

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO**



**ASOCIACION ENTRE FLIPI-2 Y LA
SUPERVIVENCIA LIBRE ENFERMEDAD EN
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA
FOLICULAR EN EL HOSPITAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS ENTRE LOS AÑOS 2010 –
2019**

**PRESENTADO POR EL BACHILLER
JOSÉ ANDHERSON ROJAS MEDINA**

**MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS
VIRTUAL PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**Jhony A. De La Cruz Vargas, Phd, MCR, MD
DIRECTOR DE TESIS**

**ASESOR
DR. BRADY BELTRAN GARATE, ONCOLOGO MEDICO**

LIMA, PERÚ 2021

AGRADECIMIENTOS

*A Dios, mis padres y toda mi familia.
A mi asesor el Dr. Brady Beltrán
y al Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas*

DEDICATORIA

*Dedicado a mis padres quienes siempre
me brindaron su apoyo incondicional
para lograr mis objetivos.*

RESUMEN

Introducción: El linfoma folicular (LF) es un tipo de neoplasia frecuente en el mundo, siendo el segundo tipo de linfoma no hodgkiniano (LNH) más frecuente diagnosticado¹

Objetivos: Determinar la asociación entre FLIPI-2 y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico linfoma folicular y tratados en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima durante los años 2010-2019.

Metodología: Estudio de tipo observacional, analítico, longitudinal, cohorte, retrospectivo. La población de estudio fue de 89 pacientes.

Resultados: Se analizó la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según el estadio de FLIPI-2 (figura 1) se ve que hubo una menor recaída en los pacientes que tenían FLIPI-2 bajo a diferencia de los que tenían FLIPI-2 medio y alto, este resultado no fue estadísticamente significativo al realizar la prueba de Log-Rank ($p = 0,098$). En el estudio bivariado se encontró asociación, siendo el tener LDH bajo el más significativamente relacionado con un valor p de 0,002 y un HR de 5,35 (1,87 – 15,29); seguido de una clasificación FLIPI-2 alto en comparación con el FLIPI-2 bajo, con un valor p de 0,044 y un HR de 3,15 (1,03 – 9,65). En el análisis multivariado y HR ajustado (HRa), en cuanto al LDH alto, los pacientes de esta categoría presentaron 7,97 veces el riesgo de recaída frente a los pacientes con LDH bajo. Por otro lado, tener un FLIPI alto implica tener 3,87 veces el riesgo de recaída en comparación con tener un FLIPI bajo ($p = 0,022$).

Conclusión: Una clasificación de FLIPI-2 alto está asociado a menos supervivencia libre de enfermedad, en comparación con un FLIPI-2 bajo.

Palabras clave: Flipi-2, LDH, Linfoma Folicular, supervivencia libre de enfermedad.

ABSTRACT

Introduction: Follicular lymphoma (FL) is a frequent type of neoplasm in the world, being the second most frequent type of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) diagnosed¹

Objectives: To determine the association between FLIPI-2 and disease-free survival in patients diagnosed with follicular lymphoma and treated at the Edgardo Rebagliati Martins Hospital in Lima during the years 2010-2019.

Methodology: Observational, analytical, longitudinal, cohort, retrospective study. The study population was 89 patients.

Results: The Kaplan-Meier survival estimate was analyzed for the relapse event according to the FLIPI-2 stage (figure 1), it is seen that there was a lower relapse in patients who had low FLIPI-2, as opposed to those who had low FLIPI-2. FLIPI-2 medium and high, this result was not statistically significant according to the Log-Rank test ($p = 0.098$). In the bivariate study, an association was found, being having low LDH the most significantly related to a p value of 0.002 and a HR of 5.35 (1.87 - 15.29); followed by a high FLIPI-2 rating compared to a low FLIPI-2, with a p -value of 0.044 and a HR of 3.15 (1.03 - 9.65). In the multivariate analysis and adjusted HR (HRa), regarding high LDH, patients in this category had 7.97 times the risk of relapse compared to patients with low LDH. On the other hand, having a high FLIPI implies having 3.87 times the risk of relapse compared to having a low FLIPI ($p = 0.022$).

Conclusion: A high FLIPI-2 classification is associated with lower disease-free survival, compared to a low FLIPI-2.

Key words: Flipi-2, LDH, Follicular Lymphoma, disease-free survival.

INDICE

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	9
1.1 Planteamiento del problema	9
1.2 Formulación del problema	10
1.3 Línea de investigación nacional y de la URP vinculada.....	10
1.4 Justificación de la investigación	11
1.5 Delimitación del problema: Línea de investigación	12
1.6 Objetivos de la investigación	12
1.7 Viabilidad.....	13
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	14
2.1 Antecedentes de la investigación	14
2.1.1 Antecedentes nacionales.....	14
2.1.2 Antecedentes internacionales.....	14
2.2 Bases teóricas.....	19
2.3 Definición de conceptos operacionales.....	22
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	23
3.1 Hipótesis de investigación	23

3.2 Variables principales de investigación	23
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	24
4.1 Tipo y diseño de investigación	24
4.2 Población y muestra	25
4.3 Operacionalización de variables	28
4.4 Técnicas E Instrumentos De Recolección De Datos	28
4.5 Recolección de datos.....	29
4.6 Técnica de procesamiento y análisis de datos	29
4.7 Aspectos éticos.....	29
CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	31
5.1 Resultados.....	31
5.2 Discusión de resultados.....	40
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	43
6.1 Conclusiones.....	43
6.2 Recomendaciones.....	43
BIBLIOGRAFÍA	44

INTRODUCCIÓN

El linfoma folicular (LF) es un tipo de neoplasia frecuente en el mundo, siendo el segundo tipo de linfoma no hodgkiniano (LNH) más frecuente diagnosticado¹. Se estima que cada año se hace diagnóstico de unos 2.7 nuevos casos de LF con 0.5 muertes por cada 100,000 habitantes en todo el mundo, con 0.5 muertes por cada 100,000 personas². Aunque ha habido mejoras significativas en la última década, el pronóstico del LF sigue siendo heterogéneo, al igual que sus opciones de tratamiento. Por lo tanto, los índices de pronóstico siguen siendo necesarios para ayudar al médico a elegir el mejor manejo para su paciente³.

Se han identificado factores pronósticos en pacientes con LF que incluyen edad, estadio, carga tumoral, compromiso de la médula ósea, síntomas sistémicos, estado funcional, lactato deshidrogenasa sérica (LDH), hemoglobina (Hb), velocidad de sedimentación globular (VSG) y β 2-microglobulina^{4,5}. Actualmente, FLIPI es una herramienta ampliamente aceptada para la evaluación de riesgos de LF. Sin embargo, el FLIPI-1 se construyó antes de la era de los anticuerpos monoclonales anti CD20 y la cohorte inicial no representa el curso actual de la enfermedad por esta razón se desarrolló un índice de pronóstico más preciso como el FLIPI-2 como un nuevo modelo para la definición pronóstica de pacientes con LF⁶.

El índice FLIPI-2 es una herramienta sencilla, su aplicación clínica podría contribuir a un mejor abordaje terapéutico a estos pacientes al evaluar los índices de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global⁷. A nivel nacional existe poca información acerca de la aplicación del FLIPI-2 por lo cual consideramos es de suma importancia colaborar con estudios clínicos que provean mayor información para la prevención, tratamiento y pronóstico de esta enfermedad además de dar valor al uso de herramientas prácticas.

Es importante tener más de una herramienta útil para evaluar pronóstico de supervivencia en estos pacientes e identificar si existe asociación entre FLIPI-1 con la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular en el hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010-2019.

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En 2018 se hizo el diagnóstico de más de 500,000 nuevos casos de linfoma no Hodgkin y se registraron aproximadamente 250,000 muertes en todo el mundo. El linfoma folicular es el segundo tipo de LNH más frecuente diagnosticado, con cerca del 20% de los casos. Se tiene referencia que cada año se diagnostican unos 2.7 nuevos casos de linfoma folicular con 0.5 muertes por cada 100,000 habitantes en todo el mundo, con 0.5 muertes por cada 100,000 personas.⁸

El diagnóstico de un LNH se necesita la demostración de linfocitos malignos en una biopsia de un ganglio o de un tejido extra linfático o médula ósea. El diagnóstico es necesariamente histopatológico, y requiere una biopsia quirúrgica adecuada de un ganglio periférico (o de la región más accesible), para poder evaluar la arquitectura general del ganglio y el tipo celular⁹. De no poder obtener un ganglio, deberá tomarse una buena muestra de tejido de un sitio extra linfático, aunque es lo menos recomendable.¹⁰

Existe variedad de prometedores agentes en desarrollo disponibles para el abordaje terapéutico del LF. Alguno de ellos comentado de forma previa como el inhibidor del proteosoma, bortezomib es ya una realidad incorporada al tratamiento terapéutico de esta enfermedad. Otros, como los agentes inmunomoduladores, los nuevos anticuerpos anti-CD20 ofatumumab o GA101, los inhibidores de mTOR everolimus y temsirolimus, y los inhibidores de acetilasas de histonas como vorinostat, aún se encuentran en fase de ensayos clínicos para evaluar su eficacia y seguridad en esta patología¹⁰.

Diversos estudios han demostrado que el pronóstico de los pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin son mucho más dependiente de la histopatología y es secundariamente afectado por los parámetros clínicos,

que incluyen la edad, la presencia de enfermedad extranodal, el estado de desempeño y la etapa (I/II versus III/IV).¹¹

Se conoce que la determinación del pronóstico para cada una de las variantes del linfoma no Hodgkin tiene relación con las múltiples diferencias en la biología de las células tumorales (por ejemplo: citogenética, inmunofenotipo, índice de proliferación y producción de citocinas) presentes en cada una de las variantes de enfermedad específicas. Por lo tanto, es probable que los indicadores de pronóstico en los linfomas no Hodgkin puedan tener tres formatos semiindependientes:

- a) Una puntuación pronóstica general con valor en todas las variantes del LNH, tal como el Índice Pronóstico Internacional (IPI).
- b) Posteriormente establecer una puntuación pronóstica específica de la enfermedad, con variables que expresan diferencias en la biología tumoral para cada una de las variantes del LNH, como el índice pronóstico internacional del linfoma folicular y el índice pronóstico del linfoma NK/T.
- c) Una puntuación pronóstica específica del tratamiento, con variables que evidencian las interacciones entre el paciente, el tumor y el tratamiento terapéutico administrado. Un ejemplo es el perfil de expresión génica, que divide a los pacientes con linfoma difuso de células grandes B en categorías que tienen mayor o menor probabilidades de responder al tratamiento con terapia basada en CHOP.¹¹

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Existe asociación entre el FLIPI-2 y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular en el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima?

1.3. LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA:

El presente trabajo se encuentra en conformidad con las Prioridades de Investigación del Instituto Nacional de Salud proyectadas para el año

2019 -2023, ubicando al cáncer como segunda prioridad nacional en investigación. Así mismo, dentro de las líneas de investigación de la Universidad Ricardo Palma, según acuerdo de Consejo Universitario N°0510-2021-virtual aprobó las líneas de investigación 2021-2025 en el área de conocimiento: Medicina, registrando al cáncer como segunda prioridad en investigación.

1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

El linfoma folicular es un tipo de neoplasia frecuente en el mundo, siendo el segundo tipo de LNH más frecuente diagnosticado¹, debido a ello es importante contar con estudios enfocados más a la supervivencia de pacientes diagnosticados con LF y así poder evaluar el pronóstico de supervivencia en estos pacientes. Si bien es cierto actualmente la supervivencia global de pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular ha mejorado en los últimos años. Es importante tener más de una herramienta útil para evaluar pronóstico de sobrevida en estos pacientes.

Actualmente se cuenta con índices de pronóstico internacional (FLIPI) específicamente para Linfoma Folicular. Se subdivide en FLIPI-1 y FLIPI-2. Este índice evalúa 5 parámetros establecidos, difiriendo uno del otro en 3 parámetros. Todos estos valores se encuentran de forma accesible dentro de la historia clínica.

En este estudio se analizará el FLIPI-2 como factor de supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular. Tomando como referencia estudios internacionales donde se evalúa de forma similar la sobrevida de estos pacientes. No se encuentra referencia de estudios nacionales, así como tampoco en Latinoamérica, lo cual es de gran ayuda para tomarlo como referencia en nuestro medio.

Una vez concluido con el estudio, se procederá a publicar los resultados de manera que pueda incentivar a que se realicen otros estudios similares para tener más referencia de la supervivencia en pacientes diagnosticados con esta patología en nuestro medio.

1.5. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA:

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular que fueron diagnosticados y tratados con el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima.

1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

1.6.1. General:

Evaluar la asociación entre el FLIPI-2 y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con linfoma folicular y tratados en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima.

1.6.2. Específicos:

- Determinar la asociación entre el subgrupo de riesgo alto de FLIPI-2 y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular.
- Determinar la asociación entre la edad y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular
- Determinar la asociación entre la escala ECOG y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular
- Determinar la asociación entre el biomarcador Ki 67% y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular.
- Determinar la asociación entre el valor de la deshidrogenasa láctica la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular.

1.7 VIABILIDAD

Se accederá a una base de datos secundaria recolectada del archivo de historias clínicas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins; debido a ellos se espera que el Comité de ética de INICIB lo apruebe.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN:

2.1.1. Antecedentes nacionales:

No existen estudios nacionales acerca de la asociación entre el índice pronóstico internacional para FLPI-2 y la supervivencia de libre enfermedad en pacientes con el diagnóstico de linfoma folicular.

2.1.2 Antecedentes internacionales:

The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. Alemania. 2006. Buske et. al¹², evaluó el valor predictivo del FLIPI para el resultado del tratamiento en 362 pacientes con Linfoma Folicular en estadio avanzado tratados de primera línea con rituximab / CHOP en un ensayo prospectivo del Grupo de Estudio Alemán de Linfomas de Bajo Grado. Según la FLIPI, el 14% de los pacientes fueron clasificados como de bajo riesgo, el 41% como de riesgo intermedio y el 45% como de alto riesgo. Con un tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TTF) de 2 años del 67%, los pacientes de alto riesgo tuvieron un TTF significativamente más corto en comparación con los pacientes de riesgo bajo o intermedio (TTF a 2 años del 92% y 90%, respectivamente; P <0,001).

Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A New Prognostic Index for Follicular Lymphoma Developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. Italia. 2009. Federico et. al¹³ el objetivo principal del estudio fue comprobar si una recopilación prospectiva de datos podría permitir el desarrollo de un índice pronóstico más certero para linfoma folicular. Del total de 1093

pacientes recientemente diagnosticados con linfoma folicular. Entraron en el estudio 832 pacientes por tener datos completos para los 5 parámetros que evalúa el score FLIPI-2. La β 2-microglobulina por encima del límite superior de la normalidad, el diámetro más largo del ganglio afectado más grande de más de 6 cm, la afectación de la médula ósea, el nivel de hemoglobina inferior a 12 g / dl y la edad mayor de 60 años fueron factores predictivos independientes de SLP. Como conclusión, el FLIPI-2 para linfoma folicular es un índice de pronóstico simple basado en datos clínicos accesibles y puede representar una nueva herramienta prometedora para identificar pacientes con linfoma folicular con diferente riesgo.

The FLIPI2 SCORE Predicts PROGRESSION-FREE SURVIVAL (PFS) and OVERALL SURVIVAL (OS) IN AN INDEPENDENT SERIES of Follicular LYMPHOMA: A Single Institution EXPERIENCE 2010.

*Maria Jose Terol et. al*¹⁴ es un estudio retrospectivo donde se tuvo como objetivo confirmar la utilidad del score internacional FLIPI-2 como pronóstico de supervivencia. Se evaluó 120 individuos con diagnóstico de Linfoma Folicular y se evaluó los 5 parámetros del score FLIPI-2. Las variables incluidas fueron: beta2microglobulina mayor que el valor normal superior, diámetro mayor del ganglio mayor afectado mayor de 6 cm, infiltración de médula ósea, nivel de hemoglobina menor de 120 g / L y edad mayor de 60 años (un punto si está presente). Se identificaron tres grupos de riesgo: bajo riesgo (0 puntos), riesgo intermedio (1-2) y alto riesgo (3 o más). La supervivencia se midió desde la fecha de progresión o muerte por cualquier causa. Se obtuvo una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 82% para los de bajo riesgo, 54% para el intermedio y 43% para los grupos de alto riesgo, $p = 0,017$. En conclusión, la puntuación FLIPI-2 es un índice pronóstico útil con pacientes diagnosticados con linfoma folicular.

Prognostic value of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index score in marginal zone lymphoma. An analysis of clinical presentation and outcome in 144 patients. Alemania. 2012.

*Heilgeist et. al*¹⁵ se estudió un total de 144 pacientes que fueron diagnosticados con linfoma de zona marginal. La tasa de supervivencia libre de progresión a 5 años fue del 82% en el grupo de linfoma de zona marginal, del 88% en el grupo de MZL extraganglionar y del 74% en el grupo de MZL esplénico y no hubo diferencias entre los 3 grupos ($p = 0,60$). La tasa de supervivencia global a 5 años fue excelente en los 3 grupos de MZL (MZL ganglionar, 89%; MZL extraganglionar, 92%; MZL esplénica, 82%; $P = 0,46$). Se concluyó que la puntuación FLIPI-2 tuvo un fuerte valor pronóstico en pacientes con MZL. Los pacientes que tienen puntuaciones FLIPI-2 de riesgo bajo o riesgo intermedio tienen un pronóstico excelente, mientras que los pacientes con puntuaciones FLIPI-2 de riesgo bajo son candidatos para enfoques de tratamiento novedosos.

Prognostic Significance of Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2 (FLIPI2) in Follicular Lymphoma Patients Treated with Rituximab Maintenance. 2017 Peng-Peng Xu et. A¹⁶*l.*

es un estudio retrospectivo donde el objetivo principal fue investigar la importancia del índice de pronóstico internacional 2 para linfoma folicular (FLIPI-2) en pacientes diagnosticados con esta enfermedad y tratados con mantenimiento de rituximab. De un total de 122 pacientes, 56 de ellos recibieron mantenimiento con rituximab cada 2 meses durante una media de 8 veces y 66 de ellos se mantuvieron con su tratamiento inicial de rituximab más ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona sin tratamiento adicional. Se concluyó que el FLIPI-2 representa una significación pronóstica sólida en ambos grupos de pacientes.

Follicular lymphoma in early stages: high risk of relapse and usefulness of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index to predict the outcome of patients. España. 2005. Plancarte et.

*A*¹⁷ en este estudio se plantea la idea de pacientes con linfoma folicular

en estado avanzado eran considerados incurable a pesar del tratamiento estándar ya recibido, a diferencia de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular localizado que son considerados erradicables. El objetivo fue analizar las características clínicas de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en estadios iniciales y hacerle un seguimiento a largo plazo. De un total de 40 pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en estadio Ann Arbor 1 y 2, se analizaron las principales características biológicas y clínicas en el momento del diagnóstico, incluido el FLIPI-2, así como también el tratamiento y la respuesta fueron evaluados y analizados para el pronóstico. Se evidencio que la mayoría de pacientes con linfoma folicular localizado logro una respuesta completa al tratamiento, pero también el riesgo de recaída es alto. También se confirmó que el FLIPI-2 es un pronóstico de valor para este tipo de pacientes, ya que fue la única variable que predijo la supervivencia global (SG).

Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgking lymphoma. Alemania-Francia. 2015. P.J. Bröckelmann et. Al¹⁸

identifican 656 pacientes tratados por Linfoma Hodgking recidivante, refractario entre 1993 y 2013 con una mediana de seguimiento de 60 meses después de ASCT, la mayoría de factores de riesgo tuvieron un impacto significativo en la supervivencia libre de progresión (SLP) con cociente de riesgo (HR) que oscilaron entre 1.39 y 2.22. El análisis multivariado identifico enfermedad en estadio IV, tiempo de recaída <4 meses, estado funcional ECOG 1 o mas, volumen >4 y respuesta inadecuada de quimioterapia de rescate como factores de riesgo significativos.

Serum LDH concentration in Non-Hodking's Lymphomas. 1984.

Fasola G. et. Al.¹⁹ Se estudiaron 74 pacientes al diagnóstico y 20 de ellos (27%) tenían un nivel de LDH superior a 250 U / l. Los niveles altos de LDH fueron más frecuentes en los casos de linfoma maligno histiocítico verdadero, de grado alto y de grado intermedio (4 de 7, 7 de

14 y 7 de 20, respectivamente) que en los casos de linfoma de grado bajo (2 de 33). Se encontró una estrecha relación de LDH con varias características de la enfermedad relacionadas con el pronóstico, incluidos síntomas generales, enfermedad voluminosa, gran tumor mediastínico, gran hepatoesplenomegalia, afectación de la médula ósea y síndrome leucémico

Prognostic significance of Ki-67 nuclear proliferative antigen, bcl-2 protein, and p53 expression in follicular and diffuse large B-cell lymphoma. España. 2001. Marta Llanos. Et. Al.²⁰ se analizaron 104 pacientes con linfoma no Hodgkin, linfoma foliular o difuso de celuas B grandes, con el fin de evaluar la correlacion entre las características clinicas y los parametros inmunohistoquimicos. La inmunotincion se realizo mediante anticuerpos monoclonales contra la expresion de Ki-67, bcl-2 y p53, 49. Se encontro que la supervivencia global de los pacientes no mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto a la expresión tumoral de Ki-67, bcl-2 y p53. Los factores pronósticos de supervivencia global en el análisis multivariado fueron la edad ($p = 0,02$) y la LDH ($p= 0,003$). El tiempo hasta la progresión fue peor entre el linfoma foliular con una expresión de p53 alta que con una expresión de p53 leve / moderada ($p = 0,009$).

Ki-67 expression of immunohistochemistry using computerized image analysis is a useful prognostic marker in follicular lymphomas. Japon. 2018. Yukiko Kawaguchi. Et. Al.²¹ Se analizaron 82 pacientes recién diagnosticados con linfoma foliular, se estudio la relación entre la expresión de Ki-67 en IHC y el efecto del tratamiento y el pronóstico utilizando un software de análisis de imágenes. Todos los pacientes fueron tratados con regímenes que contenían rituximab. La expresión mediana de Ki-67 fue del 17,0%. Una alta expresión de Ki-67 tendió a asociarse con una supervivencia general corta ($P= 0,058$). Además, la expresión de Ki-67 fue significativamente menor en pacientes con FL grado 1-2 que en aquellos con FL grado 3a. Este estudio sugiere que el análisis de imágenes proporciona un método

preciso, reproducible y fácil de medir la expresión de Ki-67 en IHC en FL, y es posiblemente un marcador útil para la selección de tratamientos o la predicción del pronóstico en FL.

Cut-off value of Ki-67 labeling index in the pathologic grading of follicular lymphoma. China. 2018. *Zhonghua Bing li xue za chi*.²² Se concluyó que el Ki-67 LI por debajo de un valor de corte del 35% es un indicador confiable de FL de grado bajo. Ki-67 por encima del 40% es consistente con FL de grado alto. Estos valores de corte de Ki-67 pueden servir como un indicador auxiliar importante en la calificación de linfoma folicular.

2.2. BASES TEÓRICAS:

2.2.1. Linfoma:

Los linfomas son neoplasias del sistema linfoide que pertenecen a un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas caracterizadas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos, tienen su origen en los sistemas mononuclear fagocítico y linfático. Los linfomas de Hodgkin provienen de una proliferación, localizada o diseminada, de células tumorales que tiene origen en el sistema linforreticular y que afecta principalmente a los ganglios linfáticos y la médula ósea. Los linfomas no-Hodgkin (LNH) abarcan a todos los linfomas que no se encuentran dentro de la definición de linfoma de Hodgkin; por lo cual, son neoplasias linfoides que pueden presentar fenotipo de linfocitos B o T/NK²³.

2.2.2. Linfoma folicular:

El linfoma folicular es un subtipo bien definido de LNH que se desarrolla a partir de las células B del centro germinal en los ganglios linfáticos y que tiene un patrón de crecimiento folicular. El linfoma folicular es una neoplasia de crecimiento lento con un bajo grado de agresividad.⁸ Es un

linfoma con baja actividad mitótica en la cual la ventaja proliferativa radica en la sobreexpresión de la proteína Bcl-2 (antiapoptótica), esto debido a la translocación t(14;18)(q32;q21), detectada en 70- 90% de casos. Provocando que durante el proceso de maduración la célula sea incapaz de entrar en apoptosis, haciéndolo que sea más predispuesta a acumular alteraciones cromosómicas. Sin embargo, la t(14;18) se ha comprobado también en la sangre de adultos sanos, la mayoría de los cuales no desarrollarán la enfermedad, lo cual sugiere que se trata de un evento primario, insuficiente por sí mismo para generar el linfoma y que como mínimo son necesarios 17 eventos oncogénicos secundarios para desarrollar el cuadro clínico²⁴.

2.2.3. Índice internacional de pronóstico del Linfoma folicular (FLIPI-2):

Es un sistema de puntuación que se utiliza para predecir a los pacientes con linfoma folicular que pueden tener un mayor riesgo de recidiva de la enfermedad. Este índice ayuda a determinar la atención adecuada para pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que han recibido tratamiento. Se obtiene un punto por cada uno de los factores de riesgo significativos en el pronóstico de la supervivencia global.¹⁰

En el año 2009, con información de pacientes con reciente diagnóstico de LF y tratados con esquemas que incluían Rituximab en su diseño, el grupo International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project, hace público el FLIPI-2. En este caso, se le otorga 1 punto por cada uno de los siguientes criterios²⁵:

- $\beta 2$ -microglobulina > valor límite máximo de la normalidad
- Afectación ganglionar > 6 cm. de diámetro máximo.
- Afectación de Médula Ósea.
- Hemoglobina < 12 g/dl.
- Edad > 60 años.

Grupos de riesgo:

- Bajo: 0-1 punto

- Intermedio: 2 puntos
- Alto: 3, 4 o 5 puntos

2.2.4. Escala ECOG:

La escala de ECOG se basa en 6 niveles de funcionalidad que van desde el funcionamiento normal (ECOG = 0) hasta la muerte (ECOG = 5). Utiliza esencialmente 2 elementos para categorizar a los pacientes: capacidad de deambular y necesidad de cuidados. La escala ECOG tiene menos número de niveles y es más accesible de utilizar. Además, esta escala es la que con mayor frecuencia se utiliza como criterio de evaluación de la funcionalidad en los estudios clínicos de nuevas quimioterapias. Un puntaje de 2 o menos (y frecuentemente puntaje 1 o menor) es uno de los criterios de inclusión utilizados²⁶.

Grados:

- 0: Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción
- 1: Limitado en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de oficina
- 2: Capaz de caminar y de autocuidado, pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto.
- 3: Capaz de autocuidado limitado, se mantiene confinado a una cama o en silla más de 50% de las horas que está despierto
- 4: Totalmente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado a una cama o silla
- 5: Muerte

2.2.5. Ki 67%:

Es un biomarcador que es conveniente realizar. Indica proliferación tumoral y reconoce un antígeno nuclear expresado en el ciclo celular, no en la fase G0. Mide el índice proliferativo o agresividad de la neoplasia. Apoya el diagnóstico de los linfomas agresivos y muy agresivos. Para su determinación se utiliza la técnica inmunohistoquímica convencional. Un porcentaje de células malignas expresan el marcador.²⁷

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES:

- **FLIPI:** Índice pronóstico internacional para Linfoma Folicular, el cual evalúa 5 principales factores de riesgo asignándole 1 punto por cada factor de riesgo presente y estos se encuentran en estrecha relación con la recidiva de la enfermedad que pueda sufrir el paciente.
- **Supervivencia de libre enfermedad:** Es el tiempo de vida en meses desde la fecha del diagnóstico hasta la primera recaída del paciente.
- **Edad:** Tiempo de vida de una persona en años.
- **ECOG:** Escala que evalúa la funcionabilidad y calidad de vida del paciente con cáncer.
- **Deshidrogenasa Láctica (LDH):** Enzima que nos indica la carga tumoral.
- **Ki 67%:** Manera de medir que tan rápido crecen y se dividen las células cancerosas.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN:

3.1.1. General:

Hipótesis nula (H_0): No existe asociación entre FLIPI-2 y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Hipótesis alterna: (H_1): Existe asociación entre FLIPI-2 y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

3.1.2. Específicas:

- En el subgrupo de riesgo alto de FLIPI-2 afecta más prevalentemente la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular.
- En los mayores de 60 años se afecta más prevalentemente la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.
- La escala ECOG está asociada a la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular
- El Ki 67% está asociado a la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular.
- Valores aumentados de DHL están asociados a menor supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular.

3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN:

- Índice pronóstico internacional para Linfoma Folicular (FLIPI-2)
Definición: evalúa 5 principales factores de riesgo asignándole 1 punto por cada factor de riesgo presente.

Naturaleza: cuantitativa

Escala: ordinal

Indicador: escala FLIPI-2

Categoría: bajo, medio y alto

Valores de categoría: 0-1, 2, >3

Fuente: ficha de recolección

- Supervivencia libre de enfermedad

Definición: tiempo de vida en meses desde la fecha del diagnóstico hasta la primera recaída del paciente.

Naturaleza: cuantitativa

Escala: de razón

Indicador: meses

Valores de categoría: Si, NO

Fuente: ficha de recolección

- Edad

Definición: Tiempo de vida de una persona

Naturaleza: cuantitativa

Escala: ordinal

Indicador: años

Valores de categoría: > 60 años, <60 años

Fuente: ficha de recolección

- Deshidrogenasa láctica (DHL)

Definición: Enzima que nos indica la carga tumoral

Naturaleza: cuantitativa

Escala: ordinal

Indicador: UI/L

Categorías: normal, intermedio, alto

Valores de categorías: <150, 150-250, >250

Fuente: ficha de recolección

- Escala ECOG
Definición: Escala que evalúa funcionalidad del paciente con cáncer
Naturaleza: cualitativa
Escala: ordinal
Indicador: escala ECOG
Categorías: 0,1,2,3,4
Fuente: ficha de recolección
- Ki 67%
Definición: Manera de medir que tan rápido crecen y se dividen las células cancerosas.
Naturaleza: cualitativa
Escala: ordinal
Indicador: %
Categorías: bajo y alto
Valores de categoría: <15%, ≥15%
Fuente: ficha de recolección

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio de tipo observacional, analítico, longitudinal, cohorte, retrospectivo.

- El diseño fue observacional porque se pretendió observar y registrar variables sin mediar ninguna intervención.
- Analítico, porque pretende asociar la variable independiente, FLIPI-2 y la supervivencia libre de enfermedad que es la variable dependiente de los pacientes con LF diagnosticados en el

Servicio de Oncología médica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

- Longitudinal, porque estudia y evalúa a las mismas personas durante un periodo prolongado de tiempo, se define como la examinación de cambios ocurridos en el tiempo de una misma muestra.
- Según su temporalidad fue cohorte, porque las variables fueron estudiadas con seguimiento en el tiempo
- Según la cronología del estudio, fue retrospectivo, ya que se realizó en un solo corte y el diseño es posterior a los hechos a estudiar, respectivamente.

Esta tesis fue realizada en el V Curso de Taller de Titulación por Tesis, según metodología publicada²⁸.

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA:

4.2.1. Población:

La población del estudio correspondió a todos los pacientes con diagnóstico de Linfoma Folicular del Servicio de Oncología Médica diagnosticados y tratados en el hospital Edgardo Rebagliati Martins. La mayoría de dicha población usó Rituximab como tratamiento de primera línea, así como también la mayoría de pacientes usó quimioterapia con CHOP en asociación con Rituximab.

Dicho tratamiento se agrupo de la siguiente manera:

	Frecuencia
Rituximab de primera línea (n=88)	
No	5
Si	83
Quimioterapia en asociación con primera línea (n=85)	
CHOP	75
CVP	8
Otro	2
Número de ciclos (n=85)	
1	1
2	3
3	5
4	7
5	2
6	67

4.2.2. Criterios de inclusión:

- Diagnóstico histopatológico del Linfoma Folicular
- Pacientes mayores de 18 años
- Historia clínica con información clínica completa y seguimiento
- Haber recibido tratamiento quimioterapéutico
- Haber iniciado el tratamiento en el hospital

4.2.3. Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune.
- Pacientes con diagnóstico de infección activa de la hepatitis B.
- Pacientes con diagnóstico de infección activa de la hepatitis C.
- Pacientes con diagnóstico de VIH.

4.2.4. Tamaño muestra:

No se requirió de muestreo debido a que se contó con toda la población de estudio. Así pues, con el programa estadístico Epidat 4.2 se calculó la potencia estadística de la población de estudio (89) para un análisis de supervivencia en tres grupos (FLIPI-2 bajo, intermedio y alto), considerando una proporción de recaídas hallado en este estudio (16,6; 21,2 y 47,1%, respectivamente) y una proporción de pérdidas del 9,1% (coincidente con el presente estudio); resultando en 66,6%.

Tamaños de muestra. Supervivencia:

Datos:

Número de grupos: 3
Proporción de pérdidas: 9,100%
Nivel de confianza: 95,0%

Probabilidad de supervivencia:

Grupo 1: 16,600%
Grupo 2: 21,200%
Grupo 3: 47,100%

Resultados:

Potencia (%)	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
66,5	29	29	29	87
66,6	30	30	30	90

4.2.5. Selección de la muestra:

Probabilístico, de forma aleatoria simple.

4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

	Nombre de Variable	Tipo	Naturaleza	Escala	Indicador	Medición
1	Índice pronóstico internacional para Linfoma Folicular (FLIPI-2)	Independiente	Cuantitativa	Ordinal	Escala FLIPI-2	Historia Clínica
2	Supervivencia libre de enfermedad	Dependiente	Cuantitativa	De razón	Meses	Historia Clínica
3	Edad	Interviniente	Cuantitativa	Ordinal	Años	Historia Clínica
4	Escala ECOG	Interviniente	Cuantitativa	Ordinal	Escala ECOG	Historia Clínica
6	Deshidrogenasa Láctica (LDH)	Interviniente	Cuantitativa	Ordinal	UI/L	Historia Clínica
7	Ki 67%	Interviniente	Cuantitativa	Ordinal	%	Historia Clínica

4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica de recolección de datos fue mediante la revisión y el filtrado en una ficha de recolección de una base de datos proporcionada por el Dr. Brady Beltrán.

4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se presentó el presente protocolo de investigación al comité de ética de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma para su aprobación.

Se tuvo acceso a la base de datos de los pacientes que ingresaron al servicio de oncología del hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019. Se filtraron a todos los pacientes con el diagnóstico de Linfoma folicular la cuales fueron --- pacientes incluidos en la recolección de datos del resto del registro se excluyeron a los pacientes que además tenían otro diagnóstico (enfermedad autoinmune, infección por VHB, infección por VHC e infección por VIH) quedando 88 pacientes del resto del registro.

Una vez obtenido los datos de importancia para el estudio fueron ingresados a una matriz de datos de Microsoft Excel.

4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS:

Se elaboró una base de datos en el programa STATA versión 14 con los datos obtenidos, para el análisis de las variables cualitativas se determinaron frecuencias absolutas y relativas (%) y para las variables cuantitativas se determinaron medidas de tendencia central (promedio) y medidas de dispersión (desviación estándar). Para el análisis se utilizó el análisis de supervivencia de Kaplan Meier, es un estimador no paramétrico de la función de supervivencia libre de enfermedad que involucra a las variables: sub grupos FLIPI-2, edad, DHL, Ki67% y escala ECOG; usando también el análisis de regresión de Cox que es un modelo predictivo para datos de tiempo de espera hasta el evento.

4.7. ASPECTOS ÉTICOS:

El presente estudio no trabajó directamente a los pacientes ni realizó ningún tipo de procedimiento, por lo que no constituyó ningún riesgo para los participantes. Los datos manejados fueron trabajados únicamente por los

autores, codificando cualquier información que permita la identificación de los pacientes. El proyecto de investigación fue revisado por el Comité de Ética en investigación de la Universidad Ricardo Palma y fue autorizada su ejecución.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS:

Se analizó la información de 88 pacientes; de estas, el total de pacientes de sexo masculino fueron 43 (48,9%) y el total de pacientes de sexo femenino fueron 45 (51,1%). En cuanto al FLIPI-2, 30 pacientes (37,5%) tenían riesgo bajo, 33 pacientes (41,2%) tenían riesgo intermedio y 17 pacientes (21,3%) tenían riesgo alto puntaje. Las características generales de la población se pueden observar en la Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019.

	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Masculino	43	48,9%
Femenino	45	51,1%
Edad (años)*	58,3	±14,8
ECOG		
Grado 1	81	92,1%
Grado 2	6	6,8%
Grado 3	1	1,1%
Ki67		
Bajo	56	70,9%
Alto	23	29,1%
Ki67**	77	(10 – 20)
LDH		
Bajo	45	37,5%
Intermedio	33	41,3%
Alto	17	21,2%
FLIPI-2		
Bajo	30	37,5%
Medio	33	41,2%
Alto	17	21,3%

*Media y desviación estándar

**Mediana y rango intercuartilico

Se analizó la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según el estadio de FLIPI-2 (figura 1) se ve que hubo una menor recaída en los pacientes que tenían FLIPI-2 bajo a diferencia de los que tenían FLIPI-2 medio y alto, este resultado no fue estadísticamente significativo según la prueba de Log-Rank ($p = 0,098$).

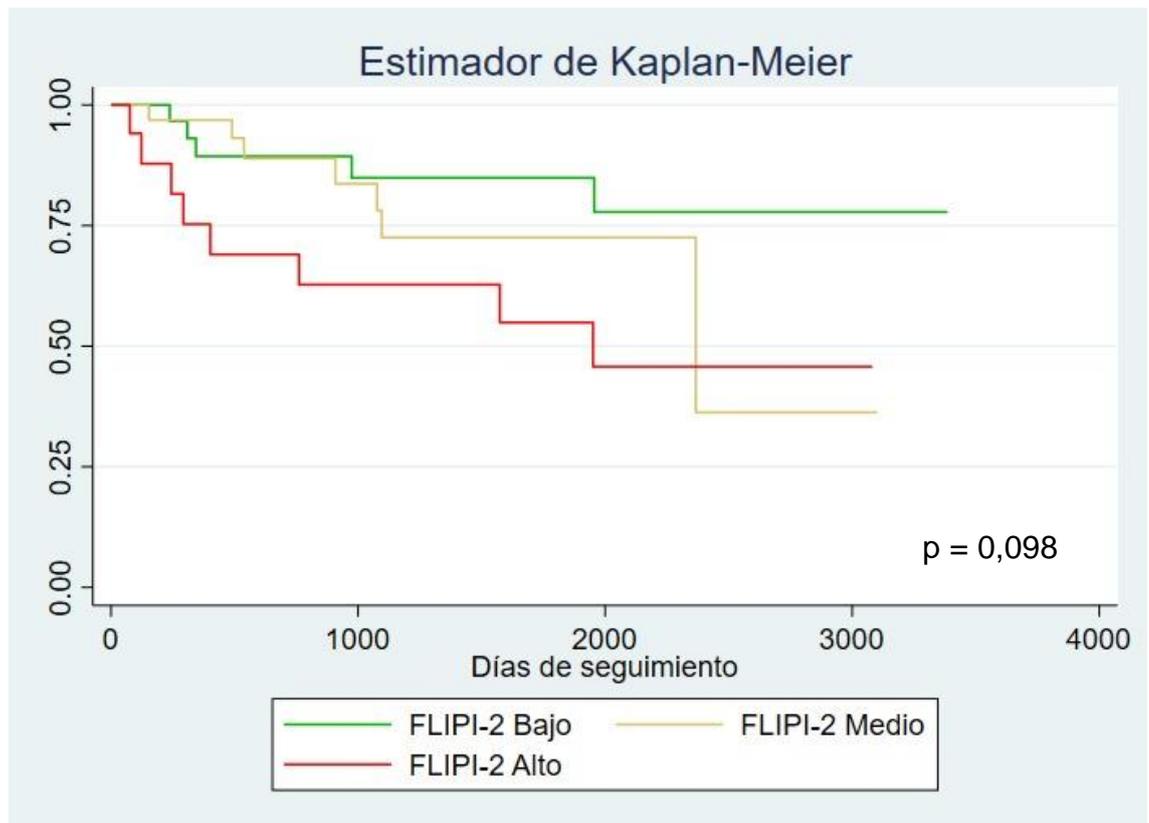


Figura 1. Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según el grado de FLIPI-2 de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019

Se analizó la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según la edad (figura 2) se ve que hubo una menor recaída en los pacientes que tenían menos de 60 años a diferencia de los que tenían más de 60 años, este resultado no fue estadísticamente significativo según la prueba de Log-Rank ($p = 0,347$).

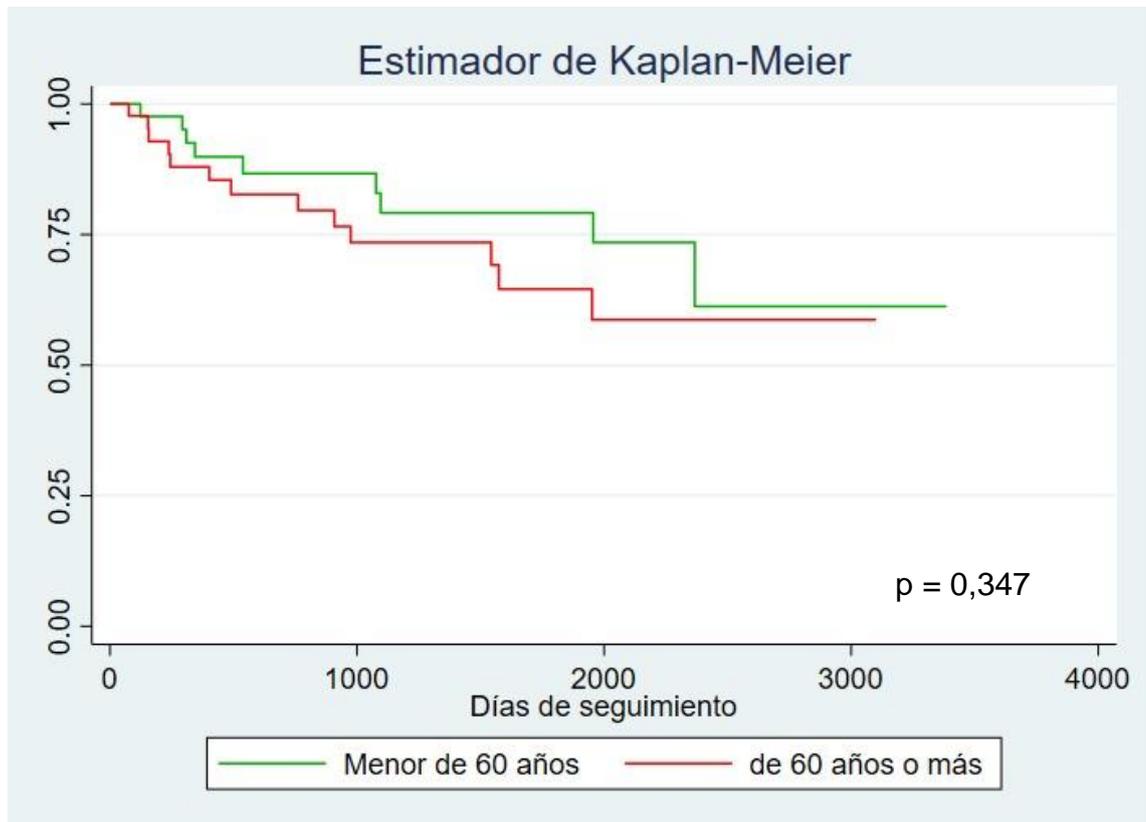


Figura 2. Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según la edad de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019

Para el análisis de la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según el ECOG (figura 3) se ve que hubo menor recaída en los pacientes con ECOG 1 a diferencia de los pacientes con ECOG 2 y 3, este resultado fue estadísticamente significativo según la prueba de Log-Rank ($p = 0,054$).

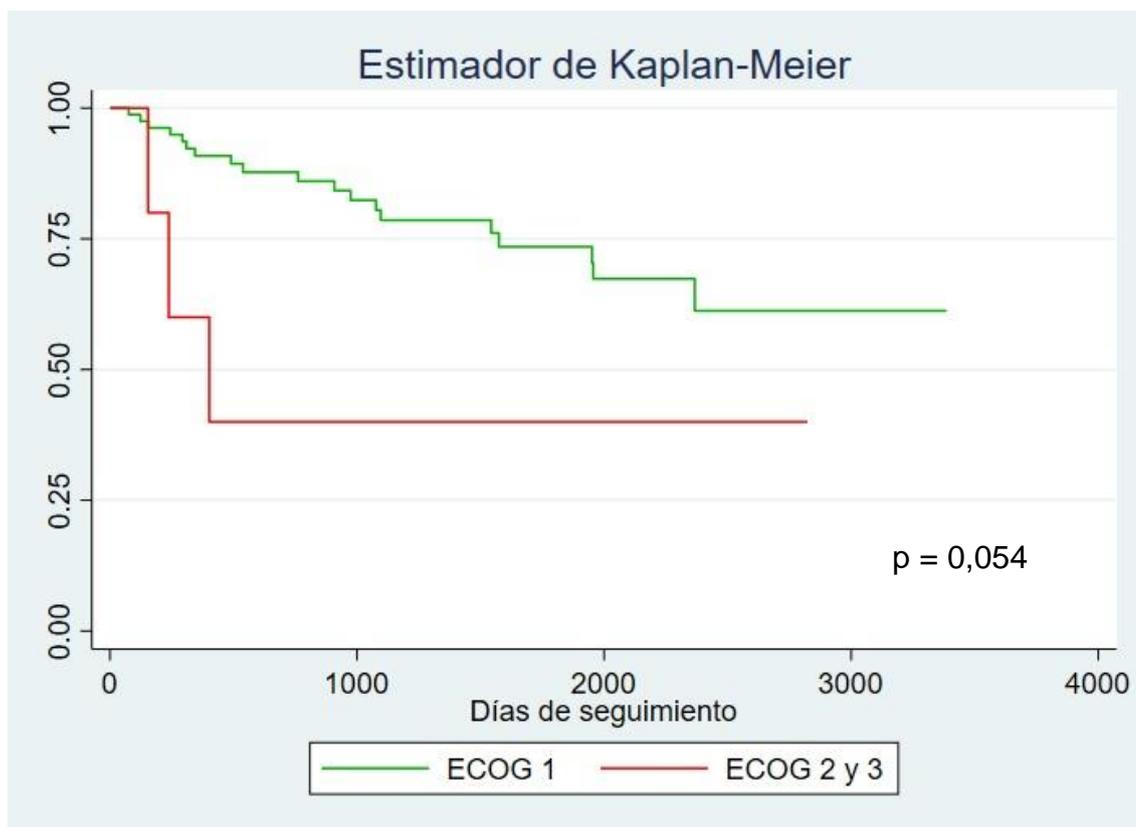


Figura 3. Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según el ECOG de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019.

En el análisis de la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según el Ki67 (figura 4) se ve que quienes tuvieron menor recaída fueron los pacientes que obtuvieron un Ki67 alto en contraste con quienes obtuvieron un puntaje de Ki67 bajo, siendo estadísticamente significativo según la prueba de Log-Rank ($p = 0,020$).

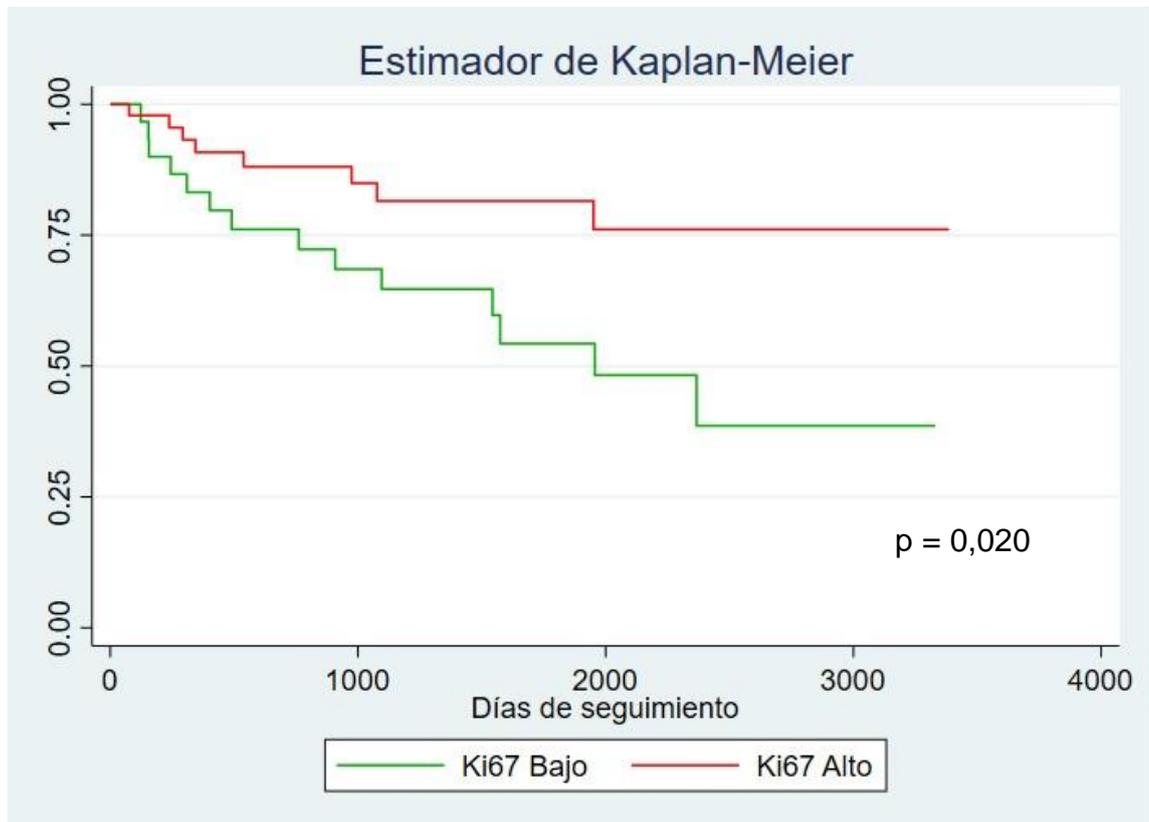


Figura 4. Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier según el Ki67 de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019.

Se analizó la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según el valor de DHL (figura 5) se ve que hubo menor recaída en los pacientes que tenían LDH intermedio y bajo frente a los que tenían valores de LDH alto, es fue estadísticamente significativo según la prueba de Log-Rank ($p = 0,003$).

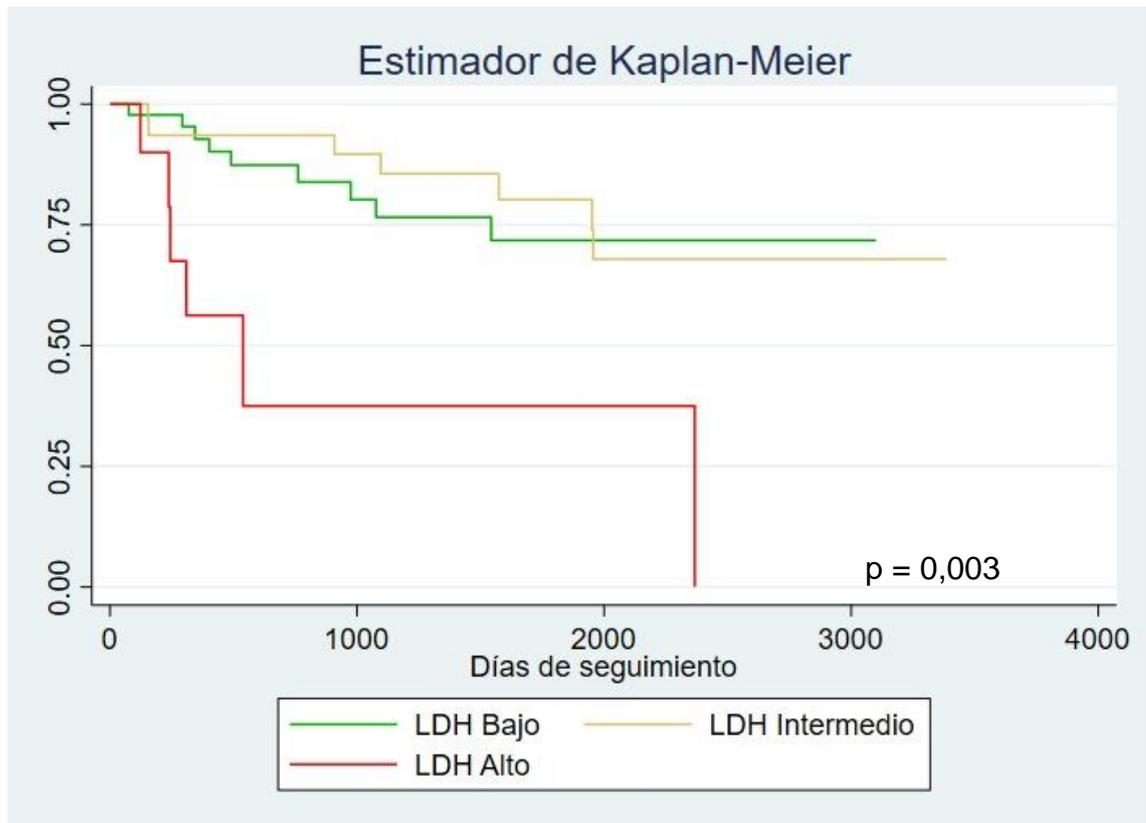


Figura 5. Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según el valor de LDH de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019.

En la Tabla 2 se puede encontrar la proporción de recaídas de acuerdo a cada variable, siendo el tener LDH bajo el más significativamente relacionado con un valor p de 0,002 y un HR de 5,35 (1,87 – 15,29); seguido de una clasificación FLIPI-2 alto en comparación con el FLIPI-2 bajo, con un valor p de 0,044 y un HR de 3,15 (1,03 – 9,65).

Tabla 2. Análisis bivariado y HR de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019.

	RECAÍDA		Total	HR (IC 95 %)	Valor de p
	SI	NO			
Edad					
Menor de 60	9 (20,93%)	34 (79,07%)	43	Ref	Ref
Mayor de 60 años	13 (28,89%)	32 (71,11%)	45	1,50 (0,64 – 3,51)	0,350
ECOG (n=88)					
ECOG 1	19 (23,5%)	62 (76,5%)	81	Ref.	Ref.
ECOG 2 y 3	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7	3,13 (0,92 – 10,63)	0,067
Ki67 (n=79)					
Bajo	14 (46,67%)	16 (53,33%)	30	Ref.	Ref.
Alto	8 (17,02%)	39 (82,98%)	47	0,37 (0,16 – 0,89)	0,026
LDH (n=78)					
Bajo	9 (20%)	36 (80%)	45	Ref.	Ref.
Intermedio	7 (21,2%)	26 (78,8%)	33	0,86 (0,32 – 2,31)	0,761
Alto	6 (60%)	4 (40%)	10	5,35 (1,87 – 15,29)	0,002

FLIPI-2 (n=80)					
Bajo	5 (16,7%)	25 (83,3%)	30	Ref.	Ref.
Intermedio	7 (21,2%)	26 (78,8%)	33	1,62 (0,50 – 5,09)	0,425
Alto	8 (47,1%)	9 (52,9%)	17	3,15 (1,03 – 9,65)	0,044

*Mediana y rango intercuartil

En la Tabla 3 se presenta el análisis multivariado y HR ajustado (HRa), en cuanto al LDH alto, los pacientes de esta categoría presentaron 7,97 veces el riesgo de recaída frente a los pacientes con LDH bajo. Por otro lado, tener un FLIPI alto implica tener 3,87 veces el riesgo de recaída en comparación con tener un FLIPI bajo ($p = 0,022$).

Tabla 3. Análisis multivariado y HRa de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019

	HRa (IC 95%)	Valor de p
LDH		
Bajo	Ref.	Ref.
Intermedio	0,85 (0,28 – 2,50)	0,763
Alto	5,73 (1,70 – 19,29)	0,005
FLIPI-2		
Bajo	Ref.	Ref.
Intermedio	1,36 (0,40 – 4,56)	0,621
Alto	3,42 (1,08 – 10,81)	0,037
Ki67		
Bajo	Ref.	Ref.
Alto	0,54 (0,21 – 1,37)	0,196

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El linfoma folicular es un cáncer de células B que explica alrededor una mitad de todos los linfomas no-Hodgkin que afecta generalmente a adultos y siendo más común entre mujeres que entre hombres¹⁶. A lo largo de los años, se ha demostrado que muchos factores pronósticos predicen una escasa supervivencia en los pacientes con linfoma folicular, los cuales incluyen: edad avanzada, afectación de sitios extraganglionares, alta carga tumoral, afectación de la médula ósea, enfermedad voluminosa, síntomas B, niveles altos de LDH, entre otros²⁹.

Siendo el linfoma folicular el segundo subtipo más frecuente de los LNH; no existe una guía de manejo que evite las recaídas en el tratamiento¹¹. Sin embargo, diversos ensayos clínicos se ha demostrado que la combinación de terapias farmacológicas han demostrado una buena respuesta³⁰; pero una de sus deficiencias es que son costosos, por lo cual es imprescindible establecer grupos de candidatos que puedan o no presentar recaídas e identificar los factores podrían predecir su aparición. Por lo tanto, el presente estudio tuvo como objetivo principal, analizar las posibles variables clínicas y laboratoriales (edad, sexo, nivel de LDH, puntaje de Ki67, puntaje de ECOG y FLIPI-2) que podrían predecir la supervivencia y riesgo de recaída de estos pacientes.

En nuestro estudio se encontró que el FLIPI-2 es un factor de riesgo asociado a recaídas, específicamente un puntaje de FLIPI-2 alto en comparación con un puntaje de FLIPI-2 bajo e intermedio. Este se relaciona con el estudio de Plancarte et al¹⁷ quien evaluó 48 pacientes con diagnóstico de linfoma folicular y analizó el valor predictivo de FLIPI-2, donde se obtuvo que mientras mayor valor de FLIPI-2 es menor la tasa de supervivencia libre de recaída, así pues, se encontró una supervivencia libre de recaídas a diez años de 46% con un valor de $p = 0.01$ y un $RR = 8,5$ además el FLIPI-2 predijo la supervivencia global a los 10 años siendo del 79%. Otro resultado similar lo encontró Federico et al³¹ quien realizó un estudio retrospectivo con un total de 987 pacientes con linfoma folicular y se encontró que a mayor valor de FLIPI-2 sería mayor el riesgo de recaída, se encontró que la tasa de supervivencia a 5 y 10 años fue del 90% y del 65% para los pacientes de bajo riesgo, respectivamente; 75% y 54% para

pacientes de riesgo intermedio; y 38% y 11% para aquellos con alto riesgo con un valor $p < 0,001$ por lo que se concluyó que un valor alto riesgo de FLIPI-2 está asociado menor supervivencia. Esto podría explicarse ya que en el 2009 se creó la escala de FLIPI-2 después de la era del rituximab en el cual se añadió nuevas variables como adenopatías $> 6\text{cm}$ y nivel elevados de b2 micro albuminuria los cuales se asocian a mayor progresión de la enfermedad, pudiendo diferenciar a los pacientes con un alto, intermedio y bajo riesgo de mortalidad; sin embargo, también es de utilidad para predecir el riesgo de sobrevida libre de progresión³². Además, FLIPI-2 es un índice de pronóstico simple basado en datos clínicos fácilmente disponibles y puede representar una nueva herramienta prometedora para la identificación de pacientes con diferentes riesgos de progresión de la enfermedad y también como parte del tratamiento de mantenimiento para pacientes con recaída / progresión³³.

Por otro lado, se ha encontrado que los niveles elevados de LDH son un factor de riesgo asociado a recaídas estadísticamente significativo. En el estudio realizado por Bastion et al³⁴ el cual realizó un estudio longitudinal para estudiar los factores pronosticos en un total de 127 pacientes con linfoma folicular determinando que uno de los factores asociados a una supervivencia deficiente fue el alto nivel de LDH ($p < 0,01$) con lo que concluye que los niveles elevados de LDH representan un factor asociado a mayor riesgo de tener recaídas. Igualmente, E. Kondo et al³⁵ evaluó los factores pronósticos en 94 pacientes con linfoma folicular en el cuál se demostró que la LDH era un predictor independiente ($p < 0,0001$) para determinar la supervivencia libre de enfermedad por lo que estaría asociado a que tener niveles elevados de LDH estaría asociado a mayor riesgo de recaída; esto podría deberse a que los niveles de LDH tienen una relación estrecha con la carga tumoral, es decir, cuanto mayor es su valor mayor es el tamaño del linfoma³⁶, esto debido a que la LDH es una enzima que cataliza la oxidación de los ácidos pirúvico y láctico y los niveles incrementados de LDH provienen de la fabricación de la enzima por las células tumorales y la velocidad de duplicación de las células neoplásicas^{37,38}.

En el presente estudio no se encontró relación entre el puntaje de ECOG y el riesgo de recaída; lo cual difiere del estudio de E Kondo et al³⁵ en el cual se vió que los pacientes que se encontraban en los niveles de ECOG 2 al 4 ($p =$

0,048) tuvieron una supervivencia deficiente y asociándose a mayor recaídas al tratamiento. Esto podría explicarse debido a que la escala ECOG evalúa la funcionalidad (capacidad de deambular y necesidad de cuidados) al no ser una escala objetiva puede tener un sesgo por parte del evaluador, sin embargo se utiliza para la toma de decisiones sobre terapias ya que es sencilla de utilizar por lo cual es considerada en la práctica clínica habitual como una herramienta para definir si un paciente es candidato o no a recibir quimioterapia³⁹.

Finalmente, no se encontró asociación entre el biomarcador Ki67% alto y el riesgo de recaída, esto se relaciona con el estudio de Marta Llanos. et al²⁰ donde se encontró que la supervivencia global de los pacientes no mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto a la expresión tumoral de Ki-67, bcl-2 y p53. Por otro lado difiere del estudio Yukiko Kawaguchi. et al²¹ donde se usó la mediana de Ki-67, la cual fue 17,0%. Una alta expresión de Ki-67 tendió a asociarse con una supervivencia general corta ($P=0,058$). Además, la expresión de Ki-67 fue significativamente menor en pacientes con FL grado 1-2 que en aquellos con FL grado 3a. Se sugiere hacer más estudios de mayor población con este biomarcador.

El estudio tuvo como limitación principal el tamaño de la muestra, ya que dentro de la base de datos habían datos inconclusos, motivo por el cual no permitía clasificar de manera certera el score Flipi-2, en algunos casos hacía falta dos o más parámetros para calcular dicho score. Esto se expresa en el potencia estadística calculada de 66.6%, siendo lo esperado y óptimo mayor a 80%. Por otro lado otra dificultad fue sesgo de información, ya que al ser un estudio retrospectivo la recolección de datos va a depender de la calidad del registro de la historia clínica y en la base de datos que dispone el hospital, limitándose su recopilación por parte de los investigadores, sin embargo, los resultados son viables ya que los datos recogidos de la historia clínica son un documento médico legal y todos los datos consignados ahí son realizados por profesionales de salud. Finalmente fue un estudio unicéntrico, siendo un trabajo en menor escala comparándolo con estudios multicéntricos donde se puede obtener mayor población de muestra y así una mayor potencia estadística para obtener resultados más confiables.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES:

- Una clasificación de FLIPI-2 alto está asociado a menor supervivencia libre de enfermedad, en comparación con un FLIPI-2 bajo, en los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre los años 2010 – 2019
- La edad no está asociado a menor supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre los años 2010 - 2019.
- La escala ECOG no está asociado a menor supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.
- El biomarcador Ki67 no está asociado a menor supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.
- Los niveles altos de LDH están asociado a menor supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.

6.2. RECOMENDACIONES:

- Se recomienda valorar la implementación del FLIPI-2 al tomar decisiones terapéuticas para abordar pacientes con linfoma folicular.
- Se recomienda un seguimiento más cercano a los pacientes que obtengan puntajes que determine un riesgo alto en el FLIPI-2.
- Se recomienda realizar más trabajos que abarquen una mayor muestra de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palacios Abufón A, Acebo Mariñas E, Gardezabal García J, García-Ruiz JC. Linfoma folicular sistémico con afectación cutánea y recidiva únicamente cutánea. *Actas Dermosifiliogr.* 1 de abril de 2012;103(3):253-5.
2. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* marzo de 2020;95(3):316-27.
3. Pacheco L. Linfomas no Hodgkin de estirpe B – Revista de Hematología [Internet]. [citado 22 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://revistadehematologia.org.mx/article/linfomas-no-hodgkin-de-estirpe-b/>
4. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* septiembre de 2016;27(suppl 5):v83-90.
5. Relander T, Johnson NA, Farinha P, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD. Prognostic factors in follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 10 de junio de 2010;28(17):2902-13.
6. Luminari S, Cox MC, Montanini A, Federico M. Prognostic tools in follicular lymphomas. *Expert Rev Hematol.* octubre de 2009;2(5):549-62.
7. Kahl BS, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood.* 28 de abril de 2016;127(17):2055-63.
8. 4690AX181_50pc_linfoma_folicular.pdf [Internet]. [citado 24 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.permanyer.com/wp-content/uploads/2020/06/4690AX181_50pc_linfoma_folicular.pdf
9. Juanmartiñena Fernández JF, Fernández-Urién I, Iglesias Picazo R, Aznárez Barrio MR, Montes Díaz M, Cebrian García A, et al. Linfoma folicular primario gastrointestinal: hallazgos endoscópicos y papel de la enteroscopia con cápsula. *Gastroenterol Hepatol.* 1 de noviembre de 2017;40(9):621-3.
10. Moreno-Laguard Y, Laguna-Salvia L, Larquin-Comet JI, León-Ramentol CC, Hernandez-Soler YF, González-Basulto MJ, et al. Criterios diagnósticos y nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin. *Revista Archivo Médico de Camagüey.* junio de 2019;23(3):415-26.
11. Pérez-Zúñiga et al. - 2018 - Generalidades sobre linfomas.pdf [Internet]. [citado 21 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re184c.pdf>
12. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-

risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*. 1 de septiembre de 2006;108(5):1504-8.

13. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 20 de septiembre de 2009;27(27):4555-62.
14. Terol MJ, Teruel AI, Amat P, Elaluf D, Tormo M, Solano C. The FLIPI2 SCORE Predicts PROGRESSION-FREE SURVIVAL (PFS) and OVERALL SURVIVAL (OS) IN AN INDEPENDENT SERIES of Follicular LYMPHOMA: A Single Institution EXPERIENCE. *Blood*. 19 de noviembre de 2010;116(21):3128-3128.
15. Heilgeist A, McClanahan F, Ho AD, Witzens-Harig M. Prognostic value of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index score in marginal zone lymphoma: an analysis of clinical presentation and outcome in 144 patients. *Cancer*. 1 de enero de 2013;119(1):99-106.
16. Xu P-P, Qian Y, Chen Q-S, Li L-Q, Zhang L, Zhao W-L. [Prognostic Significance of Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2 (FLIPI2) in Follicular Lymphoma Patients Treated with Rituximab Maintenance]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. abril de 2017;25(2):426-30.
17. Plancarte F, López-Guillermo A, Arenillas L, Montoto S, Giné E, Muntañola A, et al. Follicular lymphoma in early stages: high risk of relapse and usefulness of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index to predict the outcome of patients. *European Journal of Haematology*. 2006;76(1):58-63.
18. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0923753419324160?token=B2817C4F0AB933C3C7032F4F1C7C2030E3786C1E698613394AC9FB48AFA2A877E3954733F47D79432E26F97C91E3C192&originRegion=us-east-1&originCreation=20210524181449>
19. Fasola G, Fanin R, Gherlinzoni F, Galieni P, Taruscio D, Frezza G, et al. Serum LDH Concentration in Non-Hodgkin's Lymphomas. *AHA*. 1984;72(4):231-8.
20. Llanos M, Alvarez-Argüelles H, Alemán R, Oramas J, Díaz-Flores L, Batista N. Prognostic significance of Ki-67 nuclear proliferative antigen, bcl-2 protein, and p53 expression in follicular and diffuse large B-cell lymphoma. *Med Oncol*. 1 de marzo de 2001;18(1):15-22.

21. Kawaguchi Y, Shiozawa E, Shimada S, Sasaki Y, Abe M, Murai S, et al. Ki-67 expression of immunohistochemistry using computerized image analysis is a useful prognostic marker in follicular lymphomas. *Int J Clin Exp Pathol*. 1 de julio de 2018;11(7):3366-74.
22. Wh H, Xk D, P W, Ji X, Yy Z, Yi Z, et al. [Cut-off value of Ki-67 labeling index in the pathologic grading of follicular lymphoma]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 1 de septiembre de 2018;47(9):696-9.
23. Castro D, Beltrán B, Quiñones M del P, Palomino E, Cotrina E, Alva E, et al. Linfoma folicular tipo duodenal: reporte de caso y revisión de la literatura. *Revista de Gastroenterología del Perú*. julio de 2019;39(3):276-9.
24. Ortiz MJC. Inmuno-quimioterapia en el linfoma indolente B. Resultados de dos estudios prospectivos multicéntricos: LNH-Pro y LNH-Pro-05. Análisis a largo plazo del esquema CVP-IFN α 2b (ensayo LNH-Pro). Resultados terapéuticos con doble inmunoterapia (R-CVP-IFN) en el linfoma folicular con FLIPI Intermedio-Alto y Alto Riesgo (ensayo LNH-Pro-05) [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidad Autónoma de Madrid; 2017 [citado 22 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=181742>
25. Mir F, Mattiello F, Grigg A, Herold M, Hiddemann W, Marcus R, et al. Follicular Lymphoma Evaluation Index (FLEX): A new clinical prognostic model that is superior to existing risk scores for predicting progression-free survival and early treatment failure after frontline immunochemotherapy. *Am J Hematol*. diciembre de 2020;95(12):1503-10.
26. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol*. diciembre de 2019;12(3):728-36.
27. info_linfomas.pdf [Internet]. [citado 29 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.institutoroche.es/static/oncobyg/files/info_linfomas.pdf
28. De La Cruz Vargas JA, Lopez LEC, Bambarén M del SSAGV de, Carlessi HHS. Modelo de éxito del curso taller de titulación por tesis en medicina humana: publicación de repercusión internacional. *Revista de la Facultad de Medicina Humana* [Internet]. 11 de febrero de 2020;19(1). Disponible en: <http://inicib.urp.edu.pe/rfmh/vol19/iss1/1>
29. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 1 de septiembre de 2004;104(5):1258-65.
30. Una nueva era en el linfoma folicular | MD Anderson Cancer Center [Internet]. [citado 22 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.mdanderson.org/es/publicaciones/oncolog/septiembre-2017/una-nueva-era-en-el-linfoma-folicular.html>

31. Federico M, Vitolo U, Zinzani PL, Chisesi T, Clò V, Bellesi G, et al. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. *Blood*. 1 de febrero de 2000;95(3):783-9.
32. Numata A, Tomita N, Fujimaki K, Tanaka M, Hashimoto C, Oshima R, et al. Retrospective Study of the Utility of FLIPI/FLIPI-2 for Follicular Lymphoma Patients Treated with R-CHOP. *J Clin Exp Hematopathol*. 2012;52(1):77-9.
33. van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 15 de noviembre de 2006;108(10):3295-301.
34. Bastion Y, Berger F, Bryon PA, Felman P, Ffrench M, Coiffier B. Follicular lymphomas: assessment of prognostic factors in 127 patients followed for 10 years. *Ann Oncol*. febrero de 1991;2 Suppl 2:123-9.
35. Kondo E, Ogura M, Kagami Y, Taji H, Miura K, Takeuchi T, et al. Assessment of prognostic factors in follicular lymphoma patients. *Int J Hematol*. abril de 2001;73(3):363-8.
36. López-Aguilar E, Rivera-Márquez H, Cerecedo-Díaz F, Peniche-Villalando L. La deshidrogenasa láctica como factor pronóstico del desarrollo de enfermedad metastásica pulmonar en pacientes con osteosarcoma. *132(4):4*.
37. López-Aguilar E, Rivera-Márquez H, Cerecedo-Díaz F, Peniche-Villalpando L. [Lactic dehydrogenase as a prognostic factor in the development of pulmonary metastatic disease in patients with osteosarcoma]. *Gac Med Mex*. agosto de 1996;132(4):363-6.
38. Aranda Torrelio E. Interpretación de la deshidrogenasa láctica. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*. 2010;49(2):132-4.
39. Pérez-Cruz PE. Escalas de estado funcional (o performance status). *Gastroenterol latinoam* 2014; Vol 25, N° 3: 219-226. 25:8.

ANEXOS

1. ACTA DE APROBACION DEL PROYECTO DE TESIS



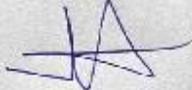
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Oficina de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis "ASOCIACION ENTRE FLIPI-2 Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA FOLICULAR EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ENTRE LOS AÑOS 2010-2019", que presenta la Sr. JOSE ANDHERSON ROJAS MEDINA, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo, indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:


Dr. Brady Beltrán Garate
ASESOR DE LA TESIS


Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, 30 de marzo de 2021

2. CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos
Formamos seres para una cultura de paz

Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Sr. José Andherson Rojas Medina de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,

Dr. Brady Ernesto Beltran Garate

Lima, 20 de Octubre de 2020

3. CARTA DE APROBACION DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO Nº 048-2016-SUNEDUC/D

Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Oficio Electrónico N° 0634-2021-FMH-D

Lima, 16 de abril de 2021

Señor
JOSÉ ANDHERSON ROJAS MEDINA
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis **"ASOCIACION ENTRE FLIPI-2 Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA FOLICULAR EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ENTRE LOS AÑOS 2010-2019"** presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha miércoles 07 de abril de 2021.

Por lo tanto, queda usted expedito con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,

Hilda Juarez Chico,
Secretaría Académica

4. CARTA DE ACEPTACION DE EJECUCION DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA



Lima, 22 de octubre 2020

Señor:
JOSÉ ANDHERSON ROJAS MEDINA
Investigador Principal
Presente.-

De nuestra consideración:

Es grato dirigirnos a usted para saludarle cordialmente y a la vez informarle que el departamento de oncología evaluó y aprobó el documento, "ASOCIACION ENTRE FLIPI-2 Y SUPERVIVENCIA LIBRE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA FOLICULAR DEL HOSPITAL REBAGLIATI MARTINS ENTRE LOS AÑOS 2010-2019"

De acuerdo con las normas se autoriza el uso de base de datos de los pacientes de nuestro servicio para dicho estudio. Respetando la privacidad y confidencialidad de cada uno de ellos.

Sin otro particular, quedamos a usted.

Atentamente.

A handwritten signature in blue ink is written over an official stamp. The stamp is rectangular and contains the following text: "ES SALUD H.N.M.", "Dr. BRADY BELTRAN GARATE", "JEFE DEL SERVICIO ONCOLOGIA MEDICA", and "C.M.P. 31261 R.N.E. 19022".

Dr. BRADY BELTRAN GARATE
Jefe del servicio de Oncología

5. ACTA DE APROBACION DE BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director/asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "ASOCIACION ENTRE FLIPI-2 Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA FOLICULAR DEL HOSPITAL REBAGLIATI MARTINS ENTRE LOS AÑOS 2010 - 2019", que presenta la Señor JOSÉ ANDHERSON ROJAS MEDINA para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Tuminin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

Dr. Jhony A. de la Cruz Vargas
PRESIDENTE

Dr. Hermes Raúl Sebastián Ayala
MIEMBRO

Dra. Gloria Chumpitaz Anchiraico
MIEMBRO

Dr. Jhony A. de la Cruz Vargas
DIRECTOR DE TESIS

Dr. Brady Ernesto Beltran Garate
ASESOR

6. REPORTE ORIGINALIDAD DE TURNITIN

ASOCIACION ENTRE FLIPI-2 Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA FOLICULAR EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ENTRE LOS AÑOS 2010 - 2019

INFORME DE ORIGINALIDAD

18%

INDICE DE SIMILITUD

18%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

hdl.handle.net

Fuente de Internet

5%

2

revistaamc.sld.cu

Fuente de Internet

3%

3

repositorio.urp.edu.pe

Fuente de Internet

2%

4

ddd.uab.cat

Fuente de Internet

2%

5

Submitted to Universidad de San Martín de Porres

Trabajo del estudiante

1%

6

gastrolat.org

Fuente de Internet

1%

7

docplayer.es

Fuente de Internet

1%

intranet.cancer.gov.co

8	Fuente de Internet	1%
9	www.sehh.es Fuente de Internet	1%
10	Angel Sánchez-Recalde, Raúl Moreno, Guillermo Galeote, Santiago Jimenez-Valero et al. "Evolución inmediata y a medio plazo de las dehiscencias paravalvulares cerradas percutáneamente", Revista Española de Cardiología, 2014 Publicación	1%
11	aprenderly.com Fuente de Internet	1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

7. CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VI CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que el Sr.

JOSE ANDHERSON ROJAS MEDINA

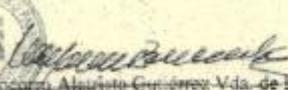
Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis durante los meses de agosto, setiembre octubre, noviembre, diciembre del 2019, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

ASOCIACION ENTRE FLIPI-2 Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA FOLICULAR EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ENTRE LOS AÑOS 2010- 2019

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Titulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 07 de abril de 2021


Dra. María de La Cruz Vargas
Directora del Curso Taller


Dra. María del Socorro Alvarado Gutiérrez Vda. de Bamberén
Decana

8. MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS
¿Existe asociación entre FLIPI-2 y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de Linfoma Folicular en el hospital Edgardo Rebagliati Martins?	<p>General. Evaluar el índice FLIPI-2 y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con linfoma folicular y tratados en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima.</p> <p>Específicos. - Determinar la asociación entre el subgrupo de riesgo alto de FLIPI-2 y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular -Determinar la asociación entre edad y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular. - Determinar la asociación entre escala ECOG y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular. - Determinar la asociación entre DHL y la supervivencia libre</p>	<p>General El índice FLIPI-2 se asocia la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.</p>	<p>Independiente -FLIPI2</p> <p>Dependiente - Supervivencia libre de enfermedad</p> <p>Interviniente -Edad -ECOG -LDH -KI67%</p>	Observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo y de cohortes.	. Todos los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de linfoma folicular que fueron atendidos en el Departamento de Oncología del hospital Edgardo Rebagliati Martins que cumplen con los criterios de inclusión para el estudio.	Ficha de recolección de datos.	La información clinicopatológica se presentó empleando estadística descriptiva. Para el análisis de sobrevida, el método de Kaplan-Meier se empleó para generar curvas de sobrevida univariado, las cuales fueron comparadas usando el test log- Rank. El método de regresión de Cox fue empleado para establecer modelos de sobrevida multivariado. Los resultados del modelo de Cox fueron reportados como Hazard Ratio (HR) con 95% de Intervalo de Confianza. Los reportes de p fueron considerados significativos si fueron menores a

de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular. - Determinar la asociación entre Ki 67% y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes diagnosticados con Linfoma Folicular.						0.05. Los cálculos y los gráficos fueron obtenidos basados en el programa estadístico STATA versión 14.
---	--	--	--	--	--	--

9. OPERALIZACION DE VARIABLES

	Nombre de Variable	Tipo	Naturaleza	Escala	Indicador	Medición
1	Indice pronostico internacional para Linfoma Folicular (FLIPI-2)	Independiente	Cuantitativa	Ordinal	Escala FLIPI-2	Historia Clínica
2	Supervivencia libre de enfermedad	Dependiente	Cuantitativa	De razón	Meses	Historia Clínica
3	Edad	Interviniente	Cuantitativa	Ordinal	Años	Historia Clínica
4	Escala ECOG	Interviniente	Cuantitativa	Ordinal	Escala ECOG	Historia Clínica
6	Deshidrogenasa Lactica (LDH)	Interviniente	Cuantitativa	Ordinal	UI/L	Historia Clínica
7	Ki 67%	Interviniente	Cuantitativa	Ordinal	%	Historia Clínica

10. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

SIGLAS DE NOMBRES:

SEXO:

1. SCORE FLIPI-2

Parámetros	Datos	Categorías	Puntuación y clasificación	
Edad:		≤60 vs >60años		
Hb:		≥12 vs <12 g/dl		
B2M:		Normal vs elevada		
Afectación MO		(Si vs No)		
Diámetro de lesión		(Si vs No)		

2. Escala ECOG:

3. Ki67%:

4. LDH:

5. Recaída:

6. Tratamiento:

11. BASE DE DATOS

BASE DE DATOS LINFOMA FOLICULAR - Excel (Error de activación de productos)

Archivo Inicio Insertar Diseño de página Fórmulas Datos Revisar Vista ¿Qué desea hacer? Compartir

Portapapeles Fuente Alineación Número Estilos Celdas Modificar

A103 : X ✓ fx 8312110-000

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1	ID	país	Hospital	NOMBRE	INICIALES	Fecha de Nac	Edad_dx	Sexo	ECOG	Stios extraganglionares	Bulky	Sintomas b	Estadio	Comp
2	6903091-005	PERU	HNERM	HURTADO VACALLA HAROLD ROLF	HVHR	9/03/1969	40	Hombre	1	no	no	si	4	si
3	2402170-004	PERU	HNERM	TELLO HERRERA VDA DE SIFUE JUL	THSJ	17/10/1924	85	Mujer	2	no	no	no	1	no
4	2705130-006	PERU	HNERM	ALCALDE HERRERA DE JIBAJA CONS	AHJC	13/05/1927	82	Mujer	2	no	no	si	3	no
5	6504060-005	PERU	HNERM	RAMIREZ ESPEJO LILIAN SOFIA	RELS	6/04/1965	45	Mujer	1	no	no	no	2	no
6	5108220-001	PERU	HNERM	GUERRA SOLIS FELICITA LORENZA	GSF	22/08/1951	58	Mujer	1	no	no	no	1	no
7	3101020-001	PERU	HNERM	VALLEJOS DE QUIOZ JESUS HAYDE	VQJH	2/01/1931	79	Hombre	1	no	si	si	3	no
8	3412031-001	PERU	HNERM	ARRUE MUÑOZ HUMBERTO	AMH	3/12/1934	76	Hombre	1	no	no	no	4	si
9	3904261-004	PERU	HNERM	FRANCO TOLEDO MARCELINO JOSE	FTMJ	26/04/1926	71	Hombre	2	parótida	no	no	1	no
10	6511210-007	PERU	HNERM	ATAO PARADO DOMITILA JACINTA	APDJ	21/11/1965	45	Mujer	1	no	no	no	1	no
11	5404021-001	PERU	HNERM	SOTELO QUITO RICARDO	SQR	2/04/1954	56	Hombre	1	no	no	no	3	no
12	5102180-001	PERU	HNERM	BANCES ACOSTA BLANCA	BAB	18/02/1951	58	Mujer	1	no	si	si	2	no
13	6602200-007	PERU	HNERM	LOZANO REGALADO BEATRIZ GLORIA	LRBG	20/02/1966	40	Mujer	1	no	no	no	3	no
14	4608050-001	PERU	HNERM	GONZALES ATENCIO DORA NIEVES	GADN	5/07/1946	54	Mujer	1	no	no	si	3	no
15	7302150-000	PERU	HNERM	MANDARE DURAN ERICA DEL CARMEN	MDEC	15/02/1973	47	Mujer	1	DUODENO	no	no	3	no
16	6310160-008	PERU	HNERM	INFANTE HIDALGO NELIDA	IHN	16/10/1963	40	Mujer	1	no	no	no	2	no
17	3703071-007	PERU	HNERM	VILLARROEL LUDENA TEOFILO	VLT	7/03/1937	74	Hombre	1	no	si	no	2	no
18	2703130-000	PERU	HNERM	BENAVIDES PORTOCARRERO DE EZQ	BPE	13/03/1927	84	Hombre	2	no	no	si	2	no
19	2809181-007	PERU	HNERM	ARAGON TORRES GENARO	ATG	18/09/1928	83	Hombre	2	no	no	no	3	no

Hoja1 Hoja2