



# **UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

**Factores asociados a recurrencia post radioterapia de consolidación en  
pacientes con linfoma no hodgkin de células grandes b.**

**Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2015-2019**

## **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Radioterapia

### **AUTOR(ES)**

Mendoza Toribio, Maruja

(ORCID: 0000-0001-7852-7820)

### **ASESOR(ES)**

Jimenez Arismendiz, Harold Steward

(ORCID: 0000-0001-9564-5060)

**Lima, Perú**

**2022**

## **Metadatos Complementarios**

### **Datos de autor**

Mendoza Toribio, Maruja

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 71249591

### **Datos de asesor**

Jimenez Arismendiz, Harold Steward

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 70694240

### **Datos del Comité de la Especialidad**

PRESIDENTE: Rojas Landecho Julio Carlos

DNI: 08652658

Orcid: 0000-0002-9081-4205

SECRETARIO: Hurtado Gutierrez Elizabeth Santos

DNI: 16452862

Orcid: 0000-0002-1500-9249

VOCAL: Carpio Llerena Victor

DNI: 04942046

Orcid: 0000-0002-0295-687X

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.12

Código del Programa: 916089

# ÍNDICE

## CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 1.1 Descripción de la realidad problemática
- 1.2 Formulación del problema
- 1.3 Objetivos
- 1.4 Justificación
- 1.5 Limitaciones
- 1.6 Viabilidad

## CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

- 2.1 Antecedentes de la investigación
- 2.2 Bases teóricas
- 2.3 Definiciones conceptuales
- 2.4 Hipótesis

## CAPÍTULO III METODOLOGÍA

- 3.1 Diseño
- 3.2 Población y muestra
- 3.3 Operacionalización de variables
- 3.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos
- 3.5 Técnicas para el procesamiento de la información
- 3.6 Aspectos éticos

## CAPÍTULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA

- 4.1 Recursos
- 4.2 Cronograma
- 4.3 Presupuesto

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ANEXOS

- 1. Matriz de consistencia
- 2. Instrumentos de recolección de datos
- 3. Solicitud de permiso institucional

## CAPITULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la realidad problemática

El Linfoma No Hodgkin de células Grandes B (LDCGB) representa el tipo de linfoma más frecuente, abarcando aproximadamente un 35% de todos los casos de linfoma no Hodgkin (LNH) (1). Esta patología se caracteriza por su rápido crecimiento y se evidencia una incidencia aproximada en los Estados Unidos de 72 000 casos nuevos por año. Tiene una incidencia que se ve aumentada con la edad, observándose desde 0,3 por 100 000 cada año (esto para el rango de edad de entre 35-39 años) hasta un 26,6 por 100 000 cada año (para el rango de edad entre 80-84 años) (2). El pico mayor es alcanzado alrededor de los 50 a 60 años, y tiene una relación entre sexos de 1,8/1 en ratio masculino/femenino. El hecho de que más de la mitad de los pacientes sean mayores de 60 años lo convierte en un reto terapéutico debido a las múltiples comorbilidades que estas personas pueden tener lo cual podría dificultar su acceso a las terapias de primera línea planteadas en la actualidad y probadas con resultados alentadores, debido a las mismas comorbilidades (2,3).

Los pacientes con LDCGB presentan grandes diferencias entre ellos mismos en las características evolutivas de la clínica y en la respuesta al tratamiento, lo cual puede estar relacionado con diversos factores de tipo demográfico, clínico, inmunohistoquímico, bioquímico y genético; siendo algunas de ellas vitales como factores determinantes para el pronóstico, por lo cual su evaluación al momento del diagnóstico es muy importante (4). La clasificación utilizada para el pronóstico más reconocida y validada en estudios con grandes grupos de pacientes con esta enfermedad es la estratificación basada en parámetros clínicos y bioquímicos de la evaluación clínica inicial, conocida como el Índice Pronóstico Internacional (IPI) desarrollada por: “El proyecto internacional de factores pronósticos para linfoma no Hodgkin” publicado en 1993 y que aún permanece vigente (5).

El LDCGB es altamente curable, principalmente cuando el diagnóstico se realiza en un estadio temprano. Este subtipo de LNH es sensible al tratamiento de

quimioterapia y la combinación de quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) se ha establecido como tratamiento estándar desde el año 1970 (6). Los estadios un poco más avanzados y en dependencia del esquema realizado para tratamiento llevan radioterapia. La radioterapia en el Linfoma no Hodgkin DCGB puede ser de diversos tipos según la respuesta que haya presentado el paciente al tratamiento primario con quimioterapia. Además de esto último, siempre puede haber casos de urgencia que hagan tributario de radioterapia como son síndrome de compresión medular, síndrome de vena cava superior y casos de dolor intenso o sangrado donde se aplica radioterapia paliativa (7).

Hay evidencia que demuestra que la radioterapia también ha sido utilizada en estadios tempranos. Son estudios prospectivos y randomizados los cuales han determinado la eficacia de la radioterapia asociada a quimioterapia en estadios tempranos (8). El estudio SWOG 8736, tuvo 442 pacientes con enfermedad en estadios I, IE (con masa bulky), II y IIE (sin masa bulky) los cuales fueron randomizados para ser sometidos a tres ciclos de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) seguido de radioterapia versus 8 ciclos de la misma quimioterapia sin añadir radioterapia. Con un seguimiento mediano de 4,4 años, la tasa de supervivencia libre de progresión fue de 77% versus 64% ( $p=0,03$ ) y la tasa de supervivencia global (SG) fue de 82% versus 72% ( $p=0,02$ ), ambos favoreciendo el brazo de estudio con radioterapia. Como resultado de este estudio, quimioterapia seguida de radioterapia paso a ser el dogma de tratamiento de pacientes con LNH de alto riesgo en estadios I y II (9).

Ha habido otros estudios para radioterapia en estadios precoces, sin embargo, en los mismos, la inclusión de pacientes con dolencia voluminosa en estadios I y II no permite la recomendación de tratamiento con el esquema de quimioterapia sola en los estadios iniciales. Los pacientes con enfermedad en estadio inicial y masa bulky o enfermedad voluminosa, deben mantener como padrón de tratamiento el uso de tres ciclos de quimioterapia además de uso de radioterapia de consolidación (10).

En el caso de los pacientes con enfermedad más avanzada, estadios mayores, y con enfermedad voluminosa también se han realizado estudios para determinar el mejor esquema de tratamiento. A pesar del desarrollo de nuevas combinaciones de quimioterápicos, incluyendo esquemas de segunda y tercera generación, el CHOP permanece como esquema padrón, uno de los más simples y mejor tolerado (11). El desarrollo de nuevas terapias principalmente en el área de inmunología ha abierto puertas para mejores manejos y mejores pronósticos de los pacientes. Ya se ha llegado a las conclusiones de que en pacientes con evaluación de anticuerpo CD20 positivo la terapia de Rituximab + CHOP es la terapia estándar de tratamiento (12). Sin embargo aún queda la radioterapia dentro de estos esquemas actuales de tratamiento, basándose en su evidencia como eficacia para reducción de progresión de enfermedad y recurrencia (7).

A pesar de los avances en las terapias un grupo de pacientes aun presenta recurrencias posteriores al tratamiento completo sistémico y de consolidación con quimioterapia. Para poder determinar la recurrencia de casos de linfoma se debe conocer los criterios de respuesta completa. Los criterios iniciales de respuesta completa diferenciaban la RC (desaparición de todas las anomalías) de la respuesta completa incierta RCu («u» *unconfirmed*) (regresión o desaparición de enfermedad mayor al 75%), la respuesta parcial RP (regresión entre el 50-75%) y la enfermedad resistente o fracaso terapéutico (enfermedad estable o progresión de enfermedad) (13). Con el desarrollo del PET, los criterios de respuesta se cambiaron en el año 2007, con desaparición del concepto de RC incierta (13). Ahora se aplican nuevos criterios para evaluar la respuesta al tratamiento de los LNH B difusos de células grandes, los cuales desarrollaremos más adelante.

Sin embargo, aún hay cuadros de recurrencia de enfermedad en los mismos, a pesar de haber llevado tratamiento con quimioterapia, inmunoterapia, y radioterapia, ante lo cual diversos investigadores han desarrollado estudios para determinar qué tipo de factores pueden estar asociados a la recurrencia de esta enfermedad. En un estudio se evaluó la pertinencia de uso de tomografía para la evaluación de la recurrencia de enfermedad, después de 3 a 12 meses de haber completado tratamiento. De un total de 117 pacientes, 35 pacientes tuvieron

recurrencia, pero de ellos solo el 6% fue detectado mediante tomografía de inicio, mientras que los otros fueron guiados por la nueva sintomatología desarrollada. Con ello los autores concluyeron que la vigilancia mediante estudios de imágenes puede ser limitada para recurrencia (14).

Otro estudio más moderno ya con uso de PET-CT, de tipo prospectivo donde se realizó PET-CT a los 6, 12, 18 y 24 meses se evidencio que podrían detectarse recaídas tempranas, dado que de un total de 183 pacientes con Linfoma No Hodgkin De Células Grandes B que fueron incluidos en el estudio, el 10% tuvo recaída a los 6 meses, el 5% a los 12 meses y 11% a los 18 meses (15).

En nuestra institución también nos enfrentamos a casos de recurrencia de Linfoma No Hodgkin de Células Grandes B, por lo cual es motivación para el desarrollo de esta investigación, con un enfoque en los pacientes que recibieron tratamiento de radioterapia de consolidación. Es por ello por lo que se plantea el siguiente problema a detallar.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son los factores asociados a recurrencia en pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin De Células Grandes B tratados con Radioterapia de consolidación en el Servicio de Radioterapia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2015 al 2019?

## **1.3 Objetivos:**

### **1.3.1 Objetivo general**

- Determinar los factores asociados a recurrencia en pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin De Células Grandes B tratados con Radioterapia de consolidación en el Servicio de Radioterapia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2015 al 2019.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar a los pacientes con diagnóstico de recurrencia por Linfoma No Hodgkin De Células Grandes B tratados con Radioterapia de consolidación.
- Identificar si el tiempo transcurrido entre final de quimioterapia y radioterapia de consolidación es un factor asociado a recurrencia.
- Identificar si la dosis recibida de radioterapia externa es un factor asociado a recurrencia.
- Identificar si la no continuidad de tratamiento o el tratamiento irregular al recibir la radioterapia es un factor asociado a recurrencia.

### **1.4 Justificación del estudio**

La realización de este estudio de investigación es importante debido a que no se han realizado investigaciones de este tipo en nuestro servicio. A nivel de país si hay diversos estudios que demuestran evidencia sobre la patología, pero no específicamente sobre los factores relacionados con la radioterapia. La información que se obtenga será un aporte importante sobre los factores que tengan que ver con la recurrencia y nos ayudaría a realizar un mejor manejo de los pacientes. Este tipo de conocimientos permite definir directrices de manejo dentro de nuestra especialidad y lograr con ello un beneficio de los pacientes según protocolos consensuados, dado a las consecuencias que puede conllevar el tener casos de recurrencia de forma continua en los pacientes. Con el desarrollo de este tipo de investigación analítica, se pueden obtener resultados primarios y como es habitual llegar a generar hipótesis para poder realizar trabajos de investigación con características más complejas.

### **1.5 Delimitación**

Pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin De Células Grandes B, que hayan recibido como tratamiento primario quimioterapia y que hayan presentado respuesta completa imagenológica para que la radioterapia administrada sea



radioterapia de consolidación; que posteriormente a la misma hayan presentado con evidencia imagenológica o clínica signos de recurrencia de enfermedad.

### **1.6 Viabilidad**

La institución cuenta con procesos bien establecidos para el autorizo de estudios de investigación lo cual hace a la investigación viable siempre y cuando se cumpla con solicitar todos los permisos correspondientes. Se cuenta con el apoyo de los médicos especialistas en radioterapia para las definiciones de los casos de pacientes con recurrencia. Los recursos económicos para el presente trabajo de investigación serán de origen propio del investigador.

Se accederá al área de archivo de historias clínicas del hospital para recolectar los datos consignados en la historia clínica física para los casos más antiguos y en la historia clínica electrónica para los casos más actuales. El instrumento que se ha desarrollado para coleccionar la información es claro y sencillo para facilitar la recolección de datos. No se utilizará ningún tipo de identificador para los pacientes y por lo cual este proyecto se desarrolla sin necesidad por el diseño de consentimiento informado.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de investigación

El impacto de las recurrencias en la calidad de vida de las personas tratadas con Linfoma No Hodgkin es importante. Es por ello que siempre se han intentado definir adecuadamente los factores pronósticos, y adicionalmente se ha intentado proponer los índices para valoración de respuestas y pronóstico en esta enfermedad. En los nuevos diagnósticos de Linfoma No Hodgkin de Células grandes B, la quimioterapia multi agente está asociada con un alto porcentaje de supervivencia libre de enfermedad. Es habitual que se presenten algunos casos de recurrencia principalmente en los pacientes no candidatos a trasplante, los cuales en estudios se ha observado puede ser el 60 al 70% de los mismos. La radioterapia ayuda a llegar a mejores números en lo correspondiente a recurrencias en todos los grupos etarios (16).

El uso de la radioterapia de consolidación ha disminuido, esto en base a un dato del National Cancer Database (NCDB) de los Estados Unidos, quienes identificaron que del año 2003 al 2012 el uso de radioterapia decayó de un 47 a un 32%, con un valor estadísticamente significativo. A pesar de los ajustes estadísticos en la misma data analizada se encontró que había una supervivencia global inferior para los pacientes que recibían quimioterapia sola, a los que recibían quimioterapia asociada a radioterapia (17).

Dos grandes estudios observacionales demostraron que existe una tendencia a disminuir el uso de la radioterapia a lo largo de los últimos 15 años, principalmente en los linfomas de tipo folicular y de Células Grandes B. Se estima que una reducción al uso podría llegar al 50% de casos en la actualidad sobre la cifra que se trataba previamente. Este cambio en la práctica médica puede haber tenido un impacto negativo en el resultado clínico, principalmente favoreciendo la recurrencia de enfermedad; dado que la omisión de la radioterapia de consolidación no solo se ha traducido en menor supervivencia libre de enfermedad sino también afecta la supervivencia global. Estos estudios apoyan la idea de que la

radioterapia se debe mantener como parte del tratamiento estándar de los pacientes con Linfoma No Hodgkin. En base a estas evidencias se van a desarrollar nuevos estudios clínicos controlados (18).

En un estudio retrospectivo de 17 pacientes refractarios entre los años 2000 al 2017 se utilizó radioterapia hipo fraccionada para control de enfermedad. La sobrevida libre de enfermedad lograda al año fue de 82% contando con 10 pacientes en remisión completa a los 8.8 meses. La sobrevida global lograda fue de 8.1 años. Los pacientes con quimioterapia que son refractarios a la misma tienen un pobre pronóstico. En este estudio se concluyó que la radioterapia hipo fraccionada en linfomas de pacientes refractarios proveía de control de enfermedad duradero (19).

Se evaluó en un estudio a 48 pacientes con Linfoma No Hodgkin DCGB que recibieron radioterapia entre el 2005 al 2019. La Radioterapia de intensidad modulada guiada por imágenes ha incrementado su uso en múltiples pacientes, un grupo de ellos son los pacientes con enfermedad extra nodal a nivel de cabeza y cuello. Con un seguimiento medio de 42 meses, pacientes tratados con IMRT tuvieron una mayor sobrevida que los pacientes tratados con radioterapia 3D (85% vs. 73%,  $p=0.4$ ). La respuesta completa después de los tratamientos tuvo una mayor sobrevida libre de enfermedad a los 5 años ( $p<0.001$ ), y sobrevida global a los 3 años ( $p=0.003$ ). Los autores concluyeron que el uso de IMRT se asociaba a buenos resultados en sobrevida global y libre de enfermedad con toxicidades aceptables (20).

Uno de los principales motivos para la disminución del uso de la radioterapia son las toxicidades asociadas a la misma. La toxicidad asociada a radioterapia va a estar en relación a la zona afectada por la enfermedad y la zona determinada a irradiarse, siendo principalmente las principales preocupaciones el riesgo de mortalidad cardiaca cuando se trata zona mediastinal, riesgo de mal función endocrina e incluso el riesgo de segundas neoplasias. Estas siempre van a estar relacionadas además con la técnica de tratamiento de radioterapia e incluso con

el factor pronóstico inicial para la recurrencia de enfermedad por posibles segundas radiaciones (21).

Se realizó un estudio publicado en 2020 sobre la asociación del VIH con la respuesta a tratamiento. Siempre se ha intentado relacionar los factores pronósticos para determinar si van a tener algún tipo de efecto en la respuesta a los tratamientos de radioterapia y quimioterapia. En este estudio se evaluaron a 359 pacientes que fueron tratados entre el 2010 al 2018. Estos pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia. Supervivencia media no fue evaluada, pero supervivencia global fue 50.1 meses con 86 muertes. Supervivencia libre de progresión fue 48.7 meses. Se determinó en este estudio que la infección por VIH no tuvo impacto en la supervivencia libre de enfermedad ( $p = 0.347$ ) o en la supervivencia global ( $p = 0.580$ ) en los pacientes que recibieron radioterapia (22).

Un grupo de investigadores en Colombia tomaron pacientes entre los años 2009 y 2012 para describir los factores pronósticos demográficos, clínicos, hematológicos, inmunohistoquímicos y bioquímicos al momento del diagnóstico de pacientes con linfoma B difuso de células grandes y buscaban determinar su asociación con la severidad del mismo. Evaluaron a 40 pacientes y encontraron que el tiempo transcurrido entre los síntomas iniciales y el diagnóstico favorecían estadios avanzados y pronóstico pobre. Así mismo, la infiltración medular, valor de Ki-67 y la concentración de  $\beta 2$  microglobulina favorecían los pronósticos adversos (3).

En Perú, en el departamento de Piura se realizó un trabajo de investigación en el año 2020 para determinar la asociación entre los factores de riesgo y el pronóstico de los pacientes con Linfoma No Hodgkin en un hospital, donde se registraron 112 pacientes, en los cuales se encontró que los pacientes adultos mayores y los pacientes con exposición a agentes infecciosos como el Virus de Epstein Bar tuvieron mayor mal pronóstico (23).

## 2.2 Bases teóricas

El linfoma no Hodgkin engloba un grupo heterogéneo de neoplasias malignas de los tejidos linfáticos. La integración de datos genéticos y moleculares ha logrado validar la mayoría de las definiciones propuestas, enfocado en los marcadores moleculares para pronosticar la conducta clínica y respuesta al tratamiento de los linfomas. Se ha definido que se necesita complementar estudios de tipo fenotípico y morfológico con técnicas moleculares en el estudio de rutina de los linfomas, dado su valor potencial para el estudio y tratamiento de los mismos (24).

A continuación, se van a presentar los principales datos con respecto a los linfomas de Hodgkin de células grandes B.

El linfoma difuso de células grandes B es la histología o subtipo más común del linfoma no Hodgkin representando alrededor del 25% de casos a nivel mundial. Incluso esta categoría es bastante heterogénea a nivel morfológico, genético y de comportamiento biológico. Entre sus categorías diagnósticas se puede encontrar: linfoma de células grandes B rico en histiocitos de células T, linfoma difuso de células grandes B primario mediastinal, linfoma intravascular, entre otros. En USA y Reino Unido, la incidencia es de al menos 7 casos por 100,000 habitantes (17,18). A nivel de Europa, la incidencia es de cerca de 4.92 casos por 100,000 personas al año (27). En América Latina también es el subtipo más frecuente, así como en América Central y del Sur, donde establece al menos el 40% de los linfomas no Hodgkin (28).

La principal presentación clínica es a nivel de los ganglios linfáticos. Puede ser una adenopatía única que puede tener más de dos semanas de evolución y se presenta dura, o múltiples adenopatías en diferentes localizaciones. Por mucho tiempo se consideró que localizaciones como amígdala o cavum favorecen la sospecha de un linfoma de células grandes B. se pueden acompañar de síntomas generales como fiebre persistente, pérdida de peso, prurito, sudoración nocturna. Esto debe conducir a orientar sobre la necesidad de biopsia de una adenopatía

o de estudio de imágenes con tomografía de primera intención para determinar la presencia de enfermedad (7).

El diagnóstico positivo de esta enfermedad se realiza por biopsia. La citología o BAAF (biopsia por aspiración por aguja fina) es bastante orientadora para el diagnóstico, sin embargo, son las muestras de anatomía patológica a las que se les realizará estudios de histología e inmunohistoquímica, además de análisis citogenéticos en fresco que serán importantes al momento de decisión terapéutica y pronóstico (7).

Con estos estudios se define cual es el tipo de linfoma ante el cual nos enfrentamos en los pacientes. La OMS basándose en datos clínicos, morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos o moleculares; data que tiene actualización bastante frecuente, y que dio como resultante su segunda edición de clasificación publicada en el 2016 sobre las especificidades siendo utilizadas para diferenciar a los linfomas (29).

Las variedades morfológicas del linfoma difuso de células grandes B son: centroblástica, inmunoblástica y anaplásica. Además, el linfoma difuso de células grandes B tiene dos grandes grupos, dependiendo del origen de la célula neoplásica: tipo centro germinal y tipo no centro germinal (célula B activada). Incluso tiene en sus páginas varias categorías denominadas de superposición o con características intermedias de los subtipos de Linfoma de Hodgkin de Células Grandes B, como son: Linfoma de células B de alto grado con reordenamientos MYC y BCL-2, BCL-6 o ambos. Linfoma de células B de alto grado, no especificado de otra manera. Linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células grandes B y linfoma de Hodgkin clásico (24).

Un adecuado examen físico y adecuada exploración física son importantes para el momento de inicio de diagnóstico de la enfermedad y forman parte del proceso de evaluación inicial. Entre los complementarios se encuentran laboratorio:

hemograma, estudio biológico multiparamétrico, lactato deshidrogenasa y Beta 2-microglobulina, electroforesis de las proteínas séricas, pruebas serológicas virales, Coombs directo en caso de LNH que se sospeche de tipo T. el estudio de extensión como se indicó previamente es con TC cérvico-toraco-abdomino-pélvica, acoplada a un PET. Además de ello se debe usar la biopsia osteomedular para definir infiltración a ese nivel; punción lumbar en caso de signos de alarma o histología agresiva o de Índice Pronóstico Internacional (IPI) elevado. Es muy importante ejecutar al inicio la evaluación pronóstica (puntuaciones IPI) y con ello tratar de en forma de comité multidisciplinario tomar la mejor decisión terapéutica (7).

La clasificación del estadiaje se realiza mediante la **clasificación de Ann Arbor** (30), esta incluye:

- **Estadio I** Lesión de una sola área ganglionar, de una sola estructura linfoide o de un solo territorio extraganglionar (IE).
- **Estadio II** Lesión de dos áreas ganglionares o más del mismo lado del diafragma; lesión contigua de un solo órgano extraganglionar y de un área ganglionar del mismo lado del diafragma (IIE).
- **Estadio III** Lesión ganglionar a uno y otro lado del diafragma, con o sin lesión del bazo (IIIS); lesión de un solo órgano extraganglionar, contiguo a un área ganglionar con lesión a uno y otro lado del diafragma (IIIE).
  - Estadio III1** Con o sin lesión esplénica, con lesión ganglionar portal, hiliar esplénica o celíaca.
  - Estadio III2** Con lesión ganglionar lumboaórtica, ilíaca o mesentérica.
- **Estadio IV** Lesión extra ganglionar distinta a una localización ganglionar contigua

*A: ausencia de signos generales: fiebre superior a 38 °C durante 8 días consecutivos, sudores nocturnos profusos, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los 6 últimos meses.*

*B: presencia de signos generales.*

*E: lesión de una sola víscera contigua o próxima a un territorio ganglionar afectado.*

*X: lesión voluminosa: ensanchamiento del mediastino con relación mediastino-torácica. (nivel T5-T6) superior a 0,35 o masa ganglionar superior a 10 cm (30).*

El índice pronóstico internacional (IPI) incluye:

**Factores que definen el Índice Pronóstico Internacional (IPI):** Edad <60 años (0 punto) ≥60 años (1 punto). Índice OMS 0-1 (0 punto) 2-4 (1 punto). Estadio según Ann Arbor I-II (0 punto) III-IV (1 punto). Número de sitios extraganglionares ≤1 sitio (0 punto) >1 sitio (1 punto). LDH ≤normal (0 puntos) >normal (1 punto)

**Grupos de riesgo del Índice Pronóstico Internacional (IPI)** de los linfomas agresivos: 0-1 puntos es índice Bajo con respuesta completa de 87% y supervivencia a los 5 años de 73%. 2 puntos es Intermedio bajo con respuesta completa 67% y supervivencia 51%. 3 puntos es Intermedio alto con respuesta completa 55% y supervivencia 43%. 4-5 puntos es Alto con respuesta completa de 44% y supervivencia de 26% (31).

Para el momento de la terapéutica, diferentes estudios son necesarios para su valoración y definir si el paciente se encuentra apto para recibir tratamientos. Esta evaluación incluye: ecografía cardíaca ( $\pm$  pruebas funcionales respiratorias, según el contexto), evaluación geriátrica en adultos mayores, vía venosa central para acceso de medicación entre otros (7). Como ya se ha mencionado previamente existen diferentes tipos de tratamiento para el linfoma de células grandes B que incluyen tratamiento con Quimioterapia, Inmunoterapia, Radioterapia, trasplante los cuales habitualmente acorde al caso clínico se van esquematizando (1).

La radioterapia para los linfomas ha evolucionado en la historia, y aún juega un rol importante principalmente en adición a la quimioterapia para el manejo de los diferentes estadios según esquemas de tratamiento. El objetivo principal siempre ha sido preservar la calidad de vida en los pacientes que serán curados de esta enfermedad en la mayoría de los casos. Además de ello, la personalización de las indicaciones de Radioterapia con el objetivo de desescalada de dosis para evitar excesiva toxicidad siempre con las guías de imagen actualmente



principalmente por PET-CT. Las indicaciones de radioterapia son más limitadas para los Linfomas no Hodgkin actualmente. La radioterapia de consolidación se sigue utilizando actualmente (32).

Para los estadios tempranos, con enfermedad no Bulky, la radioterapia es indicada de consolidación luego de 3 ciclos de radioterapia asociada a inmunoterapia. Esta indicación se mantiene en la guía de la NCCN (33). Las guías del ESMO también lo recomiendan principalmente para los pacientes entre 60 a 80 años con la diferencial de llevar 4 a 6 ciclos de quimioterapia. Para los pacientes con masa bulky principalmente se usa 6 ciclos de quimioterapia y radioterapia de consolidación a la zona involucrada (34). La radioterapia de consolidación habitualmente administra dosis de radioterapia de 30 a 36gy para los pacientes que llegan a respuesta completa. Las dosis mayores de 40 a 50gy son para pacientes con respuesta parcial (33,34).

Para pacientes con estadios clínicos avanzados, el tratamiento con 6 a 8 ciclos de quimioterapia está recomendada, en los cuales principalmente los debutantes con masa bulky son beneficiados con radioterapia de consolidación. Estas recomendaciones se basan principalmente en el estudio GELA (LNH 98-5) el cual se desarrolló en pacientes con edades de 60 a 80 años randomizados entre llevar o no tratamiento de radioterapia de consolidación y el número de cursos de quimioterapia (35). En diferentes estudios se ha observado que se obtiene mayores beneficios con radioterapia de consolidación en pacientes mayores de 60 años y con masa bulky al debut (36).

## **2.3 Definiciones conceptuales**

2.3.1 Dosis de radioterapia recibida: Cantidad de radiación administrada al paciente. Esta radiación se mide en la unidad de Centigrays (cGy).

2.3.2 Linfoma No Hodgkin: grupo heterogéneo de neoplasias malignas de los tejidos linfáticos. Pueden ser de alto y de bajo riesgo.

2.3.3 Quimioterapia: Uso de medicamentos de tipo citotóxicos para tratar enfermedades malignas o neoplásicas.

2.3.4 Radioterapia de Consolidación: Uso de radioterapia como tratamiento en Linfoma posterior a la quimioterapia cuando se ha evidenciado una respuesta clínica o imagenológica completa en comparación a evidencia de enfermedad inicial

2.3.5 Recurrencia: Presencia de enfermedad neoplásica posterior a haber cumplido tratamientos y poder haber obtenido una respuesta clínica o imagenológica completa.

2.3.6 Respuesta completa: Ausencia total de enfermedad ya sea de forma clínica o imagenológica después de la administración de tratamientos.

## **2.4 Hipótesis:**

### **2.4.1 Hipótesis nula (H<sub>0</sub>)**

El tiempo transcurrido entre la quimioterapia y la radioterapia de consolidación, la dosis de radiación recibida, y el tratamiento irregular o no tratamiento continuo no son factores relacionados a recurrencia de linfoma no Hodgkin de Células Grandes B tratados con radioterapia de consolidación.

### **2.4.2 Hipótesis alterna (H<sub>A</sub>)**

El tiempo transcurrido entre la quimioterapia y la radioterapia de consolidación, la dosis de radiación recibida, y el tratamiento irregular o no tratamiento continuo si son factores relacionados a recurrencia de linfoma no Hodgkin de Células Grandes B tratados con radioterapia de consolidación.

### **III. METODOLOGÍA**

#### **3.1 Tipo de estudio**

El presente estudio es observacional cuantitativo, retrospectivo, analítico de casos y controles, de corte transversal.

#### **3.2 Diseño de investigación**

El estudio es retrospectivo, debido a que evaluará datos de años anteriores (periodo del 2015 al 2019). Observacional porque no presentará intervención en los participantes y no se manipulará las variables en estudio. Analítico dado de la estadística para representar las variables y su distribución va a ser de tipo analítica intentando buscar asociación de factores. Cuantitativo porque se expresará numéricamente y hará uso de las estadísticas de tipo analítica.

#### **3.3 Población y muestra**

##### **3.3.1 Población:**

La población de este estudio está representada por los pacientes tratados con radioterapia de consolidación con diagnóstico de linfoma de células grandes B en el servicio de radioterapia del Hospital Rebagliati durante el periodo establecido.

##### **3.3.2 Tamaño de la muestra:**

En este caso, se tomará toda la población que haya presentado recurrencia posterior a la radioterapia para realización del estudio. A cada sujeto de estudio definido como caso se le asignará dos controles los cuales no hayan presentado recurrencia posterior a tratamiento de radioterapia de consolidación.

##### **3.3.3 Selección de la muestra**

La selección de los sujetos de investigación es de tipo no probabilística por conveniencia dado que el número del cual se tiene evidencia no es tan grande y se selecciona a todos los casos con recurrencia post radioterapia, además que no definimos un número de muestra específico para trabajar con la totalidad de

los pacientes que tuvieron recurrencia posterior a la radioterapia de consolidación.

***CRITERIOS DE INCLUSIÓN:***

Los pacientes que están dentro del estudio tienen que cumplir lo siguiente:

**CRITERIOS DE DEFINICIÓN DE CASO:**

1. Diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de células grandes B.
2. Haber recibido tratamiento con quimioterapia y haber presentado respuesta completa imagenológica después del mismo.
3. Haber recibido tratamiento de radioterapia de consolidación a región primaria.
4. Presentar posterior a radioterapia de consolidación recurrencia de enfermedad local o a distancia.

**CRITERIOS DE DEFINICIÓN DE CONTROLES:**

1. Cumplir con los tres primeros criterios de definición de caso.
2. No haber presentado recurrencia de enfermedad posterior a la radioterapia de consolidación.

***CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:***

Tanto los pacientes incluidos en el grupo casos como en el grupo control tendrán como criterio para ser excluidos lo siguiente:

1. No contar con historia clínica completa.
2. No contar con seguimiento posterior a radioterapia con control de imágenes.
3. No haber completado el tratamiento de radioterapia de consolidación.
4. No haber tenido respuesta imagenológica completa posterior al tratamiento de quimioterapia.
5. Haber iniciado quimioterapia de segunda o tercera lineal inmediatamente después a radioterapia de consolidación.

### 3.4 Operacionalización de variables:

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>TIPO DE VARIABLE RELACION Y NATURALEZA</b>	<b>CATEGORÍA O UNIDAD</b>
Edad	Número de años del paciente al momento del diagnóstico	Número de años indicado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	Años de nacido.
Sexo	Genero orgánico	Sexo señalado en la historia clínica	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	0= Femenino 1= Masculino
Tiempo de enfermedad	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta un punto específico.	Tiempo entre el diagnóstico e inicio de radioterapia en semanas.	Razón discreta	Independiente Cuantitativa	Semanas.
Anatomía patológica	Resultado de biopsia para el diagnóstico de caso.	Resultado específico de LNHDCGB en anatomía patológica	Nominal dicotómica	Independiente Cualitativa	0= NO 1= SI
Respuesta completa	Ausencia de enfermedad posterior a un tratamiento específico	Estudio de imágenes negativo posterior a quimioterapia	Nominal dicotómica	Independiente Cualitativa	0= NO 1= SI
Antecedente de otras neoplasias	Preexistencia de otra enfermedad oncológica	Antecedente de otro cáncer registrado en la HC.	Nominal dicotómica	Independiente Cualitativa	0= NO 1= SI

Tipo de quimioterapia recibida	Fármacos citotóxicos administrados en el tratamiento	Registro de fármacos citotóxicos usados	Nominal politómica	Independiente Cualitativa	Fármacos utilizados y cantidad de cursos
Tiempo entre quimioterapia y radioterapia de consolidación	Periodo transcurrido entre ambos tratamientos	Registro de semanas transcurridas entre ambos tratamientos	Razón discreta	Independiente Cuantitativa	Semanas.
Dosis de radioterapia recibida	Cantidad de radiación administrada en el tratamiento	Registro en historia clínica de radiación recibida por el paciente	Razón discreta	Independiente Cuantitativa	Grays (Gy).
Tratamiento irregular	Tratamiento recibido de radioterapia de forma no continua	Registro en historia clínica de periodos de suspensión de tratamiento.	Nominal dicotómica	Independiente Cualitativa	0= NO 1= SI
Recurrencia de enfermedad	Presencia de signos imagenológicos de enfermedad posterior a tratamiento	Registro de estudio de imágenes positivo para enfermedad.	Nominal dicotómica	Dependiente Cualitativa	0= NO 1= SI
Tipo de recurrencia	Recurrencia de enfermedad según el nivel al que se ha presentado	Registro de estudio de imágenes determinando localización de recurrencia	Nominal dicotómica	Dependiente Cualitativa	0= local 1= loco regional 2= a distancia

### **3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

La recolección de la información será de tipo documental, que tendrá origen en las historias clínicas de los pacientes participantes de esta investigación. Para la recolección de datos se utilizará la ficha de recolección de datos elaborada por la médica investigadora (anexo 2).

Por tratarse de una ficha de recolección, su contenido será validado por juicio de expertos, que luego de realizar su evaluación, sus respuestas serán contrastadas mediante una prueba binomial.

### **3.6 Procesamiento y plan de análisis de datos:**

Se utilizará el programa Excel (Office 2017) y Stata (v 14) para el registro de los datos y los análisis estadísticos.

Para la estadística descriptiva, se calcularán frecuencias absolutas y relativas (%) para las variables cualitativas, mientras que se calcularán medidas de tendencia central y dispersión (desviación estándar) para las variables cuantitativas.

Para determinar los factores asociados a recurrencia posterior a radioterapia de consolidación en linfoma no hodgkin se realizará la prueba Chi – Cuadrado, tomando en consideración un nivel de significancia del 5%, es decir un valor  $p < 0.05$  será considerado como significativo. Además, para determinar adicionalmente si estos factores son o no de riesgo se calculará la Odds Ratio (OR).

### **3.7 Aspectos éticos**

Se cumplirán los procedimientos instaurados por la institución y se respetarán las normas éticas de la Declaración de Helsinki. No se utilizará identificadores y los datos que permitan la identificación de los pacientes serán encriptados para proteger su privacidad y confidencialidad. No será necesaria la obtención de un consentimiento informado debido a que se realizará una recolección de datos de fuentes secundarias con origen en historias clínicas. Este protocolo de investigación

deberá ser autorizado antes de su ejecución por el comité de ética de investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y de la universidad Ricardo Palma. Asimismo, se pedirán los permisos necesarios para ejecución en la oficina de investigación y docencia de la institución. De llegar a publicarse, los datos obtenidos serán manipulados por personal relacionado con la investigación.



## IV. RECURSOS Y CRONOGRAMA

### 4.1 Recursos:

Humanos: Se cuenta además del investigador principal para el desarrollo del presente con un asesor metodológico y un estadístico para la evaluación de los valores de asociación y distribución de la data.

Materiales:

- Papel bond A4.
- Pizarra acrílica.
- Plumones para pizarra.
- Útiles de escritorio.
- USB portátil. Computadora portátil
- Otros

### 4.2 Cronograma

	Enero - Marzo 2022		Abril 2022		May-jun 2022		Julio 2022		Agosto 2022		Setiem. 2022	
Planteamiento del problema	X											
Formulación de objetivos e hipótesis	X											
Recolección de Bibliografía	X											
Elaboración del Marco Teórico.		X	X									
Diseño del estudio			X	X								
Revisión final del proyecto					X	X						
Aprobación por Comité de Ética						X						
Recolección de datos							X	X	X	x		
Procesamiento y análisis de datos									X	X		
Redacción del informe									X	X		
Presentación del Informe											X	
Envío a publicación												X

### 4.3 Presupuesto

Todos los gastos generados por la elaboración y ejecución de este trabajo de investigación serán asumidos única y exclusivamente por el investigador.

<b>N.º</b>	<b>Descripción del material</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Costo Unitario soles</b>	<b>Total soles</b>
1	Computadora	1	1600	1600
2	Programa antivirus	1	50	50
3	Microsoft Office	1	150	150
4	Impresora	1	700	700
5	Costo del Estadístico	1	1000	1000
6	USB portátil	1	30	30
7	Hojas bond	2 paquetes	20	40
8	Lapiceros	10	2	20
9	Lápiz	10	0.5	5
10	Regla	05	2	10
11	Resaltador	5	3	15
12	Corrector	3	3	9
13	Borrador	5	1	5
14	Copias	1200	0.1	120
	Total			3754

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Manzano Á, Balsalobre Salmerón MD, García López MA. Linfoma primario de bazo difuso de células grandes B doble hit: un subtipo de mal pronóstico. *Revista Colombiana de Cancerología* [Internet]. octubre de 2018 [citado 17 de enero de 2022];22(4):143-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S012390151830060X>
2. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Aug;87(2):146-71.
3. Guevara NM, Jaramillo PE, Rendón J, Gaviria LM. Caracterización de factores pronósticos en pacientes con linfoma B difuso de células grandes. 2014;39:11.
4. Hunt KE, Reichard KK. Diffuse large B-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132 (1): 118-24.
5. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med* 1993; 329 (14):987-94.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32:3059-67.
7. Feugier P, Perrot A. Linfomas no Hodgkin: diagnóstico y tratamiento. *EMC - Tratado de Medicina* [Internet]. abril de 2012 [citado 10 de mayo de 2022];16(1):1-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1636541012611398>
8. Fisher RI, Mauch PM, Harris NL, Friedberg JW. Non-Hodgkin's lymphoma. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1957-7.
9. Miller TP, Dahlborg S, Cassady R, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998;339(1):21-6.

10. Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1197-205.
11. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. A phase III comparison of CHOP vs. m-BACOD vs. ProMACE-CytaBOM vs. MACOP-B in patients with intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma: results of SWOG-8516 (Intergroup 0067), the National High Priority Lymphoma Study. *Ann Oncol*. 1993;5 Suppl 2: S91-5.
12. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.
13. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579–86.
14. Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D. The Role of Surveillance CT Scans in Patients with Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* [Internet]. enero de 2003 [citado 10 de mayo de 2022];44(1):123-5. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1042819021000040323>
15. Luigi Zinzani P, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, et al. Role of [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scan in the Follow-Up of Lymphoma. *JCO* [Internet]. 10 de abril de 2009 [citado 10 de mayo de 2022];27(11):1781-7. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.16.1513>
16. Moleti ML, Testi AM, Foà R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* [Internet]. junio de 2020 [citado 7 de junio de 2022];189(5):826-43. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16461>
17. Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, Beriwal S. Treatment Selection and Survival Outcomes in Early-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Do We Still Need Consolidative Radiotherapy? *JCO* [Internet]. 10 de noviembre de 2015 [citado 7 de junio de 2022];33(32):3710-7. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.61.7654>
18. Zimmermann M, Oehler C, Mey U, Ghadjar P, Zwahlen DR. Radiotherapy for Non-Hodgkin's lymphoma: still standard practice and not an outdated treatment option. *Radiat Oncol* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 7 de

- junio de 2022];11(1):110. Disponible en: <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-016-0690-y>
19. Kim DW, Lee G, Lee H, Mahal AR, Lam MB, Ng AK. Response to hyperfractionated accelerated radiotherapy in chemotherapy-refractory non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* [Internet]. 11 de mayo de 2020 [citado 7 de junio de 2022];61(6):1428-34. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2020.1719096>
  20. Eismann J, Elsayad K, Rolf D, Sarif I, Wardelmann E, Berssenbrügge H, et al. Intensity-modulated Radiotherapy in Patients With Aggressive Extranodal Non-Hodgkin Lymphoma of the Head and Neck. *Anticancer Res* [Internet]. octubre de 2021 [citado 7 de junio de 2022];41(10):5131-5. Disponible en: <http://ar.iijournals.org/lookup/doi/10.21873/anticancer.15330>
  21. Imber BS, Yahalom J. Radiotherapy for Non-Hodgkin Lymphomas. *Cancer J* [Internet]. mayo de 2020 [citado 7 de junio de 2022];26(3):217-30. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/PPO.0000000000000453>
  22. Medici CTM, Mauro GP, Casimiro LC, Weltman E. Impact of HIV infection on consolidative radiotherapy for non-Hodgkin diffuse large B-cell lymphoma. *Radiat Oncol* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 7 de junio de 2022];15(1):153. Disponible en: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-020-01589-1>
  23. Merino, Shirley. Asociación entre pronóstico y los factores de riesgo del linfoma no Hodgkin de células B [Internet]. Jorge Aliaga, editor. Universidad Privada Antenor Orrego 2021. Available from: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/7572>.
  24. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M. Linfomas no Hodgkin de estirpe B. 2018;26.
  25. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* [Internet]. noviembre de 2011 [citado 17 de mayo de 2022];105(11):1684-92. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/bjc2011450>
  26. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* [Internet]. 1 de enero de 2006 [citado 17 de mayo de 2022];107(1):265-76. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/107/1/265/21762/Lymphoma-incidence-patterns-by-WHO-subtype-in-the>

27. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* [Internet]. 11 de noviembre de 2010 [citado 17 de mayo de 2022];116(19):3724-34. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/116/19/3724/28018/Incidence-of-hematologic-malignancies-in-Europe-by>
28. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* [Internet]. 6 de diciembre de 2012 [citado 17 de mayo de 2022];120(24):4795-801. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/120/24/4795/31020/Classification-of-nonHodgkin-lymphoma-in-Central>
29. Weltgesundheitsorganisation. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editores. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 585 p. (World Health Organization classification of tumours).
30. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630–6.
31. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109:1857–61.
32. Balosso J, Missohou F, Antoni D, Hennequin C, Mahé MA, Simon L, et al. Radiotherapy of lymphomas. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. febrero de 2022 [citado 28 de mayo de 2022];26(1-2):388-96. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1278321821002961>
33. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Hodgkin's Lymphoma. Version 2. 2022. <http://www.nccn.org>.
34. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, ESMO Guidelines Committee, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116–25.
35. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first

randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040–5.

36. Zimmermann M, Oehler C, Mey U, Ghadjar P, Zwahlen DR. Radiotherapy for Non-Hodgkin's lymphoma: still standard practice and not an outdated treatment option. *Radiat Oncol* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 28 de mayo de 2022];11(1):110. Disponible en: <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-016-0690-y>

## ANEXOS

### Anexo 1: Matriz de consistencia

Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	VARIABLES	Metodología
¿Cuáles son los factores asociados a recurrencia en pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin De Células Grandes B tratados con Radioterapia de consolidación en el Servicio de Radioterapia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2015 al 2019?	<p><b>Objetivo general</b></p> <p>Determinar los factores asociados a recurrencia en pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin De Células Grandes B tratados con Radioterapia de consolidación en el Servicio de Radioterapia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2015 al 2019.</p> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <p>Caracterizar a los pacientes con diagnóstico de recurrencia por Linfoma No Hodgkin De Células Grandes B tratados con Radioterapia de consolidación.</p> <p>Identificar si el tiempo transcurrido entre final de quimioterapia y radioterapia de consolidación es un factor asociado a recurrencia.</p> <p>Identificar si la dosis recibida de radioterapia externa es un factor asociado a recurrencia.</p> <p>Identificar si la no continuidad de tratamiento o el tratamiento irregular al recibir la radioterapia es un factor asociado a recurrencia.</p>	El tiempo transcurrido entre la quimioterapia y la radioterapia de consolidación, la dosis de radiación recibida, y el tratamiento irregular o no continuo si son factores relacionados a recurrencia de linfoma no Hodgkin de Células Grandes B tratados con radioterapia de consolidación.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edad</li> <li>2. Sexo</li> <li>3. Tiempo de enfermedad</li> <li>4. Anatomía patológica</li> <li>5. Respuesta completa</li> <li>6. Antecedente de otras neoplasias</li> <li>7. Tipo de quimioterapia recibida</li> <li>8. Tiempo entre quimioterapia y radioterapia de consolidación</li> <li>9. Dosis de radioterapia recibida</li> <li>10. Tratamiento irregular</li> <li>11. Recurrencia de enfermedad</li> <li>12. Tipo de recurrencia</li> </ol>	<p>Tipo de estudio:</p> <p>El presente estudio es observacional cuantitativo, retrospectivo, analítico de casos y controles, de corte transversal.</p> <p>Diseño de investigación</p> <p>El estudio es retrospectivo, debido a que evaluará datos de años anteriores (periodo del 2015 al 2019). Observacional porque no presentará intervención en los participantes y no se manipulará las variables en estudio. Analítico dado de la estadística para representar las variables y su distribución va a ser de tipo analítica intentando buscar asociación de factores. Cuantitativo porque se expresará numéricamente y hará uso de las estadísticas de tipo analítica.</p> <p><u>Población y muestra:</u></p> <p>Población:</p> <p>La población de este estudio está representada por los pacientes tratados con radioterapia de consolidación con diagnóstico de linfoma de células grandes B en el servicio de radioterapia del Hospital Rebagliati durante el periodo establecido.</p> <p>Tamaño de la muestra:</p> <p>En este caso, se tomará toda la población que haya presentado recurrencia posterior a la radioterapia</p>



				<p>para realización del estudio. A cada sujeto de estudio definido como caso se le asignará dos controles los cuales no hayan presentado recurrencia posterior a tratamiento de radioterapia de consolidación.</p> <p>Selección de la muestra: La selección de los sujetos de investigación es de tipo no probabilística por conveniencia dado que el número del cual se tiene evidencia no es tan grande y se selecciona a todos los casos con recurrencia post radioterapia, además que no definimos un número de muestra específico para trabajar con la totalidad de los pacientes que tuvieron recurrencia posterior a la radioterapia de consolidación.</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: CRITERIOS DE DEFINICIÓN DE CASO: Diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de células grandes B. Haber recibido tratamiento con quimioterapia y haber presentado respuesta completa imagenológica después del mismo. Haber recibido tratamiento de radioterapia de consolidación a región primaria. Presentar posterior a radioterapia de consolidación recurrencia de enfermedad local o a distancia.</p> <p>CRITERIOS DE DEFINICIÓN DE CONTROLES:</p>
--	--	--	--	--

				<p>Cumplir con los tres primeros criterios de definición de caso.</p> <p>No haber presentado recurrencia de enfermedad posterior a la radioterapia de consolidación.</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:</p> <p>Tanto los pacientes incluidos en el grupo casos como en el grupo control tendrán como criterio para ser excluidos lo siguiente:</p> <p>no contar con historia clínica completa.</p> <p>no contar con seguimiento posterior a radioterapia con control de imágenes.</p> <p>no haber completado el tratamiento de radioterapia de consolidación.</p> <p>no haber tenido respuesta imagenológica completa posterior al tratamiento de quimioterapia.</p> <p>haber iniciado quimioterapia de segunda o tercera línea inmediatamente después a radioterapia de consolidación.</p>
--	--	--	--	---

**Anexo 2: Instrumentos de recolección de datos**

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

*FACTORES ASOCIADOS A RECURRENCIA POST RADIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS GRANDES B.*

*HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2015-2019*

---

Fecha: \_\_\_\_\_

Ficha N°: \_\_\_\_\_

---

1. Datos Generales:

Número de HC: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Tiempo de enfermedad: \_\_\_\_\_

Diagnóstico con anatomía patológica completo y específico: ( ) SI ( ) NO

Cuenta con estudio de imágenes que evidencie respuesta completa posterior a quimioterapia: ( ) SI ( ) NO

Tipo de quimioterapia recibida: (detalle de citotóxicos, cursos recibidos, porcentaje de dosis total o subtotal)

---

---

---

Registra antecedente personal o familiar de otras neoplasias: ( ) SI ( ) NO

Detallar: \_\_\_\_\_

---

---

2. Datos específicos de la investigación:

Dosis de radiación recibida en Gy: \_\_\_\_\_

Tiempo transcurrido entre final de la quimioterapia e inicio de la radioterapia de consolidación: \_\_\_\_\_

Hubo periodos de suspensión de tratamiento o llevo tratamiento irregular:

SI  NO

Detallar e incluir motivo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Presentó recurrencia posterior a RTE de consolidación:  SI  NO

Solo para los casos (no controles):

Tipo de recurrencia:  local

locorregional

a distancia.

### Anexo 3: Solicitud de permiso institucional

#### MODELO DE SOLICITUD PARA EVALUACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN ESSALUD

Ciudad, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Jefe de la IEAI del órgano

Presente. -

Asunto : Solicitud de evaluación y aprobación de protocolo de investigación

De mi consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarlo cordialmente y a su vez solicitarle la evaluación del Protocolo de investigación denominado "\_\_\_\_\_", por parte del Comité Institucional de Ética en Investigación, así como la presentación ante la gerencia/dirección para su aprobación.

Se trata de un estudio tipo observacional, cuyo investigador principal pertenece al Departamento/Servicio/Área de \_\_\_\_\_ del órgano \_\_\_\_\_. El proyecto se llevará a cabo en Centro de investigación/Departamento/Servicio/Área de \_\_\_\_\_ del Hospital/EESS \_\_\_\_\_ de la Red Prestacional/Asistencial \_\_\_\_\_.

Sin otro particular, hago propicia la ocasión para renovarle los sentimientos de mi especial consideración.

Atentamente,

\_\_\_\_\_  
Investigador Principal/Coinvestigador responsable  
DNI:



## Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: **Maruja Mendoza Toribio**  
Título del ejercicio: **Proyectos de investigación Residentado**  
Título de la entrega: **Factores asociados a recurrencia post radioterapia de conso...**  
Nombre del archivo: **MENDOZA\_TORIBIO\_-\_PROYECTO\_-\_RADIOTERAPIA\_1.docx**  
Tamaño del archivo: **164.09K**  
Total páginas: **36**  
Total de palabras: **8,236**  
Total de caracteres: **48,148**  
Fecha de entrega: **21-sept.-2022 07:45p. m. (UTC-0500)**  
Identificador de la entre... **1905791092**



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Factores asociados a recurrencia post radioterapia de consolidación en  
pacientes con linfoma no hodgkin de células grandes b. Hospital Nacional

Edgardo Rebagliati Martins 2015-2019

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Radioterapia

**AUTOR(ES)**

Mendoza Toribio, Maruja

(ORCID: 0000-0001-7852-7820)

**ASESOR(ES)**

Jimenez Arismendiz, Harold Steward

(ORCID: 0000-0001-9564-5050)

**Lima, Perú**

**2022**

# Factores asociados a recurrencia post radioterapia de consolidación en pacientes con linfoma no hodgkin de células grandes b. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2015-2019

## INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>19%</b>	<b>18%</b>	<b>9%</b>	<b>7%</b>
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>P. Feugier, A. Perrot. "Linfomas no Hodgkin: diagnóstico y tratamiento", EMC - Tratado de Medicina, 2012</b>	<b>4%</b>
	Publicación	
<b>2</b>	<b>repositorio.upch.edu.pe</b>	<b>3%</b>
	Fuente de Internet	
<b>3</b>	<b>Submitted to Universidad de San Martín de Porres</b>	<b>2%</b>
	Trabajo del estudiante	
<b>4</b>	<b>www.medigraphic.com</b>	<b>2%</b>
	Fuente de Internet	
<b>5</b>	<b>coek.info</b>	<b>2%</b>
	Fuente de Internet	
<b>6</b>	<b>scielo.sld.cu</b>	<b>1%</b>
	Fuente de Internet	
<b>7</b>	<b>Submitted to unap</b>	<b>1%</b>
	Trabajo del estudiante	