



Tratamiento de los linfomas No Hodgkin Agresivos: Linfoma difuso de células grandes B

Dra. Adriana Pascual @DraPascual



Índice

Definición, qué es un linfoma?

Epidemiología y clasificación de los linfomas

Generalidades de los linfomas

Clínica

Diagnóstico

Factores pronósticos

Tratamiento del LNHDCG B

Consejos para los pacientes con LNHDCG B



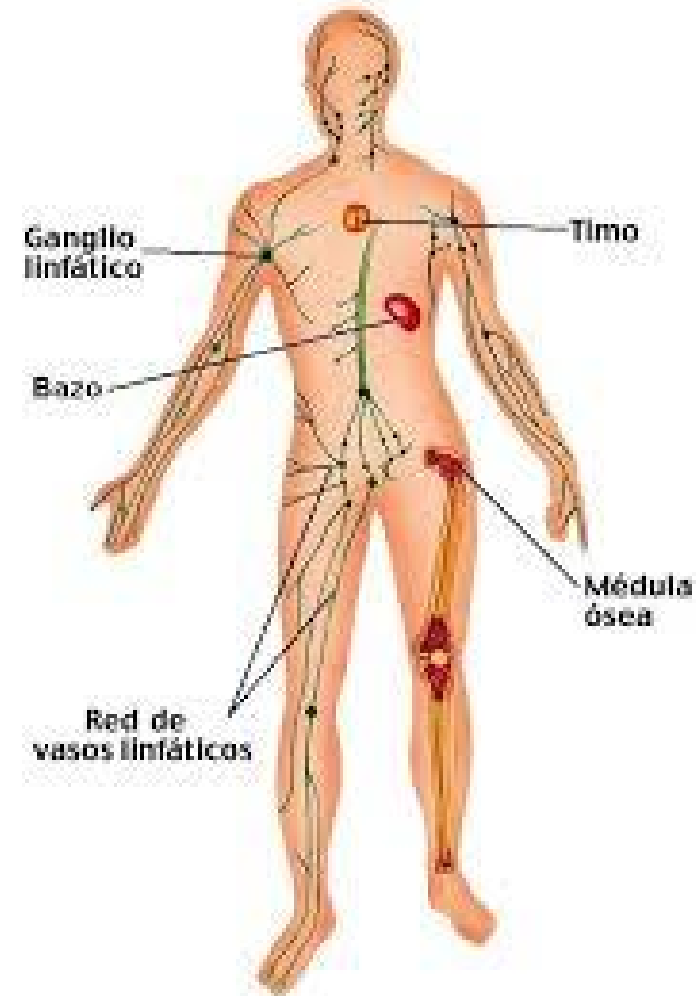
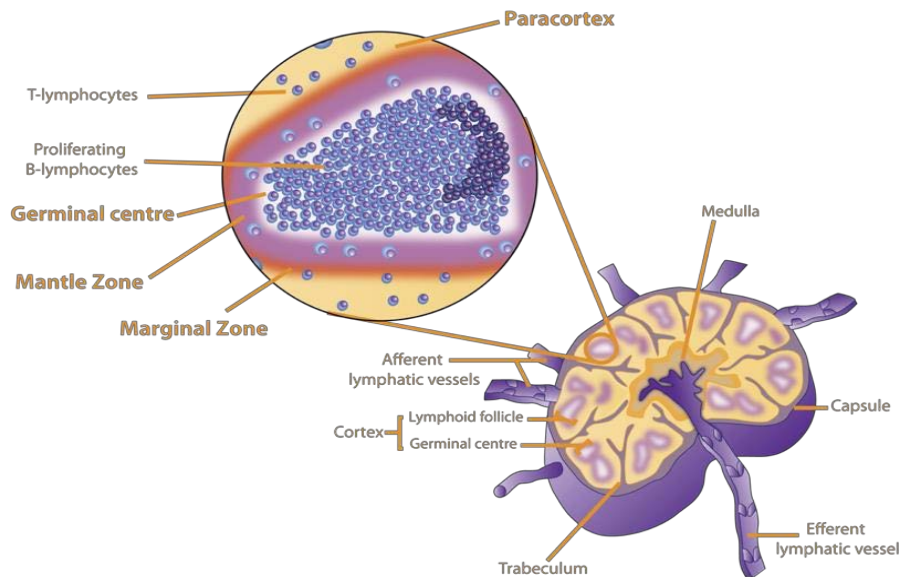
¿Qué es un linfoma?

- El término **linfoma** engloba distintos tipos de cáncer linfático que se origina de una célula de la sangre llamada LINFOCITO, que es un tipo de leucocito o glóbulo blanco.
- Existen diferentes tipos de linfocitos, entre los que se encuentran los LINFOCITOS B, LINFOCITOS T y LINFOCITOS NK, que pueden transformarse en célula tumoral en cualquier etapa de su maduración, por lo que los linfomas tienen gran heterogeneidad clínica
- Existen otras variables: edad, sexo, posibles factores etiológicos... distintas y específicas en cada tipo
- Inicio “típico” como un cuadro de adenopatías (crecimiento patológico de ganglios linfáticos) localizadas o generalizadas, con extensión / infiltración posterior de cualquier otro órgano.
- Hasta un 25% pueden ser de origen extraganglionar (fuera de un ganglio linfático) primario, como orofaringe, intestino, piel, pulmón, SNC

Definición

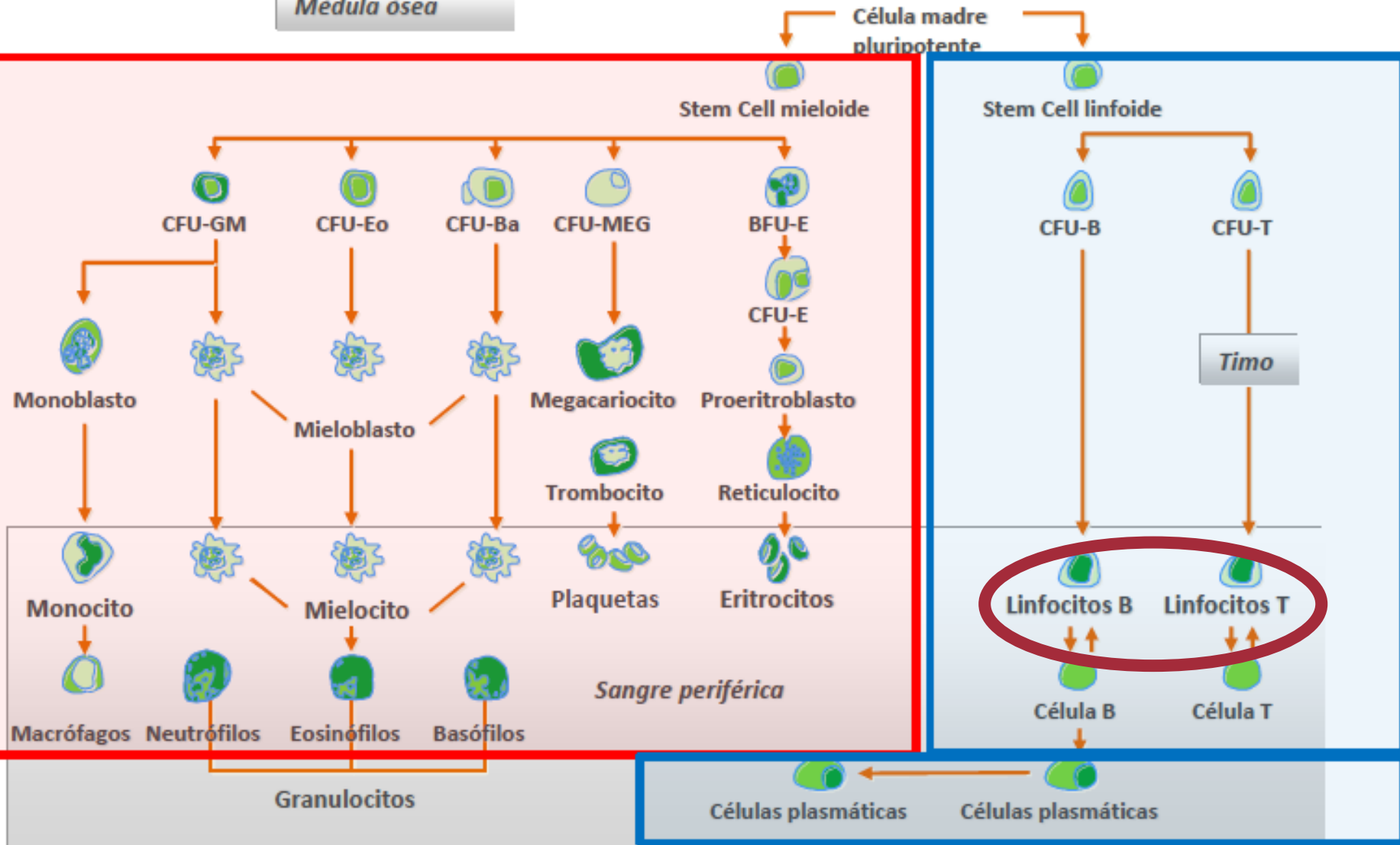
Sistema linfático

- Órganos linfoides primarios
 - Médula ósea
 - Timo
- Órganos linfoides secundarios
 - Bazo
 - **Ganglios linfáticos**
 - Tejido linfoide asociado a mucosas





Médula ósea



Tipos

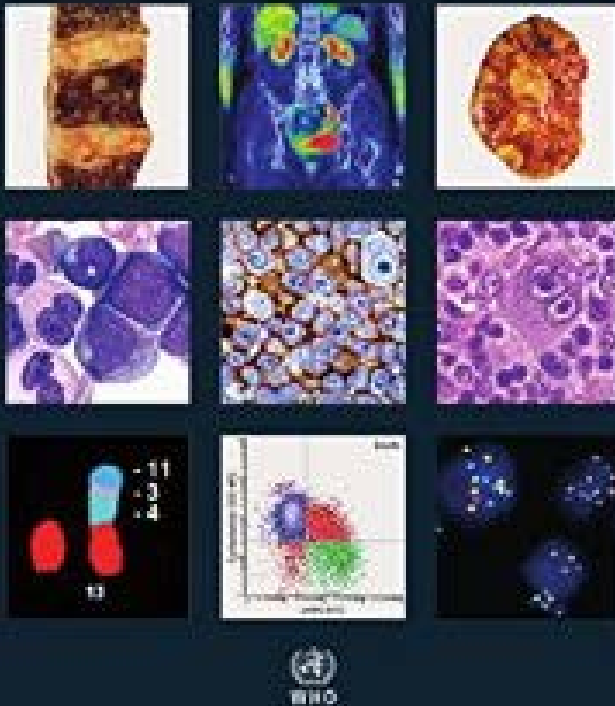
- 85% Linfoma no Hodgkin (LNH)
 - 80-85% B
 - 15-20% T
- 15% Linfoma Hodgkin (LH)
 - 95% LH clásico
 - 5% LH predominio linfocítico

- 4% de todas las neoplasias
- Son los 7º tumores más frecuentes tanto en el hombre como en la mujer
- Está aumentado su incidencia
- 15-19 casos /100.000 habitantes/año
- Menos frecuente en japoneses y afroamericanos
- En general, predomina en varones, entre 6ª y 7ª década de la vida

* Excepto: linfoma/leucemia linfoblástica B/T y linfoma/ leucemia de Burkitt, que son más frecuentes en niños y adultos jóvenes

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Ruedolf S. Hain, Jürgen Thiele, David A. Arber, Robert P. Hasserjian, Massimo M. LeBlond, Ashley C. Coats, Rainer Stöckert



- Datos clínicos
- Morfológicos (anatomía patológica)
- Inmunofenotipo
- Citogenética
- Biología molecular



Clasificación

NEOPLASIAS DE CELULAS B MADURAS

- 1.- Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico bien diferenciado
- 2.- Leucemia prolinfocítica
- 3.- Linfoma esplénico marginal (linfocitos vellosos)
- 4.- Leucemia de células peludas
- 5.- Linfoma/leucemia esplénico inclasificable (provisional)
- 6.- Linfoma esplénico de linfocitos pequeños de la pulpa roja (provisional)
- 7.- Leucemia variante de células peludas (provisional)
- 8.- Linfoma linfoplasmacítico
- 9.- Macroglobulinemia de Waldenström
- 10.- Enfermedad de las cadenas pesadas (alfa, gamma, mu)
- 11.- Mieloma
- 12.- Plasmocitoma óseo solitario
- 13.- Plasmocitoma extraóseo
- 14.- Linfoma de zona marginal extranodal (Malt)
- 15.- Linfoma de zona marginal nodal
- 16.- Linfoma de zona marginal nodal pediátrico (provisional)
- 17.- Linfoma folicular
- 18.- Linfoma folicular pediátrico (provisional)
- 19.- Linfoma cutáneo primario centrofolicular
- 20.- Linfoma de células del manto
- 21.- Linfoma de células B grandes difuso, no especificado
- 22.- Linfoma de células B rico en células T/histiocitos
- 23.- Linfoma de células grandes primario de SNC

NEOPLASIAS DE CELULAS B MADURAS

- 24.- Linfoma de células grandes cutáneo primario de extremidades
- 25.- Linfoma de células grandes EBV+ del anciano (provisional)
- 26.- Linfoma difuso de células grandes asociado con inflamación crónica
- 27.- Granulomatosis linfomatoide
- 28.- Linfoma de células grandes B mediastínico primario (tímico)
- 29.- Linfoma de células grande intravascular
- 30.- Linfoma de células grandes B ALK+
- 31.- Linfoma plasmablastico
- 32.- Linfoma de células grandes B en enfermedad de Castleman multicéntrico (HHV8)
- 33.- Linfoma primario de cavidades
- 34.- Linfoma de Burkitt
- 35.- Linfoma B, inclasificable, con caracteres intermedios entre linfoma difuso de células grandes B y linfoma de Burkitt
- 36.- Linfoma B, inclasificable, con caracteres intermedios entre linfoma difuso de células grandes B y linfoma de Hodgkin clásico.



Clasificación

NEOPLASIAS DE CELULAS T y NK MADURAS

- 1.- Leucemia prolinfocítica T
- 2.- Leucemia T de linfocitos grandes granulares
- 3.- Enfermedad linfoproliferativa crónica de células NK (provisional)
- 4.- Leucemia de células NK agresiva
- 5.- Enfermedad linfoproliferativa de células T sistémica EBV+ de la infancia
- 6.- Linfoma vacciniiforme-like
- 7.- Leucemia/linfoma T adulto
- 8.- Linfoma extranodal NK/T (nasal)
- 9.- Linfoma de células T asociado a enteropatía
- 10.- Linfoma de células T hepatoesplénico
- 11.- Linfoma de células T paniculitis subcutánea
- 12.- Micosis fungoide
- 13.- Síndrome de Sezary
- 14.- Enfermedad linfoproliferativa de célula T primaria cutánea CD30+
- 15.- Papulosis linfomatoide
- 16.- Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario
- 17.- Linfoma de células T cutáneo primario gamma-delta
- 18.- Linfoma cutáneo primario CD8+ agresivo citotóxico epidermotrópico (provisional)
- 19.- Linfoma primario cutáneo CD4+ de células T pequeñas/medianas (provisional)

NEOPLASIAS DE CELULAS T y NK MADURAS

- 20.- Linfoma T periférico, no especificado
- 21.- Linfoma de células T angioinmunoblástico
- 22.- Linfoma anaplásico de células grandes, ALK+
- 23.- Linfoma anaplásico de células grandes, ALK+ (provisional).

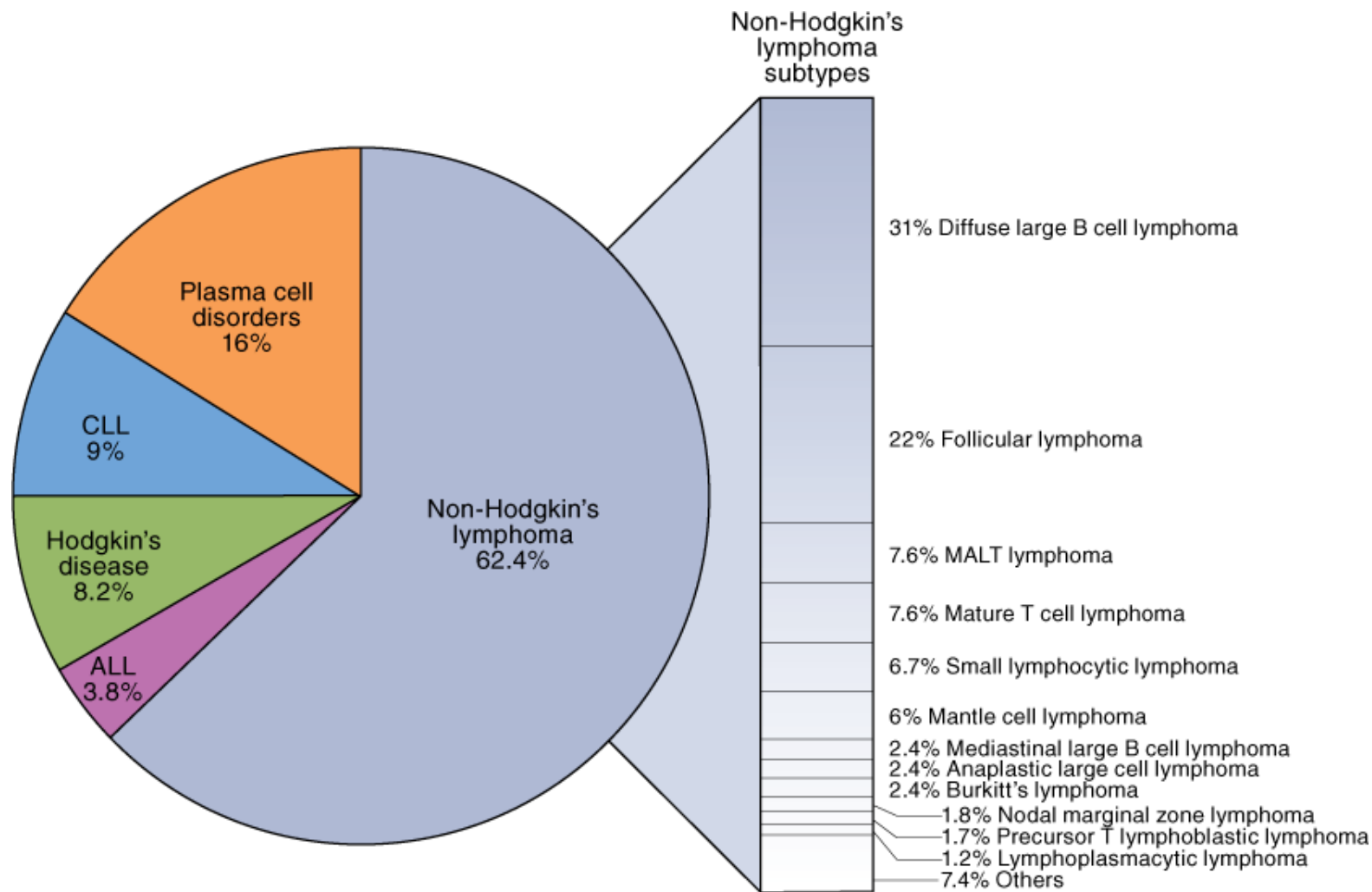
LINFOMA DE HODGKIN

- 1.- Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico
- 2.- Linfoma de Hodgkin clásico
- 3.- Esclerosis nodular
- 4.- Celularidad mixta
- 5.- Rico en linfocitos
- 6.- Depleción linfoide

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POST TRANSPLANTE (PTLD)

- 1.- Lesiones tempranas
- 2.- Hiperplasia plasmacítica
- 3.- PTLD infecciosa mononucleosis-like
- 4.- PTLD polimórfico
- 5.- PTLD monomórfico (correspondiente a los tipos de células B y T/NK)
- 6.- PTLD tipo linfoma de Hodgkin clásico.

Clasificación



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J:
Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Generalidades

Los Linfomas no Hodgkin son sd.linfoproliferativos (proliferación de una célula linfoide detenida en diferente estadio madurativo)

El signo clínico más característico es la presencia de adenopatías (>1 cm, persistentes, duras, no dolorosas)

Las manifestaciones clínicas son variadas y dependen de cada tipo específico de linfoma, pero típicamente se relacionan los llamados síntomas B (fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna)

SLPc de bajo grado / indolente

Proliferación de un linfocito anómalo pero similar al linfocito maduro, división lenta, poco agresivo, años de evolución, se suele diagnosticar en estadíos más avanzados, responde parcialmente a tratamiento.

SLPc de alto grado:

Proliferación de linfocito muy agresivo, división rápida, produce alteraciones rápido, se suele diagnosticar en estadíos más iniciales, responde bien a tratamiento aunque es agresivo.

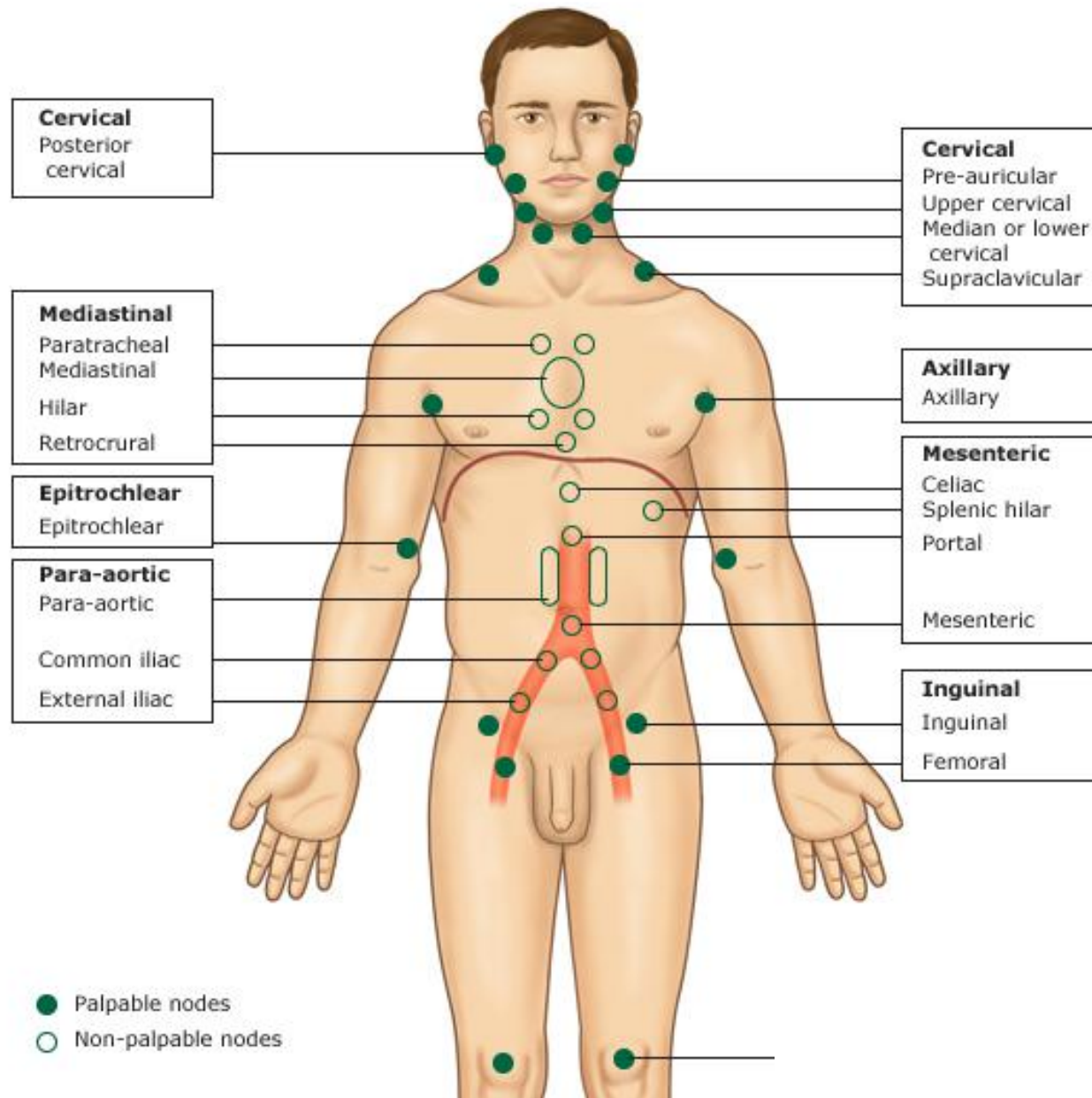


Manifestaciones clínicas

Variable, dependiendo de cada tipo específico, solo son dato de sospecha

- **Linfadenopatías periféricas**
 - **Hallazgo inicial más frecuente**
 - Suelen ser indoloras, consistencia firme, tamaño variable y de distribución asimétrica
 - Incluir en EF : región retroauricular, epitroclear, femoropoplitea y orofaringe
- **Esplenomegalia**
 - A veces es el signo más prominente: LNH marginal esplénico, tricoleucemia
 - Puede asociarse con hepatomegalia
- **Afectación extraganglionar**
 - **afectación extraganglionar única: linfoma “extraganglionar primario”**
 - ≈25% de los linfomas
 - Médula ósea: órgano más frec. afectado
 - Anillo de Waldeyer: frecuente en algunos linfomas
 - Otros: Tracto gastrointestinal, SNC, ósea, pulmón, cutáneo, etc.
- **Síntomas generales o B**
 - Pérdida de peso $\geq 10\%$ no explicada durante los 6 meses previos
 - Fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ persistente o remitente durante 1 mes antes del dco
 - Sudación nocturna profusa durante el mes anterior
 - Menos frecuente que en LH
 - Generalmente indica enfermedad diseminada, con pco desfavorable
 - Puede ser la forma de presentación inicial del LNH

Manifestaciones clínicas



Pruebas diagnósticas:

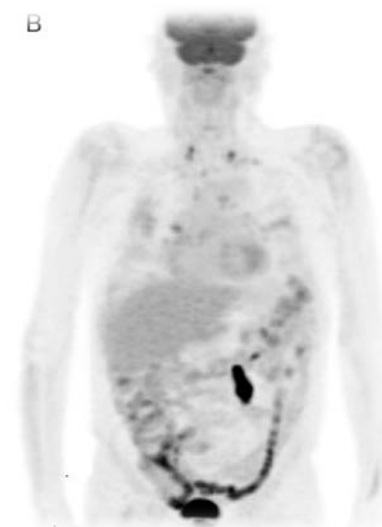
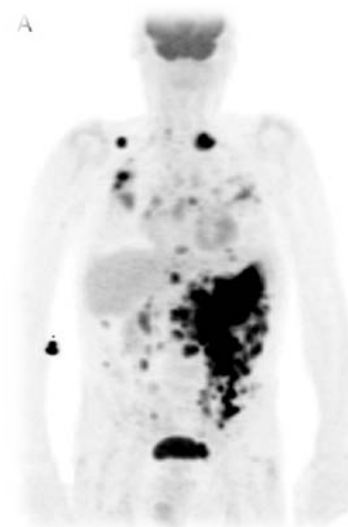
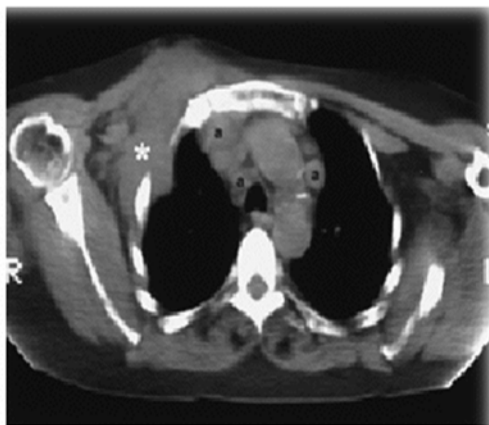
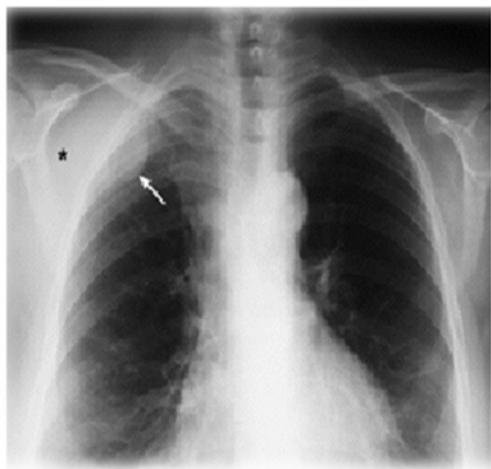
Analítica completa: puede ser normal. Determinar LDH (marcador de agresividad tumoral)

TAC completo. PET/TAC.

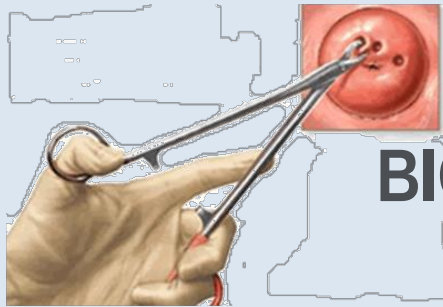
Biopsia de adenopatía → confirma tipo histológico

Estudio de M.O

Diagnóstico



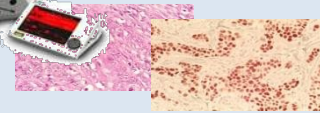
Diagnóstico histológico



BIOPSIA



EVALUACION MICROSCOPICA



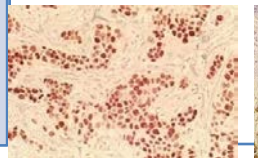
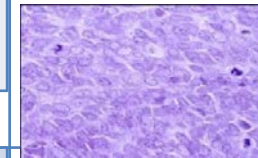
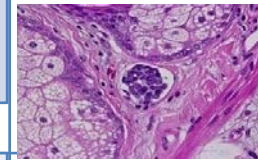
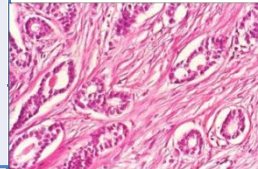
Tipo histológico
Grado de diferenciación

Invasión

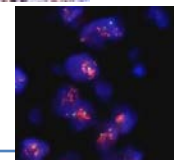
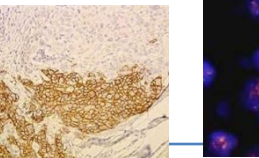
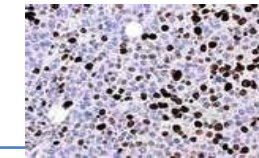
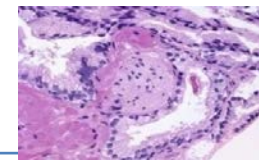
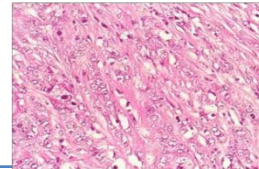
Indice mitótico (Ki67)

Estudios inmunohistoquímica,
citometría de flujo

Grado 1



Grado 3



Estudio de Extensión

ESTUDIOS ANALITICOS

Hemograma, coagulación

Función hepática, renal

Serologías

Proteinograma

LDH, B2 micro

Aspirado y biopsia de médula ósea

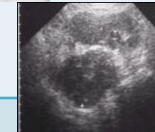


ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

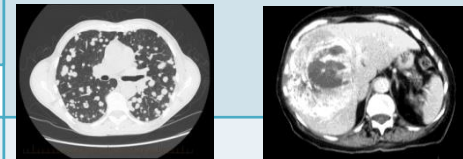
Radiología



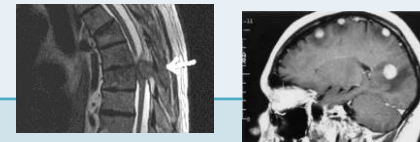
Ecografía



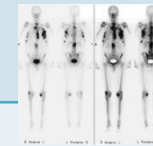
TAC



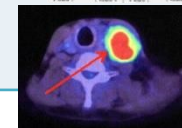
RMN

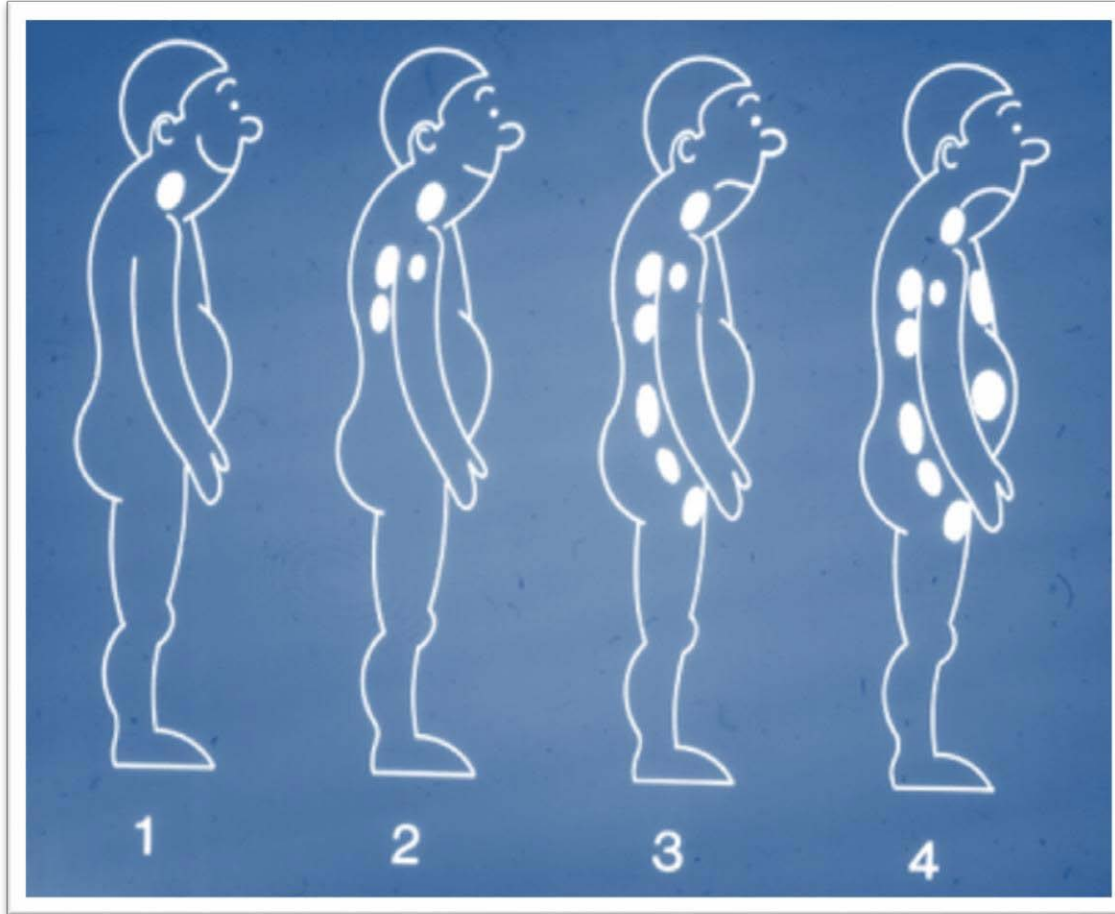


Gamma



PET





- A: no síntomas
- B: síntomas B (fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna)

Factores Pronósticos y Predictivos

PROPIOS DEL PACIENTE	Edad
	Género
	Performance status
	Comorbilidad, etc
PROPIOS DEL TUMOR	Estadío
	Histología
	Grado
	Índice de proliferación
	Marcadores moleculares y traslocaciones



Factores Pronósticos y Predictivos

- Características del paciente
 - *Edad, situación funcional (PS), comorbilidades*
- Características de la enfermedad
 - *Histología, proliferación, citogenética*
- Extensión del linfoma y masa tumoral
 - *Estadio Ann Arbour, masa voluminosa (bulky), afectación extraganglionar, LDH, β_2 microglobulina*
- Factores evolutivos
 - *Respuesta al tratamiento*
 - *Refractariedad*
 - *Recaída o progresión*

Linfoma No Hodgkin difuso de células grandes B (LNHDCG B)

- Subtipo histológico más frecuente
- Linfoma agresivo, crecimiento rápido
- Suele presentar adenopatías, diagnóstico con biopsia: infiltración difusa por linfocitos grandes, expresan marcadores típicos bcl6, bcl2.

- **Indice pronóstico: IPI**

EDAD >60-65

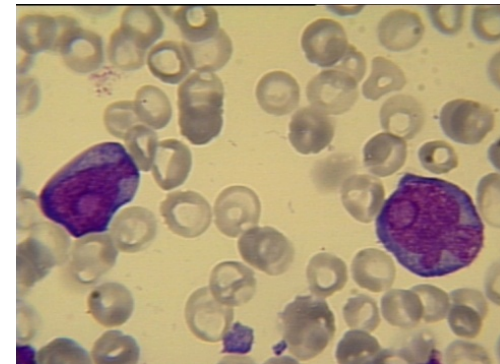
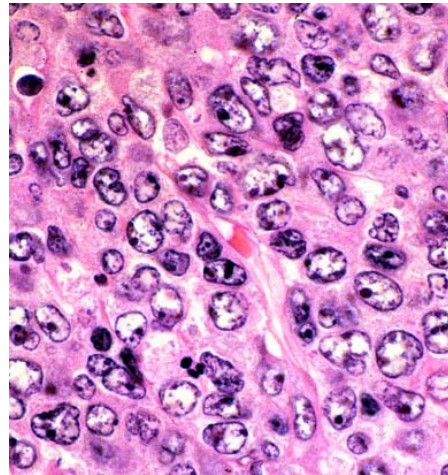
ESTADIO III/IV

LDH > 400

ECOG 2 – 3

AFECTACIÓN EXTRAGANGLIONAR > 2

Cada parámetro que se cumple se cuenta 1 punto. Si IPI ≥ 3 peor pronóstico.



Lnh DCG B
BCL6
CD19+, CD20+



Objetivo del Tratamiento

- *Alivio de los síntomas*
- *Control de la actividad de la **enfermedad***
 - Evitar mayor afectación de los órganos
- *Aumentar la supervivencia sin enfermedad (**SLE**) y la supervivencia global (**SG**)*
- *Conservar una **actividad** y una **Calidad de Vida normales** durante el mayor tiempo posible*

- La quimioterapia es la base fundamental del tratamiento de estos linfomas.
- El tratamiento estándar en los linfomas agresivos B (LNH de células grandes B difuso) es el **CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y metilprednisolona)** al que se incorpora **Rituximab (AntiCD20)** que mejora la supervivencia sin aumentar la toxicidad.
- El tratamiento de soporte con G-CSF facilita la administración correcta.
- En los estadios localizados no es suficiente la Radioterapia.

Estadios Localizados (Estadio I y Estadio II No Voluminoso).

- *3-4 ciclos de poliquimioinmunoterapia (CHOP mas Rituximab (RCHOP)*
- *seguida de radioterapia a campo afecto.*
- Tasa de curación: 85-90% estadio I; 70-80% estadio II no voluminoso.

Estadios Avanzados (Estadio II Voluminoso, Estadios III y IV).

- Tratamiento habitual: *6-8 ciclos de R-CHOP*
- Reevaluar la respuesta al tratamiento tras 3-4 ciclos
- Respuestas: RC 70-80%, 50-70% curación.

- **En los linfomas agresivos que recidivan**, se emplean esquemas de quimioterapia que incluyen **citostáticos distintos a los empleados en 1ª línea** (platino, ifosfamida, citarabina, carmustina...).

DHAP: dexametasona, citarabina, platino

ESHAP: etopósido, metiprednisolona, citarabina, platino

ICE: ifosfamida, carboplatino, etopósido

- **La respuesta suele ser transitoria por lo que está indicado la consolidación con TAPH.**
- **La probabilidad de obtener rescate satisfactorio es mayor cuanto mayor es el tiempo de la remisión tras 1ª línea.**
- El trasplante de donante alogénico es una opción restringida y planteable de forma individualizada y dentro de ensayo clínico.
- **Ensayos clínicos**
- **Tratamiento multidisciplinar:** hematólogo referente, enfermería, psiconcólogo, voluntariado, hematogeriatria

clinical practice guidelines

Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015
doi:10.1093/annonc/mdv304

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

H. Tilly¹, M. Gomes da Silva², U. Vitolo³, A. Jack⁴, M. Meignan⁵, A. Lopez-Guillermo⁶, J. Walewski⁷, M. André⁸, P. W. Johnson⁹, M. Pfreundschuh¹⁰ & M. Ladetto¹¹, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}

¹Centre Henri-Becquerel, Université de Rouen, Rouen, France; ²Portuguese Institute of Oncology, Lisbon, Portugal; ³A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino, Turin, Italy; ⁴St James's University Hospital, Leeds, UK; ⁵Henri Mondor University Hospital, Créteil, France; ⁶Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ⁷Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute and Oncology Centre, Warsaw, Poland; ⁸CHU Dinant-Godinne, UCL Namur, Yvoir, Belgium; ⁹Cancer Research UK, University of Southampton, Southampton, UK; ¹⁰Innere Medizin I, Universität des Saarlandes, Hamburg, Germany; ¹¹Divisione di Ematologia, Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italy

Terapias de soporte añadidas a las terapias para el LNH

Además de los tratamientos que **nos permiten tratar la enfermedad** en sí, son necesarios los tratamientos de soporte que nos permitan lidiar con los **síntomas** y los efectos derivados de la propia patología.

Puede que las personas con LNHDCGB muestren problemas derivados de la baja producción de células de la sangre tras los tratamientos:

- **Anemia (menos glóbulos rojos)**
- **Neutropenia (menos glóbulos blancos)**
- **Trombocitopenia (menos plaquetas)**



Glóbulos
rojos



Glóbulos
blancos



Plaquetas

Los tratamientos de soporte van dirigidos a paliar los efectos de esas deficiencias.

Terapias de soporte añadidas a las terapias para el LNH

Tratamiento de soporte para la neutropenia

Algunas personas con LNHDGC B tienen **bajas las defensas (neutropenia)**, y están expuestas a un mayor riesgo de sufrir más infecciones, más severas y duraderas. Es importante estar pendiente de:



Fiebre y otros
síntomas de
infección



Fatiga
(neumonía)



Dolor en el
costado

Ante cualquier indicador de **infección**, conviene **iniciar un tratamiento precoz** para disminuir su gravedad **y evitar el ingreso** hospitalario.

Tratamiento de soporte para la anemia

La médula ósea no produce los suficientes **glóbulos rojos (anemia)**.

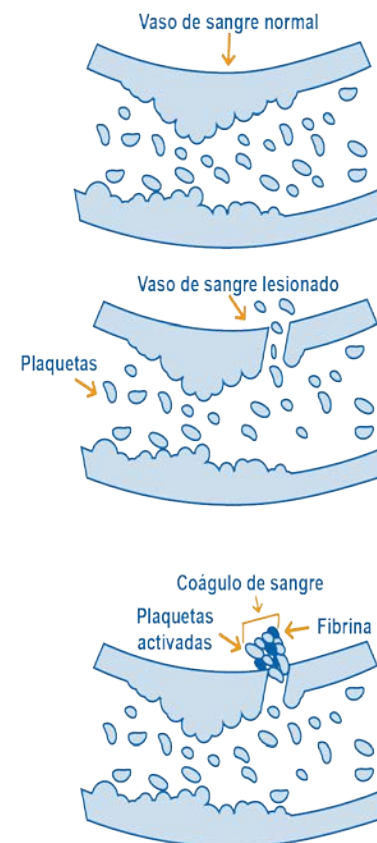
Suelen experimentar **fatiga, debilidad y mareos** y **para ello** reciben:

- Fármacos **estimuladores de la producción de glóbulos rojos**.
- **Transfusiones** de sangre o de un concentrado de **glóbulos rojos**.
- El efecto de estas transfusiones tiene una duración limitada, y son necesarias nuevas transfusiones.



Tratamiento de soporte para la trombopenia

- Las personas con **trombopenia** tienen menos **plaquetas** y están expuestas a un mayor riesgo de **sangrados y hemorragias internas**.
- No suele ser frecuente en los pacientes con LNHDCG B
- Para evitar estos problemas, es recomendable realizar una **transfusión de plaquetas**.
- El efecto de estas transfusiones solamente dura 1-2 días, tras los cuales es necesaria **una nueva transfusión**.





LINFOMAS DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES DE LOCALIZACIONES ESPECIALES



Localizaciones especiales

- $\approx$ 30% LBDCG con origen en localizaciones extraganglionares.

Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central (LPSNC).

- frecuente afectación ocular (examen oftalmológico)
- Diagnóstico: biopsia (único papel de la cirugía)
- Esquemas de poliQT convencionales para linfomas (R-CHOP) **NO** beneficio en LPSNC.
- muy sensible a *corticosteroides*
- Es necesario dar fármacos que atraviesen BHE: esquemas de metotrexate iv a altas dosis solo o en combinación con otros fármacos como citarabina iv +/- RT holocraneal.***

Linfoma Testicular Primario.

- Tumor maligno testicular mas frecuente en varones > 60 años.
- ***Tratamiento: orquiectomía seguida de poliquimioterapia + RT adyuvante (sobre escroto contralateral) + QT intratecal (profilaxis SNC).***

LBDCG Gástrico y del Tracto Gastrointestinal.

- Tratamiento diferente al del linfoma MALT gástrico.
- ***Esquemas de quimioinmunoterapia como en resto de LBDCG +/- Radioterapia.***

- Control durante y al final del tratamiento: repitiendo estudio de zonas afectas y EMR, para valoración de la respuesta y para cambio-ampliación de tratamiento si no es óptima
- Ver el grado de respuesta que alcanza tras finalizar el tratamiento.
- Controles tras Remisión Completa:
 - cada 3 meses durante 1 año,
 - cada 6 meses hasta 5 año
 - anualmente hasta 10 año o de forma indefinida, con visita clínica, analítica si procede TC-PET de zona afecta o sintomática
- Seguimiento a largo plazo para descartar toxicidad tardía:
 - cardiotoxicidad
 - neurotoxicidad
 - segundas neoplasias
 - SMD/LAM
 - infertilidad

Impacto del linfoma sobre la vida del paciente

En función del tratamiento y su evolución, la agenda de visitas puede variar:



Candidatos a
quimioterapia o
trasplante.



***Ingresos por un periodo de
tiempo prolongado.***



Pacientes con **venas**
difíciles
de canalizar.



***Implantación de un reservorio
subcutáneo o un catéter central.***



Cambios significativos
en la evolución clínica o
las pruebas.



***Nuevos estudios de la médula
ósea. Rebiopsiar.***

Cuidados propios del paciente

Durante su tratamiento, el paciente también puede cuidar de sí mismo de distintas formas:



Mantener la **vida social**.



No hay que retraerse ni acobardarse: con pequeños ajustes, se pueden conservar las relación social, familiar y de pareja.



Llevar una **dieta equilibrada**.



No hay alimentos (o bebidas) mágicos, ni alimentos prohibidos: ¡Es recomendable disfrutar de la comida y del entorno!



Realizar un **ejercicio adecuado**.



Hay que buscar los momentos oportunos para, por ejemplo, pasear al ritmo que su situación le permita.

Consejos para los pacientes

Cuidados propios del paciente

Durante su tratamiento, el paciente también puede cuidar de sí mismo de distintas formas:



Asegurar la **higiene personal** es básico. →

*Es fundamental tener limpias y sin heridas las **fosas nasales, la boca, los genitales y la región perianal.***



Dormir bien por las noches. →

***Sin dormir no se piensa con claridad y los problemas se agigantan.** Su médico quizás le indique un inductor del sueño.*



No fumar, no tomar alcohol. →

El consumo de tabaco y el abuso del alcohol no es recomendable en ninguna circunstancia.



Consejos para los pacientes

Situaciones en las que el paciente debe acudir al hospital

Como principio general, el paciente **debe acudir a su médico** siempre que note que **su estado general se ha deteriorado**.



Tiritona, escalofríos y malestar general, dolor en el costado, dificultad para respirar, o molestias al orinar.



Malestar, enrojecimiento, hinchazón, dolor o supuración a las **pocas horas después de la manipulación del catéter**.



Sangrado exagerado por nariz, encías, recto, vagina o al orinar.



Dolor de cabeza intenso y prolongado, que no cede con medicación o alteraciones en el funcionamiento cerebral.

Consejos para los pacientes

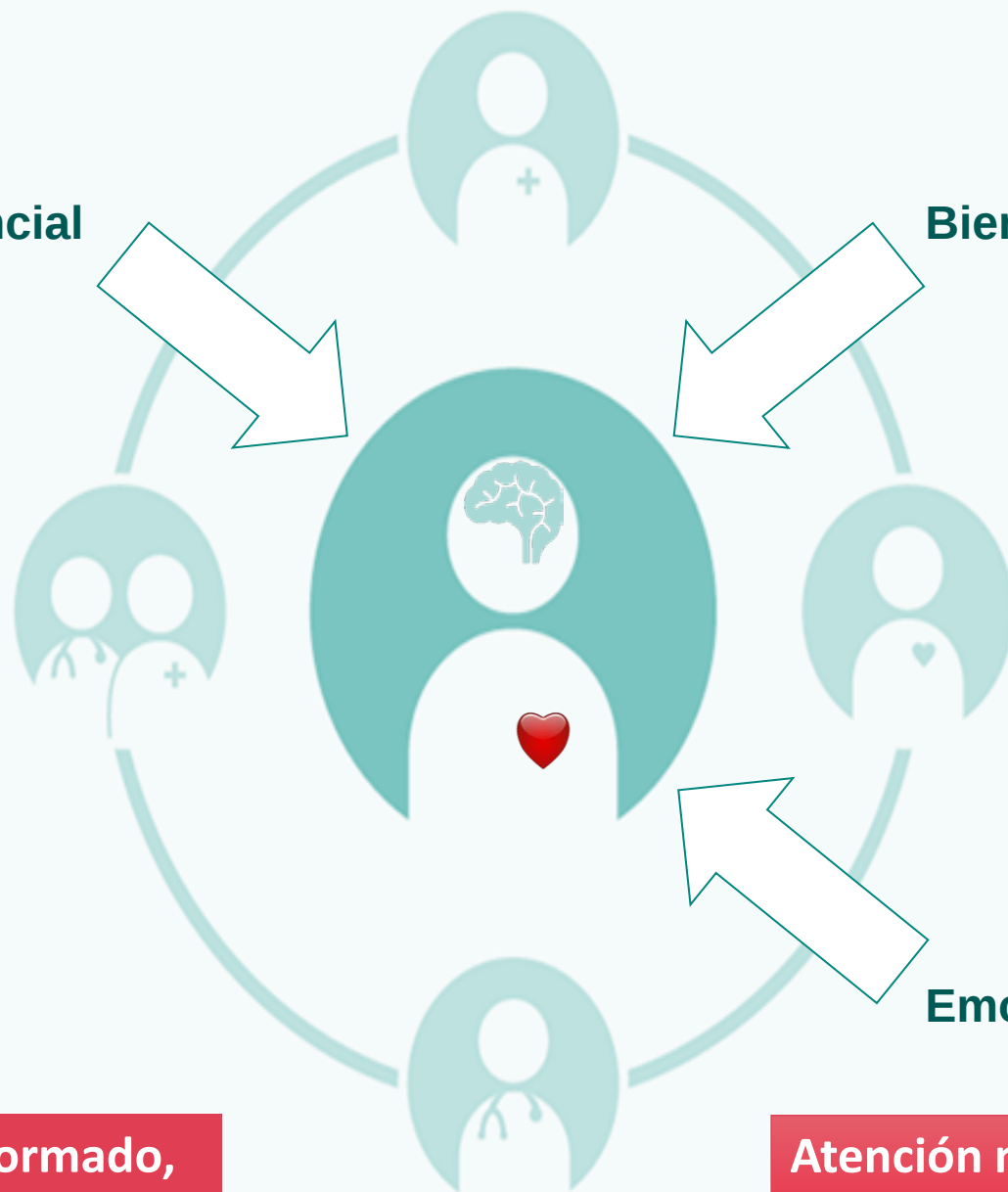
- La mayoría de los tratamientos se hacen en esquema ambulatorio y facilitan que el paciente mantenga su vida cotidiana con unos consejos básicos:
 - Hacer controles con el especialista
 - Actitud positiva, comunicación
 - Se recomiendan ejercicios suaves pero hay que mantener una vida activa
 - Dieta equilibrada
 - Mantener buena hidratación
 - Acudir al médico ante cualquier infección
 - Efectos secundarios frecuentes del tratamiento: náusea, vómitos, cansancio, falta de apetito, alopecia, mucositis.
 - Insistir para buscar apoyo de los familiares y amigos e incluso de los especialistas con grandes recursos para afrontar la enfermedad



Atención asistencial

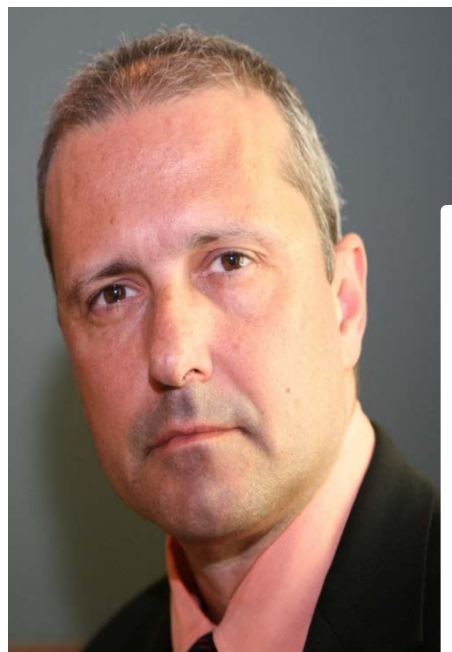
Bienestar

Emociones



**Paciente mejor informado,
formado y activo en su
proceso**

**Atención multidisciplinar
Trabajo en equipo
Paciente en el centro**



La enfermedad es, ante todo, un proceso sentimental.
No todo es razón en el tratamiento del cáncer.
No todo es técnica y procedimiento.
El tratamiento del cáncer necesita mucho más que eso.
Lo importante es el enfermo, no la enfermedad

Albert J. Jovell







o CONGRESO DE
PACIENTES
CON **CÁNCER**

Las grandes historias comienzan aquí...

Escuela técnica
SUPERIOR DE
ARQUITECTURA
MADRID

16-18
noviembre
de 2018

gepac
PACIENTES
CÁNCER



Dra. Adriana Pascual
Servicio Hematología
@DraPascual