro lado, el linfoma folicular representa el 22% de los linfomas no Hodgkin que afectan a las células B.<sup>4</sup>

El porcentaje de pacientes que padecen una enfermedad recidivante o resistente es alrededor del 45 al 50% en el caso del linfoma difuso de células B grandes.<sup>10</sup> En el caso del linfoma folicular, la mayoría de los pacientes tendrán recaídas, con un aproximado del 20% de los pacientes en los primeros 24 meses.<sup>11</sup> En ambos casos, el paciente progresa en su enfermedad después de la primera línea de tratamiento con quimio-inmunoterapia con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y un aCD20, ya sea rituximab u obinutuzumab.<sup>10,11,12</sup>

Conocer la incidencia del linfoma no Hodgkin, especialmente en sus dos subtipos principales, es relevante para las instituciones de salud en cuanto al proceso de asignar recursos humanos, infraestructura, recursos de laboratorio y tratamientos, así como para evaluar el costo de la terapia.<sup>13</sup> Por esta razón, el objetivo de este estudio fue determinar la incidencia de los dos tipos más frecuentes del linfoma no Hodgkin (linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular) y la existencia de una enfermedad recidivante o resistente en los hospitales principales de tres países de Centroamérica y el Caribe: República Dominicana, Guatemala y Panamá de 2014 a 2018.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional y de cohortes, realizado en hospitales nacionales de referencia para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de tres países de Centroamérica y el Caribe: República Dominicana, Guatemala y Panamá, durante un periodo observacional que varió de enero de 2014 a diciembre de 2018.

Los investigadores del Instituto Oncológico Nacional (hematología), del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, del Hospital Roosevelt en Guatemala, del Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid (servicio de hematología), del Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares y del Hospital Salvador B Gautier revisaron sus registros médicos para identificar a la población elegible: pacientes de 18 años o más con diagnóstico histológico de linfoma no Hodgkin oficialmente registrado en el sistema de información de cada país seleccionado, entre enero de 2014 y diciembre de 2018. Solo se consideraron los casos de nuevo diagnóstico, y de éstos los que cumplieran condición de recaída o resistencia, durante el periodo de 2014 a 2018. No se incluyeron los casos diagnosticados de linfoma no Hodgkin en residentes no permanentes de los países seleccionados (casos importados).

Se recogieron los datos demográficos y clínicos de los registros electrónicos de los pacientes de forma retrospectiva (del 15 de mayo de 2019 al 3 de octubre de 2020) y se analizaron en junio de 2022.

El objetivo principal del estudio fue determinar la incidencia de los dos tipos más frecuentes del linfoma no Hodgkin (linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular) y la existencia de una enfermedad recidivante o resistente en los hospitales principales de República Dominicana, Guatemala y Panamá de 2014 a 2018.

Los objetivos secundarios fueron describir las características demográficas (edad, sexo y lugar de residencia) de los pacientes con linfoma folicular y linfoma difuso de células B grandes; determinar la incidencia específica por sexo, edad y país de los pacientes con linfoma folicular y linfoma difuso de células B grandes y el porcentaje de enfermedad recidivante o resistente; determinar la tasa de incidencia anual del linfoma folicu-

lar y el linfoma difuso de células B grandes; determinar el porcentaje de casos de linfoma folicular y linfoma difuso de células B grandes que manifestaron una enfermedad recidivante o resistente; determinar el tratamiento de primera y segunda línea en pacientes con linfoma folicular o linfoma difuso de células B grandes en quienes padecieron enfermedad recidivante o resistente.

### Variables

Las variables principales del estudio fueron la fecha del diagnóstico clínico y el tipo de linfoma no Hodgkin según la evaluación patológica local. Las variables secundarias fueron el tipo de prueba confirmatoria, el país, el estado de residencia, el sexo, la enfermedad recidivante o resistente durante el periodo observacional del estudio, la primera línea de tratamiento, la fecha registrada de la enfermedad recidivante o resistente, el tratamiento de segunda línea y tratamiento posterior al momento de la revisión en los casos de enfermedad recidivante o resistente tanto para linfoma folicular como para linfoma difuso de células B grandes.

### Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticas descriptivas para presentar los resultados. Se describieron las variables cualitativas mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se describieron por medio de la estimación de medias y desviación estándar.

Se analizó el cálculo de la tasa de incidencia global anual de la enfermedad y el porcentaje de casos de recidivante o resistente en pacientes con linfoma folicular o linfoma difuso de células B grandes que se diagnosticaron entre 2014 y 2018 en los países seleccionados. La tasa de incidencia se ajustó por edad según la distribución global de la población que definió la OMS y se utilizó el método de estandarización directa

descrito por Breslow y Day.<sup>14</sup> El denominador que se usó para calcular la incidencia fue el total anual de la población adulta cubierta por cada hospital por país. El denominador que se utilizó para calcular el porcentaje de recidivante o resistente fue el número total de casos diagnosticados de linfoma folicular o linfoma difuso de células B grandes en cada país. Se estimó un intervalo de confianza del 95% para todos los cálculos.

Se realizaron la gestión de datos y el análisis estadístico por medio del programa estadístico R (versión 4.0.2).

## RESULTADOS

### Características de los pacientes

Se identificaron y se incluyeron 443 pacientes con linfoma no Hodgkin en el estudio entre los tres países evaluados; 254 pacientes en Panamá, 127 pacientes en República Dominicana y 62 pacientes en Guatemala. En general, la edad media (DE) de los pacientes incluidos al momento del diagnóstico fue de  $56.2 \pm 16.9$  años. El 54% de los pacientes eran varones y la distribución étnica mostró que el 97.3% de los pacientes eran hispanos. Las características de los pacientes se resumen en el **Cuadro 1**.

La distribución de los pacientes según la línea de tratamiento evidenció que la primera línea fue la más frecuente para el total de casos de linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular con un 79% en todos los países. Por otra parte, la distribución según una enfermedad recidivante o resistente evidenciada alcanzó el 15.1% (67/443) en la población total. **Cuadro 2**

El linfoma difuso de células B grandes fue el tipo más frecuente de linfoma no Hodgkin que se diagnosticó, el cual representó un 83% (366/443) del total de casos; Guatemala fue el país con menor porcentaje de pacientes (68%). El 11% de los

**Cuadro 1.** Características de los pacientes con linfoma no Hodgkin

| Características   | Global<br>N = 443 (%) | República Dominicana<br>N = 127 (%) | Guatemala<br>N = 62 (%) | Panamá<br>N = 254 (%) |
|---|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| <b>Sexo</b>   |                       |                                     |                         |                       |
| Masculino   | 239 (54)              | 65 (51)                             | 31 (50)                 | 143 (56)              |
| Femenino  | 204 (46)              | 62 (49)                             | 31 (50)                 | 111 (44)              |
| Edad en años, media (DE)  | 56.2 (16.9)           | 52.3 (15.6)                         | 58.6 (16.7)             | 57.6 (17.3)           |
| <b>Etnicidad</b>  |                       |                                     |                         |                       |
| Hispano o latino  | 431 (97.3)            | 122 (96.1)                          | 62 (100)                | 247 (97.2)            |
| No hispano o latino   | 4 (0.9)               | 1 (0.8)                             | 0                       | 3 (1.2)               |
| No se reportó   | 1 (0.2)               | 0                                   | 0                       | 1 (0.4)               |
| Desconocido   | 7 (1.6)               | 4 (3.1)                             | 0                       | 3 (1.2)               |
| <b>Nombre del centro</b>  |                       |                                     |                         |                       |
| Instituto Oncológico Nacional (hematología)                                 | 199 (45)              | 0                                   | 0                       | 199 (78)              |
| Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter                                 | 94 (21)               | 94 (74)                             | 0                       | 0                     |
| Hospital Roosevelt, Guatemala   | 62 (14)               | 0                                   | 62 (100)                | 0                     |
| Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid Servicio de Hematología          | 55 (12)               | 0                                   | 0                       | 55 (22)               |
| Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (Incart) | 29 (6.5)              | 29 (23)                             | 0                       | 0                     |
| Hospital Salvador B Gautier   | 4 (0.9)               | 4 (3.1)                             | 0                       | 0                     |

pacientes de la población total manifestaron un linfoma difuso de células B grandes recidivante o resistente y la distribución por país mostró un 5.5% en República Dominicana, 21% en Guatemala y un 11.4% en Panamá; el 7.2% de los pacientes se encontraban en 2L y el mayor porcentaje se ubicó en Guatemala (17.7%). En el caso del tratamiento de 3L, el 2.1% del total de pacientes se encontraban en esta línea y solo con los pacientes que mostró Panamá (3.5%; **Cuadro 2**). Las diversas limitaciones para la realización del trasplante autólogo de médula ósea en República Dominicana y Guatemala podrían estar influyendo en la 3L.

En el caso del linfoma folicular, el diagnóstico fue del 17% en la población total y Guatemala mostró el mayor porcentaje de este tipo (32%; **Cuadro 2**). La enfermedad del linfoma folicular recidivante o resistente estuvo presente en el

4.1% de los pacientes de la población total con distribución por país del 3.9% en República Dominicana, del 6.4% en Guatemala y del 3.5% en Panamá; el 3% de los pacientes estaban en 2L y el mayor porcentaje se ubicó en Guatemala (4.8%). Los tratamientos de 3L se administraron al 0.2% de los pacientes de la población total y solo con los pacientes que mostró Guatemala (1.6%). **Cuadro 2**

El **Cuadro 2** resume la distribución de los pacientes según la línea de tratamiento y el tipo de linfoma no Hodgkin.

#### Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes

El tratamiento más común que se administró a la población general durante el 1L fue R-CHOP (67.5%), seguido por CHOP (14.5%). La dis-

**Cuadro 2.** Distribución de los casos de linfoma no Hodgkin según el tipo, la prueba confirmatoria realizada, el estado de la enfermedad y la línea de tratamiento por tipo de linfoma y por país

| Características  | Global<br>N = 443 (%) | República Dominicana<br>N = 127 (%) | Guatemala<br>N = 62 (%) | Panamá<br>N = 254 (%) |
|--|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| <b>Tipos de linfoma no Hodgkin</b>   |                       |                                     |                         |                       |
| Linfoma difuso de células B grandes  | 366 (83)              | 109 (86)                            | 42 (68)                 | 215 (85)              |
| Linfoma folicular  | 77 (17)               | 18 (14)                             | 20 (32)                 | 39 (15)               |
| <b>Tipo de prueba confirmatoria realizada</b>                                  |                       |                                     |                         |                       |
| Aspirado de médula ósea  | 5 (1.1)               | 1 (0.8)                             | 0                       | 4 (1.6)               |
| Escaneo por TC   | 5 (1.1)               | 0                                   | 5 (8.1)                 | 0                     |
| Otra   | 433 (98)              | 126 (99)                            | 57 (92)                 | 250 (98.4)            |
| <b>1L de enfermedad</b>  |                       |                                     |                         |                       |
| Linfoma difuso de células B grandes (LDCBG)                                    | 283 (63.9)            | 59 (46.5)                           | 40 (64.5)               | 184 (72.4)            |
| Linfoma folicular (LF)   | 67 (15.1)             | 14 (11)                             | 19 (30.6)               | 34 (18.5)             |
| Total. de 1L (LDCBG + LF)  | 350 (79)              | 73 (57.5)                           | 59 (95.2)               | 218 (85.8)            |
| <b>Enfermedad recidivante o resistente</b>                                     |                       |                                     |                         |                       |
| No   | 286 (64.6)            | 66 (75)                             | 42 (52)                 | 180 (72)              |
| Sí   | 67 (15.1)             | 12 (9.4)                            | 17 (27.4)               | 38 (15)               |
| Desconocido  | 90 (20.3)             | 51 (40.2)                           | 3 (4.8)                 | 36 (14.2)             |
| <b>Enfermedad linfoma difuso de células B grandes recidivante o resistente</b> |                       |                                     |                         |                       |
| Línea de tratamiento   |                       |                                     |                         |                       |
| Segunda  | 32 (7.2)              | 7 (5.5)                             | 11 (17.7)               | 14 (5.5)              |
| Tercera  | 9 (2.1)               | 0                                   | 0                       | 9 (3.5)               |
| Cuarta   | 6 (1.3)               | 0                                   | 2 (3.2)                 | 4 (1.6)               |
| Quinta   | 1 (0.2)               | 0                                   | 0                       | 1 (0.4)               |
| Desconocido  | 1 (0.2)               | 0                                   | 0                       | 1 (0.4)               |
| <b>Enfermedad linfoma folicular recidivante o resistente</b>                   |                       |                                     |                         |                       |
| Línea de tratamiento   |                       |                                     |                         |                       |
| Segunda  | 13 (3)                | 3 (2.4)                             | 3 (4.8)                 | 7 (2.8)               |
| Tercera  | 1 (0.2)               | 0                                   | 1 (1.6)                 | 0                     |
| Cuarta   | 1 (0.2)               | 0                                   | 0                       | 1 (0.4)               |
| Quinta   | 0                     | 0                                   | 0                       | 0                     |
| Desconocido  | 3 (0.7)               | 2 (1.6)                             | 0                       | 1 (0.4)               |

tribución por países mostró que se administró R-CHOP al 91.5% de los casos en República Dominicana y al 73.9% en Panamá; sin embargo, CHOP fue la primera opción en Guatemala con

un 92.5% de los casos. En cuanto al tratamiento de 2L, el más común que se administró fue ICE con un 14.3% de la población total, seguido por RICE (12.2%) y RB (12.2%). La primera opción

de 3L fue RICE (25%), seguido por RDHAP (12.5%), REPOCH (12.5%) y GEMOX (12.5%). El tratamiento indicado como primera opción de tratamiento de 4L en todos los países fue ESHAP (28.6%), luego GDHAP (14.3%), ICE (14.3%), RGEMOX (14.3%) y GEMOX más DEXA (14.3%).

### Cuadro 3

Los porcentajes de cada tratamiento en la población general y la distribución por países se resumen en el **Cuadro 3**.

#### Tratamiento del linfoma folicular

El tratamiento más común que se administró a la población general durante el 1L fue R-CHOP (47.8%), seguido por CHOP (22.4%). La distribución por países mostró que se administró R-CHOP al 92.9% de los casos en República Dominicana y al 55.9% en Panamá; sin embargo, CHOP fue la primera opción en Guatemala con un 78.9% de los casos. En cuanto al tratamiento de 2L, el más común que se administró a la población total fue RB con un 27.8%, seguido por R (22.2%) e ICE (16.7%). La primera opción de 3L fue DHAP e ICE (50.0%) respectivamente. **Cuadro 3**

Los porcentajes de cada tratamiento en la población general y la distribución por países se resumen en el **Cuadro 3**.

#### Incidencia del linfoma no Hodgkin

La tasa bruta de incidencia global del linfoma no Hodgkin por país y por tipo fue de 5.9 por cada 100,000 personas en Panamá, de 1.4 por cada 100,000 personas en República Dominicana y de 0.4 por cada 100,000 personas en Guatemala. La incidencia ajustada por edad alcanzó 5.7 (IC95%: 5.0-6.5) por cada 100,000 personas en Panamá, 1.6 (IC95%: 1.3-1.9) por cada 100,000 personas en República Dominicana y 0.5 (IC95%: 0.4-0.7) por cada 100,000 personas en Guatemala. **Figura 1**

El linfoma difuso de células B grandes mostró una tasa bruta de incidencia global de 5.0 por cada 100,000 personas en Panamá, 1.2 por cada 100,000 personas en República Dominicana, y 0.2 por cada 100,000 personas en Guatemala. La tasa de incidencia ajustada por edad de linfoma difuso de células B grandes por país registró 4.8 (IC95%: 4.2-5.5) por cada 100,000 personas en Panamá, 1.3 (IC95%: 1.1-1.6) por cada 100,000 personas en República Dominicana y 0.4 (IC95%: 0.3-0.5) por cada 100,000 personas en Guatemala (**Figura 1**). La tasa bruta de incidencia del linfoma folicular fue de 0.9 por cada 100,000 personas en Panamá, 0.2 por cada 100,000 personas en República Dominicana y 0.1 por cada 100,000 personas en Guatemala. La tasa de incidencia ajustada por edad de linfoma folicular fue de 0.9 (IC95%: 5.0-1.2) por cada 100,000 personas en Panamá, 0.2 (IC95%: 0.1-0.4) por cada 100,000 personas en República Dominicana y 0.2 (IC95%: 0.1-0.3) por cada 100,000 personas en Guatemala. **Figura 1**

La estimación de la tasa bruta de incidencia del linfoma no Hodgkin por país evidenció que todos los países mostraron tasas anuales relativamente estables, con intervalo entre 0.2 y 0.3 por cada 100,000 personas durante los años estudiados en República Dominicana, entre 0.1 y 0.2 por cada 100,000 personas en Guatemala y entre 0.5 y 0.7 por cada 100,000 personas en Panamá. La tasa de incidencia ajustada por edad del linfoma no Hodgkin en Panamá fue la más elevada, que fue de casi el doble en comparación con el mismo indicador en República Dominicana y Guatemala. **Figura 2**

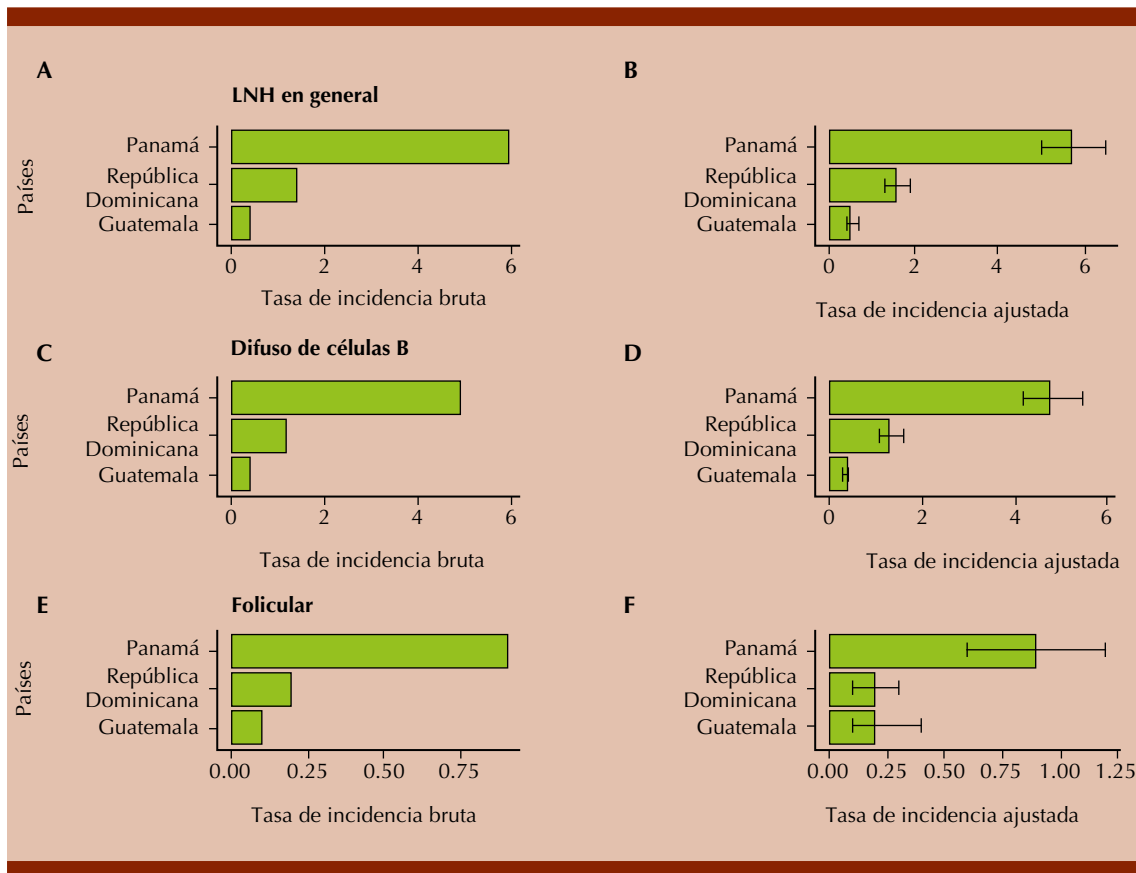
La tasa de incidencia del linfoma no Hodgkin por grupos de edad evidenció aumento con la edad, con incidencia elevada en el grupo de mayores de 50 años. Panamá tuvo incidencia elevada en todos los grupos de edad en comparación con la de República Dominicana y la de Guatemala. Guatemala y Panamá mostraron la

**Cuadro 3.** Fármacos indicados en cada línea de tratamiento para el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular

| Esquema de quimioterapia, núm. (%)         | Global             | República Dominicana | Guatemala         | Panamá             |
|--|--------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
| <b>Linfoma difuso de células B grandes</b> |                    |                      |                   |                    |
| <b>Tratamiento de 1L</b>                   | <b>N = 283 (%)</b> | <b>N = 59 (%)</b>    | <b>N = 40 (%)</b> | <b>N = 184 (%)</b> |
| RCHOP                                      | 191 (67.5)         | 54 (91.5)            | 1 (2.5)           | 136 (73.9)         |
| CHOP                                       | 41 (14.5)          | 0                    | 37 (92.5)         | 4 (2.2)            |
| <b>Tratamiento de 2L</b>                   | <b>N = 49 (%)</b>  | <b>N = 7 (%)</b>     | <b>N = 13 (%)</b> | <b>N = 29 (%)</b>  |
| ICE  | 7 (14.3)           | 0                    | 7 (53.8)          | 0                  |
| RICE                                       | 6 (12.2)           | 1 (14.3)             | 1 (7.7)           | 4 (13.8)           |
| RB   | 6 (12.2)           | 3 (42.9)             | 0                 | 3 (10.3)           |
| <b>Tratamiento de 3L</b>                   | <b>N = 16 (%)</b>  | <b>N = 0 (%)</b>     | <b>N = 2 (%)</b>  | <b>N = 14 (%)</b>  |
| RICE                                       | 4 (25)             | 0                    | 0                 | 4 (28.6)           |
| RDHAP                                      | 2 (12.5)           | 0                    | 0                 | 2 (14.3)           |
| REPOCH                                     | 2 (12.5)           | 0                    | 0                 | 2 (14.3)           |
| GEMOX                                      | 2 (12.5)           | 0                    | 2 (100)           | 0                  |
| <b>Tratamiento de 4L</b>                   | <b>N = 7 (%)</b>   | <b>N = 0 (%)</b>     | <b>N = 2 (%)</b>  | <b>N = 5 (%)</b>   |
| ESHAP                                      | 2 (28.6)           | 0                    | 2 (100)           | 0                  |
| GDHAP                                      | 1 (14.3)           | 0                    | 0                 | 1 (20)             |
| ICE  | 1 (14.3)           | 0                    | 0                 | 1 (20)             |
| RGEMOX                                     | 1 (14.3)           | 0                    | 0                 | 1 (20)             |
| GEMOX+DEXA                                 | 1 (14.3)           | 0                    | 0                 | 1 (20)             |
| <b>Tratamiento de 5L</b>                   | <b>N = 1 (%)</b>   | <b>N = 0 (%)</b>     | <b>N = 0 (%)</b>  | <b>N = 1 (%)</b>   |
| RPOLAB                                     | 1 (100%)           | 0                    | 0                 | 1 (100%)           |
| <b>Linfoma folicular</b>                   |                    |                      |                   |                    |
| <b>Tratamiento de 1L</b>                   | <b>N = 67 (%)</b>  | <b>N = 14 (%)</b>    | <b>N = 19 (%)</b> | <b>N = 34 (%)</b>  |
| RCHOP                                      | 32 (47.8)          | 13 (92.9)            | 0                 | 19 (55.9)          |
| CHOP                                       | 15 (22.4)          | 0                    | 15 (78.9)         | 0                  |
| RCVP                                       | 12 (17.9)          | 0                    | 0                 | 12 (35.3)          |
| <b>Tratamiento de 2L</b>                   | <b>N = 18 (%)</b>  | <b>N = 5 (%)</b>     | <b>N = 4 (%)</b>  | <b>N = 9 (%)</b>   |
| RB   | 5 (27.8)           | 1 (20)               | 0                 | 4 (44.4)           |
| R  | 4 (22.2)           | 2 (40)               | 1 (25)            | 1 (11.1)           |
| ICE  | 3 (16.7)           | 0                    | 2 (50)            | 1 (11.1)           |
| <b>Tratamiento de 3L</b>                   | <b>N = 2 (%)</b>   | <b>N = 0 (%)</b>     | <b>N = 1 (%)</b>  | <b>N = 1 (%)</b>   |
| DHAP                                       | 1 (50)             | 0                    | 0                 | 1 (100)            |
| ICE  | 1 (50)             | 0                    | 1 (100)           | 0                  |

Esquemas administrados en menos del 10% de los pacientes.





**Figura 1.** Tasa bruta de incidencia y ajustada por edad (por cada 100,000 personas) del linfoma no Hodgkin en general y tipos por país.

**A.** Tasa bruta de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas). **B.** Tasa de incidencia ajustada por edad del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) [IC95%]. **C.** Tasa bruta de incidencia del linfoma difuso de células B grandes (por cada 100,000 personas). **D.** Tasa de incidencia ajustada por edad del linfoma difuso de células B grandes (por cada 100,000 personas) [IC95%]. **E.** Tasa bruta de incidencia del linfoma folicular (por cada 100,000 personas). **F.** Tasa de incidencia ajustada por edad del linfoma folicular (por cada 100,000 personas) [IC95%].

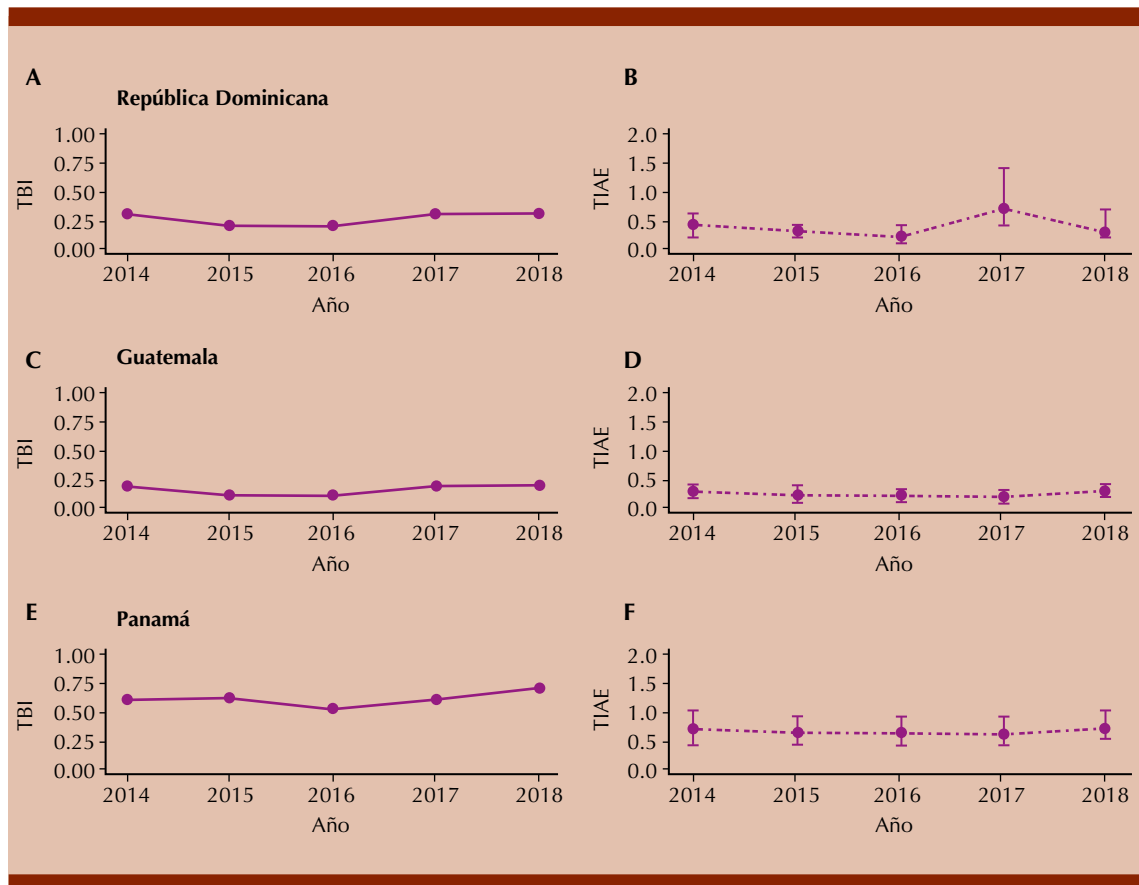
mayor incidencia en el grupo de 80 años y más. En República Dominicana, la mayor incidencia se observó en el grupo etario de 60 a 69 años.

**Figura 3**

**DISCUSIÓN**

Nuestros resultados muestran similitudes con el conocimiento actual de la enfermedad del linfoma no Hodgkin, principalmente con la

frecuencia de distribución entre los sexos que muestra un porcentaje global del 54% de hombres. Las estadísticas mundiales del linfoma no Hodgkin divulgadas indican que afecta de forma predominante a la población masculina en el 55% de los casos.<sup>6</sup> Es verdad que Guatemala tuvo un 50% de cada sexo con un tamaño de muestra menor, pero los porcentajes se asemejan a los conocidos a medida que la muestra aumenta en los otros dos países. Además, se observaron



**Figura 2.** Tasa bruta de incidencia del linfoma no Hodgkin y ajustada por edad (por cada 100,000 personas) por país y año.

TBI: tasa bruta de incidencia (por cada 100,000 personas).

TIAE: tasa de incidencia ajustada por edad (por cada 100,000 personas).

**A.** Tasa bruta de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) en República Dominicana.

**B.** Tasa de incidencia ajustada por edad del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) [IC95%] en República Dominicana.

**C.** Tasa bruta de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) en Guatemala.

**D.** Tasa de incidencia ajustada por edad del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) [IC95%] en Guatemala.

**E.** Tasa bruta de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) en Panamá.

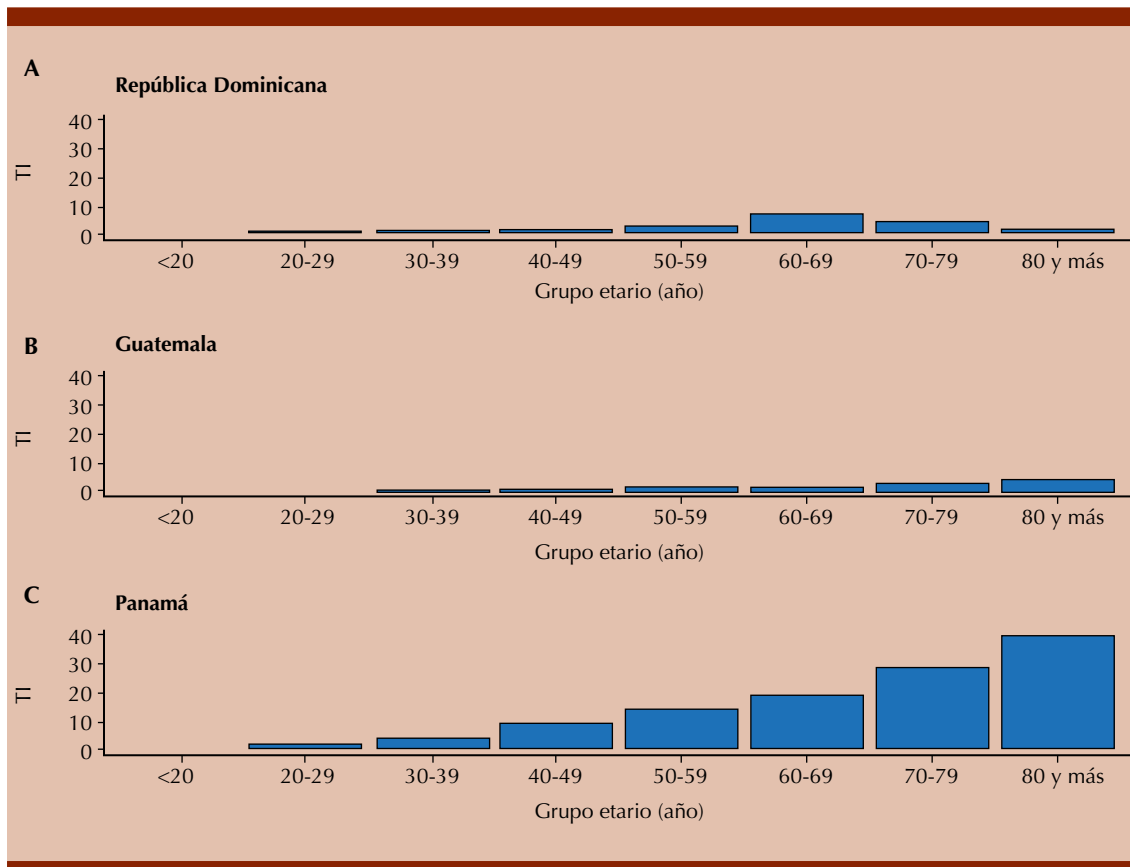
**F.** Tasa de incidencia ajustada por edad del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) [IC95%] en Panamá.

resultados similares en América Latina y el Caribe (55.5%) y en otros continentes, como Europa, América del Norte y África.<sup>6</sup>

La edad al momento del diagnóstico mostró discrepancia entre nuestros resultados y el conocimiento establecido. El envejecimiento es

un factor de riesgo fuerte de linfoma y el diagnóstico está establecido en la sexta década.<sup>15,16</sup>

En nuestro estudio, la edad media al momento del diagnóstico fue de 56.2 años en el total de pacientes, con 52.3, 57.6 y 58.6 años en República Dominicana, Panamá y Guatemala, respectivamente; es decir, casi 10 años menos



**Figura 3.** Tasa de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100000 personas) por grupo etario y país. TI: tasa de incidencia (por cada 100,000 personas).

**A.** Tasa de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) por grupos etarios en República Dominicana. **B.** Tasa de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) por grupos etarios en Guatemala. **C.** Tasa de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) por grupos etarios en Panamá.

que el diagnóstico mundial. Éste es un hallazgo muy relevante para la región de Centroamérica y el Caribe porque estas enfermedades se están diagnosticando en personas cada vez más jóvenes, cuando se pensaba que era una enfermedad que ocurría a los 60 años o más. Esta conclusión podría tener una asignación regional. En este sentido, la mediana de edad al momento del diagnóstico en América del Sur y Centroamérica es de 56 y 58 años, respectivamente, excepto en Chile, que tiene una media de edad de 62 años.<sup>17-22</sup> Una posible explicación de esta edad

menor al momento del diagnóstico podría deberse a infecciones endémicas y exposiciones ambientales en América Latina.<sup>3</sup> En este sentido, se ha reportado asociación entre varios virus y el linfoma no Hodgkin.<sup>23</sup> Además, se ha observado alta prevalencia del virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1, por sus siglas en inglés) en la región del Caribe.<sup>24</sup>

En cuanto a los porcentajes de los tipos de linfoma no Hodgkin analizados, el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular corres-

pondieron a un 83% y un 17%, respectivamente en la población total. Nuestros datos coinciden con los publicados anteriormente, con porcentajes del 80% en el caso del linfoma difuso de células B grandes<sup>9</sup> y del 22% en el de linfoma folicular.<sup>4,25</sup> Nuestros datos por países fueron similares a los reportados, con excepción de Guatemala, cuyo porcentaje de linfoma difuso de células B grandes fue menor (68%), pero el de linfoma folicular fue mayor (32%). Esto podría explicarse a una menor transformación de linfoma folicular a linfoma difuso de células B grandes, lo que ocurre entre el 10 y el 70% de los pacientes con el tiempo,<sup>26</sup> lo que indica que el tratamiento de primera línea contra linfoma folicular funciona en Guatemala (30.6%) con respecto a los otros dos países que mostraron la mitad de los porcentajes de pacientes en primera línea. Por otro lado, otra posible explicación de estos resultados en Guatemala podría ser el diagnóstico tardío, subregistro o infradiagnóstico de la transformación histológica de linfoma folicular a linfoma difuso de células B grandes.<sup>3</sup>

Con respecto a la enfermedad linfoma no Hodgkin recidivante o resistente, la distribución fue del 15.1% en la población total, siendo ligeramente inferior a lo que está publicado en diferentes partes del mundo, como Estados Unidos y Europa (20 a 50%).<sup>10,27,28</sup> Como se indicó anteriormente, la primera línea fue el tratamiento más frecuente; sin embargo, los porcentajes de pacientes en las líneas subsiguientes fueron menores porque, desafortunadamente, la supervivencia global disminuye una vez que el paciente llega a la tercera línea.<sup>27</sup>

Los porcentajes de enfermedad recidivante o resistente fueron del 11% en linfoma difuso de células B grandes y del 4.1% en linfoma folicular respecto de la población total. La primera elección de tratamiento en 1L en ambas enfermedades fue R-CHOP seguida por CHOP. Estas elecciones de tratamiento y las líneas

adicionales corresponden a la recomendación propuesta por las guías principales para tratar ambas enfermedades.<sup>12,29</sup>

En cuanto a la incidencia de linfoma no Hodgkin en los tres países analizados, tanto la incidencia bruta (de 5.9 a 0.4 por cada 100,000 personas) como la ajustada por edad (de 5.7 a 0.5 por cada 100,000 personas) fueron menores que las reportadas por Globocan en otros países sudamericanos que variaban entre 7.0 y 9.9 por cada 100,000 personas, como Uruguay y Colombia,<sup>30</sup> aunque similares a las de los países de Centroamérica.<sup>31</sup> A pesar de ello, nuestra incidencia ajustada es la mitad de la estimada en América del Norte<sup>32</sup> y similar a la reportada en Europa en su conjunto.<sup>33</sup> Además, la incidencia ajustada por edad y en ambos tipos de linfoma no Hodgkin, el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular fueron menores que las publicadas para ambos tipos en otras regiones del mundo.<sup>16,29,30</sup> Estas diferencias de incidencia podrían atribuirse a una heterogeneidad etiológica del linfoma no Hodgkin asociada con una considerable variabilidad geográfica y temporal mundial debido a diferentes factores de riesgo.<sup>3</sup>

En cuanto a la variabilidad temporal, nuestra tasa bruta de incidencia por país mostró una tasa anual estable en los tres países durante el periodo comprendido entre 2014 y 2018 (de 0.2 a 0.3 por cada 100,000 personas en República Dominicana, de 0.1 a 0.2 por cada 100,000 en Guatemala y de 0.5 a 0.7 por cada 100,000 personas en Panamá). Nuestros hallazgos mostraron una tasa de incidencia ajustada por edad dos veces mayor en Panamá con respecto a República Dominicana y Guatemala. Estas diferencias podrían deberse a un infradiagnóstico en los otros dos países debido a factores educativos o económicos, inherentes a cada país, que impiden el acceso de las personas a los servicios sanitarios. Se publicó que la incidencia del linfoma no Hodgkin se relaciona de manera positiva con el índice

de desarrollo humano (IDH) de cada país.<sup>3</sup> En este sentido, según el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, Panamá tiene un IDH muy alto (ocupa la posición 57), seguido por República Dominicana en la posición 88 con IDH alto y finalmente Guatemala en la posición 137 con IDH medio.<sup>31</sup>

Por último, la incidencia de linfoma no Hodgkin por grupos de edad evidenció aumento con la edad, con incidencia elevada en el grupo etario mayor de 50 años según los datos del linfoma no Hodgkin de Globocan.<sup>34</sup> En nuestro análisis, Panamá mostró una incidencia elevada en todos los grupos de edad en comparación con República Dominicana. Estos resultados corresponden a lo expuesto anteriormente sobre la incidencia ajustada por edad.

## CONCLUSIONES

Nuestra población de Centroamérica y el Caribe mostró características de enfermedad similares en términos del porcentaje de linfoma no Hodgkin por sexo y de linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular según los datos mundiales. En el caso del linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular, la primera opción de tratamiento corresponde a la recomendación propuesta por las principales guías clínicas. A pesar de esto, la necesidad de mejores terapias continúa, ya que, tanto en el linfoma folicular como en el linfoma difuso, los pacientes siguen recayendo y algunos llegan a líneas muy avanzadas donde posiblemente ya acumularon toxicidad debido a los tratamientos. Curar a los pacientes con linfoma difuso y retrasar la recaída el mayor tiempo posible en el caso de linfoma folicular sigue representando una necesidad. Aunque la incidencia del linfoma no Hodgkin es menor en Centroamérica y el Caribe que en otras partes del mundo, la edad al momento del diagnóstico es 10 años menor que en otras regiones, lo cual podría deberse a infecciones endémicas

y exposiciones ambientales. Por último, la tasa de incidencia ajustada por edad en Panamá fue más alta que en República Dominicana y Guatemala posiblemente debido a un infradiagnóstico causado por factores educativos o económicos inherentes a cada país.

## Agradecimientos

Nos gustaría agradecer la participación de los siguientes coinvestigadores en este estudio: Dr. Al Ávila del Instituto Oncológico Nacional de Hematología, Dra. Liz Herrera del Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid, Servicio de Hematología, ambos en Panamá.

Adicionalmente, Dra. Patricia Álvarez del Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares, Dra. Apolina Ayala del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Dra. Clara Balcácer del Hospital Salvador B Gautier de República Dominicana, Dra. Diana Escobar del Hospital Roosevelt en Guatemala.

Por último, agradecemos al Dr. Roy Wong por su aporte en el análisis y a Lidesec S.L. por su soporte en la redacción del manuscrito.

## REFERENCIAS

1. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2017; 390 (10091): 298-310. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: International agency for research on cancer. Lyon; 2008.
3. Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, Marcos-Gragera R. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2019; 30 (5): 489-99. doi: 10.1007/s10552-019-01155-5. Epub 2019 Mar 20.
4. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Anand-Padala S. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Med Sci (Basel)* 2021; 9 (1): 5. doi: 10.3390/medsci9010005.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/): National Cancer Institute. Bethesda, MD.

6. GLOBOCAN. Estimated number of new cases in 2020, non-Hodgkin lymphoma, both sexes, all ages [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=34&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=12022](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=34&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=12022)
7. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood* 2015; 126 (20): 2265-73. doi: 10.1182/blood-2015-04-537498.
8. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014; 2014 (48): 130-44. doi: 10.1093/jncimonographs/lgu013.
9. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021; 384 (9): 842-58. doi: 10.1056/NEJMra2027612.
10. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021; 96 (5): 617-29. doi: 10.1002/ajh.26151.
11. Carbone A, Roulland S, Gloghini A, Younes A, et al. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5 (1): 83. doi: 10.1038/s41572-019-0132-x.
12. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32 (3): 298-308. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.008.
13. Prica A, Hay AE, Crump M, et al. Evaluating the indirect costs of care associated with salvage chemotherapy for relapsed and refractory aggressive-histology lymphoma: A subset analysis of the Canadian Cancer Trials Group (CCTG) LY.12 Clinical Trial. *Curr Oncol* 2021; 28 (2): 1256-61. doi: 10.3390/curroncol28020119.
14. Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research: The Design and Analysis of Cohort Studies*. 1st US-1st Printing edition. Lyon: Oxford University Press, Incorporated; 1988: 418.
15. Cancer.org. Factores de riesgo para el linfoma no Hodgkin <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>2022.
16. Lewis WD, Lilly S, Jones KL. Lymphoma: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2020; 101 (1): 34-41.
17. Cabrera ME, Martinez V, Nathwani BN, Muller-Hermelink H, et al. Non-Hodgkin lymphoma in Chile: a review of 207 consecutive adult cases by a panel of five expert hematopathologists. *Leuk Lymphoma* 2012; 53 (7): 1311-7. doi: 10.3109/10428194.2012.654471.
18. Dotlic S, Perry AM, Petrusevska G, Fetica B, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in South-eastern Europe: review of 632 cases from the international non-Hodgkin lymphoma classification project. *Br J Haematol* 2015; 171 (3): 366-72. doi: 10.1111/bjh.13586.
19. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* 2012; 120 (24): 4795-801. doi: 10.1182/blood-2012-07-440073.
20. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107 (1): 265-76. doi: 10.1182/blood-2005-06-2508.
21. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, MacLennan K, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the Far East: review of 730 cases from the international non-Hodgkin lymphoma classification project. *Ann Hematol* 2016; 95 (2): 245-51. doi: 10.1007/s00277-015-2543-4.
22. Perry AM, Perner Y, Diebold J, Nathwani BN, et al. Non-Hodgkin lymphoma in Southern Africa: review of 487 cases from The International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Br J Haematol* 2016; 172 (5): 716-23. doi: 10.1111/bjh.13885.
23. Kim H, Shin AR, Chung HH, Kim MK, et al. Recent trends in hepatitis B virus infection in the general Korean population. *Korean J Intern Med* 2013; 28 (4): 413-9. doi: 10.3904/kjim.2013.28.4.413.
24. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005; 24 (39): 6058-68. doi: 10.1038/sj.onc.1208968.
25. Cancer.net. Linfoma no Hodgkin: Subtipos de LNH <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/linfoma-no-hodgkin/subtipos-de-lnh#:~:text=El%20linfoma%20mediast%C3%ADnico%20primario%20de,con%20LNH%20tienen%20este%20subtipo.2021>.
26. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2020; 95 (3): 316-27. doi: 10.1002/ajh.25696.
27. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, et al. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma* 2022; 63 (1): 54-63. doi: 10.1080/10428194.2021.1975188.
28. Purdum A, Tieu R, Reddy SR, Broder MS. Direct costs associated with relapsed diffuse large B-cell lymphoma therapies. *Oncologist* 2019; 24 (9): 1229-36. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0490.
29. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2019; 94 (5): 604-16. doi: 10.1002/ajh.25460.
30. Luminari S, Cesaretti M, Rashid I, Mammi C, et al. Incidence, clinical characteristics and survival of malignant lymphomas: a population-based study from a cancer registry in northern Italy. *Hematol Oncol* 2007; 25 (4): 189-97. <https://doi.org/10.1002/hon.826>.
31. United Nations Development Programme. Human development programme index (HDI). Available from: <http://hdr.undp.org/en/content/human-development-index-hdi.2017>.

32. GLOBOCAN. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, non-Hodgkin lymphoma, both sexes, all ages, North America [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=34&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=0&projection=natural-earth&color\\_palette=default&map\\_scale=quantile&map\\_nb\\_colors=5&continent=3&show\\_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D2022](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=34&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=3&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D2022)
33. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116 (19): 3724-34. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632.
34. GLOBOCAN. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, non-Hodgkin lymphoma, both sexes, all ages [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=population&mode\\_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=34&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=2&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=1&type\\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type\\_sort=0&type\\_nb\\_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population\\_group\\_list=32,44,52,84,68,76,152,170,188,192,214,218,222,312,474,254,320,328,332,340,388,484,558,591,600,604,630,662,740,780,858,862&population\\_group\\_globocan\\_id=9042022](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=34&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=2&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_list=32,44,52,84,68,76,152,170,188,192,214,218,222,312,474,254,320,328,332,340,388,484,558,591,600,604,630,662,740,780,858,862&population_group_globocan_id=9042022)