

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**ASOCIACION ENTRE FLIPI-1 Y LA SUPERVIVENCIA
LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE LINFOMA FOLICULAR EN EL
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ENTRE
LOS AÑOS 2010-2019**

**PRESENTADO POR BACHILLER
MICHAEL FERNANDO PADILLA CHAVEZ**

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

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

**Dr. Brady Beltrán Garate, Médico oncólogo
ASESOR**

LIMA, PERÚ 2021

AGRADECIMIENTOS

Gracias a la Universidad Ricardo Palma por la formación recibida.

A los doctores: Johny De la Cruz, Brady Beltrán, Dante Quiñones y cada persona que me brindó su tiempo, dedicación, compromiso y ayuda en la elaboración del presente.

Eterna gratitud a mis abuelos: Alcira, Bruno y Maximina; a mis padres Mario y Nancy, incansables seres que dan enseñanza, sentido y motivación a mi trayectoria

Cecilia y Diego queridos hermanos gracias por el afecto, soporte y compañía brindada.

John, hermano gracias por asistirme en un sinfín de escenarios y circunstancias.

*El esfuerzo de este trabajo
se la dedico con mucho
cariño y respeto a todas las
grandes personas que eh
conocido, Maestros, amigos,
conocidos y en especial a mi
familia en su totalidad que
pusieron, sin saberlo, una
baldosa en mi camino....*

RESUMEN

Introducción: El linfoma folicular es un subtipo de linfoma de bajo grado y crecimiento lento de linfomas no hodgkin, considerado el segundo más frecuente de todos. **Objetivos:** Determinar la asociación entre FLIPI-1 y la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre entre los años 2010 – 2019 **Metodología:** Estudio de tipo observacional, analítico, transversal, cohorte, retrospectivo. La muestra fue de 88 pacientes. el análisis de supervivencia se analizó mediante Kaplan Meier involucrando a las variables: Subgrupos FLIPI, grado histológico, afectación de sitios extranodales y sexos; el HR (IC 95%) fue obtenido por el análisis de regresión de cox. **Resultados:** La media de la edad fue de 58.3 años \pm 13,8, el sexo femenino fue del 51,1%, las frecuencias más altas estuvieron representadas por FLIPI intermedio (40,2%), Grado Histológico I-II (54,7%), la presencia de afectación extranodal (82,9%). En el análisis bivariado se encontró relación entre FLIPI alto (HR 11,8 IC 95% 1,52 – 91,45 20 p=0,018), afectación extranodal (HR 3,40 IC 95% 1,37 – 8,44 p=0.008) con el evento de recaída. El análisis multivariado arrojó para FLIPI-1 alto (HRa 10,46 IC95%: 1,34 – 81,47, p=0.025), un FLIPI-1 intermedio (HRa 6,16 IC95% 0,77 – 48,99, P=0.086) con respecto a FLIPI-1 bajo. En presencia de afectación extranodal (HRa 3.05 IC 95% 1,22 – 7,62 p=0.017) en relación a supervivencia libre de enfermedad. **Conclusión:** La clasificación de FLIPI-1 alto está relacionado a un mayor riesgo de recaída, en comparación con un FLIPI-1 bajo, en los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular. **Palabras clave:** linfoma no hodgkin (LNH), linfoma folicular, FLIPI-1, afectación extranodal, grado histologico (Decs)

ABSTRACT

Introduction: Follicular lymphoma is a slow-growing, low-grade lymphoma subtype of non-Hodgkin's lymphomas, considered the second most common of all. **Objectives:** To determine the association between FLIPI-1 and disease-free survival in patients diagnosed with follicular lymphoma at the Edgardo Rebagliati Martins Hospital in Lima, between 2010 – 2019. **Methodology:** Observational, analytical, cross-sectional, cohort study, retrospective. The sample consisted of 88 patients. survival analysis was analyzed using Kaplan Meier involving the variables: FLIPI subgroups, histological grade, involvement of extranodal sites and sex; HR (95% CI) was obtained by cox regression analysis. **Results:** The mean age was 58.3 ± 13.8 years, the female sex was 51.1%, the highest frequencies were represented by intermediate FLIPI (40.2%), Histological Grade I-II (54, 7%), the presence of extranodal involvement (82.9%). In the bivariate analysis, a relationship was found between high FLIPI (HR 11.8 95% CI 1.52 - 91.45 20 p = 0.018), extranodal involvement (HR 3.40 95% CI 1.37 - 8.44 p = 0.008) with the relapse event. The multivariate analysis showed high FLIPI-1 (HRa 10.46 95% CI: 1.34 - 81.47, p = 0.025), an intermediate FLIPI-1 (HRa 6.16 95% CI 0.77 - 48.99, P = 0.086) with respect to low FLIPI-1. In the presence of extranodal involvement (HRa 3.05 95% CI 1.22 - 7.62 p = 0.017) in relation to disease-free survival. **Conclusion:** The high FLIPI-1 classification is related to an increased risk of relapse, compared to a low FLIPI-1, in patients diagnosed with follicular lymphoma. **Key words:** non-Hodgkin's lymphoma (NHL), follicular lymphoma, FLIPI-1, extranodal disease, histological grade (MESH)

ÍNDICE

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del problema	02.
1.2 Formulación del problema	04.
1.3 Justificación de la investigación	05.
1.4 Delimitación del problema: Línea de investigación	06.
1.5 Objetivos de la investigación	06.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación	08.
2.2 Bases teóricas	10.
2.3 Definición de conceptos operacionales	12.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis	14.
3.2 Variables principales de investigación	15.

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipo y diseño de investigación	16.
4.2 Población y muestra	17.
4.3 Operacionalización de variables	19.
4.4 Técnicas E Instrumentos De Recolección De Datos	19.
4.5 Recolección de datos	19.
4.6 Técnica de procesamiento y análisis de datos	20.

4.7. Aspectos éticos	20.
CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	
5.1. Resultados	21.
5.2. Discusión de resultados	31.
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
6.1. Conclusiones	34.
6.2. Recomendaciones	34.
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35.
ANEXOS	39.
ANEXO 1:	ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS
ANEXO 2:	CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS
ANEXO 3:	CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA
ANEXO 4:	CARTA DE ACEPTACIÓN DE USO DE BASE DE DATOS
ANEXO 5:	CARTA DE APROBACIÓN POR COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN FAMURP
ANEXO 5:	ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS
ANEXO 6:	REPORTE DE ORIGINLIDAD DEL TURNITIN
ANEXO 7:	CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER
ANEXO 8:	MATRIZ DE CONSISTENCIA
ANEXO 9:	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES
ANEXO 10:	FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
ANEXO 11:	BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB-URP.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas foliculares son considerados como linfomas no hodgkinianos (LNH) que tienen como origen cualquier parte del cuerpo humano, debido a su predilección por el sistema linfático en general ¹; se encuentra clasificado como un subtipo de linfoma indolente de bajo grado y crecimiento lento ² es considerado como el segundo más frecuente de estos linfomas en su totalidad ³. En Perú, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) el 2018 notificó 3357 casos nuevos ubicándolo entre los cinco cánceres de mayor frecuencia y como segunda neoplasia de tipo LNH del total en frecuencia⁴.

En la actualidad se han realizado múltiples estudios que han confluído en la creación y especialización de índices de pronósticos para los distintos sub grupos LNH, como en el caso del linfoma folicular, siendo el 2004 el año de publicación de: “Follicular lymphoma prognostic index” (FLIPI) aportando la clasificación FLIPI (FLIPI-1) que es una herramienta validada y aceptada como índice pronóstico de sobrevida global, el que hasta la actualidad sigue siendo tomado en cuenta en el estudio y evaluación de los pacientes en este tipo de neoplasias; conteniendo un enfoque específico de clasificación de grupos de riesgos y siendo aplicable en el campo médico de la especialidad⁵; En el tiempo constantemente es tomado como referencia en estudios por su capacidad pronóstica y por su clasificación de grupos de riesgo, como se encuentra descrito por *Farheen Mir et al* en el 2020, el que corrobora la capacidad del índice FLIPI en la evaluación de pronóstico de vida (sobrevida global) y en otros indicadores de supervivencia (supervivencia libre de progresión) ⁶.

El índice FLIPI-1 es una herramienta útil de fácil empleo como pronóstico de sobrevida, Sin embargo no se considera a este índice para la toma de decisiones en relación a los esquemas de tratamiento ni tampoco se cuenta con estudios que describan factores de riesgo propios que predisponga a este tipo de linfomas, debiendo ser tomada para la mejor decisión terapéutica en favor a los pacientes por tener un alto valor predictivo en tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global⁷. A nivel nacional existe poca información cerca de la aplicación del FLIPI por lo cual

consideramos que es de suma importancia colaborar con estudios clínicos que provean mayor información para la prevención, tratamiento y pronóstico de esta neoplasia, además de también dar el valor a herramientas internacionales factibles en su uso dentro de protocolos nacionales.

Por lo expuesto, surge la necesidad de 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.

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los linfomas foliculares representan una problemática actual al ser un tipo de neoplasia que afecta al sistema linfático, teniendo como objetivo en mayor porcentaje a la estirpe de las células B del sistema inmunológico ¹, es considerado parte de los linfomas no hodgkinianos (LNH) y un subtipo de linfoma indolente de bajo grado con crecimiento lento ² representado por el 70% y como el segundo más frecuente de todos los linfomas en total con un 35% (antecedido solo por el linfoma difuso de células grandes B) ³.

Las tasas de incidencia reportadas de LNH describe una incipiente predilección por el sexo femenino que aumenta con la edad, siendo la 5ta y 6ta década de vida la mayormente afectada, pero se encuentra reportados casos a edades más tempranas e inclusive siendo mucho más raro en la etapa pediátrica. Los pocos casos descritos en esta etapa tienen un comportamiento no predecible, con una evolución diversa pero presentando un excelente pronóstico ⁸. Las tasas altas de frecuencia en el mundo pertenecen a Norte américa, Europa occidental, Oceanía y algunos países africanos; mientras que las tasas más altas de mortalidad se encuentra el países como nueva Zelanda , Israel y Canadá ⁹.

GLOBOCAN, entidad encargada de realizar estudios sobre cáncer a nivel mundial, reportó en el 2008: 12.7 millones de casos, de los cuales son 7.6

millones muertes en todo el mundo y coloca al Perú entre las 3 tasas de mortalidad estandarizada más altas en Latinoamérica entre el periodo 2007 y 2009 con 136.6 muertes por 100 mil habitantes, precedidas sólo por Cuba y Uruguay¹⁰. En Perú, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) el 2018 notificó 3357 casos nuevos, diagnosticados mediante patología, de linfoma no hodgkin, ubicándolo entre los cinco cánceres de mayor frecuencia (después cérvix, estomago, mama y próstata respectivamente)¹¹, además de clasificarla como la segunda neoplasia de tipo LNH en frecuencia, por debajo de los linfomas de alto grado de células B⁸, en correlación a estadísticas mundiales.

Al no estar descrito factores de riesgo específicos para el linfoma folicular y debido al comportamiento de tipo indolente no agresivo y de evolución muy heterogénea (con etapas de recaídas constantes y no predecibles) se han realizado a la actualidad múltiples estudios concibiendo la creación y especialización de índices de pronósticos específicos para esta neoplasia, Iniciando el año 1993, *Shipp et al.* Realizando un estudio de 3273 participantes con el diagnóstico de linfoma no hodgking, estableciendo el IPI (international prognostic index), el que valida factores de riesgo aplicables solo para LNH de categoría agresiva¹². En el 2004 *Philippe Solal-Ce ligny et al*, a partir de un análisis retrospectivo de datos de sobrevida en una población de 4167 pacientes con diagnóstico de linfoma folicular entre los años de 1985 al 1992, expusieron tres categorías de riesgo: bajo, intermedio y alto discriminados respectivamente por una puntuación establecida en razón de factores de riesgo, evaluando también datos de sobrevida global según cada grupo mencionado siendo 90.6% y 70.7% para el de bajo riesgo, 77.6% y 50.9% para el riesgo intermedio y 52.5% y 35.5% para el de riesgo alto estudiados a los 5 y 10 años respectivamente; creando así el FLIPI¹³ validado y aceptado como una herramienta de uso y aplicación sencilla en la práctica médica especializada.

Los análisis de los indicadores supervivencia libre de progresión y supervivencia global se encuentran documentados como en el reporte del estudio realizado por *A. K. Nooka et al.* en el año 2013 con una totalidad de

2192 pacientes en tratamiento médico oncológico, obteniendo como Hazard ratio ajustado en la comparación al grupo de riesgo bajo: 2.38, 6.24 en los grupos de riesgo intermedio y alto en la evaluación de supervivencia global; además de 1.63 y 2.37 respectivamente para el indicador supervivencia libre de progresión¹⁴ o como en el de *Farheen Mir et al* el año 2020 donde se reagruparon los factores de riesgo en bajo y alto, eliminando al subgrupo intermedio y reportando para FLIPI-1, en el ensayo GALLIUM, la supervivencia libre de progresión de un 8.1% y 6.9% y sobrevida global de 3.9% y 5.0% a los 2 y 3 años; así como en el ensayo SABRINA de un 16.9%, 19.2% (SLP) y 6.5%, 11.2% (SG) respectivamente a esos años¹⁵. Corroborando la capacidad del índice FLIPI tanto para la clasificación y evaluación de riesgo como para pronóstico en tasas de supervivencia.

Por lo expuesto, inferimos que en la actualidad el linfoma folicular es un latente e inquietante problema médico venidero, por ser una de las neoplasias con frecuencia elevada en nuestro país, añadiéndosele, el incremento en la sobrevida global de la población en general, debe motivar a un compromiso a futuro como personal de salud y estimular a estudios en pronósticos de sobrevida, buscando así, la asociación de 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.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Existe asociación entre el FLIPI-1 y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 - 2019?

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 que ubica al cáncer como segunda prioridad nacional en investigación. En congruencia a La universidad Ricardo Palma, que en consejo universitario

N°0510-2021-virtual aprobó las líneas de investigación 2021-2025 en el área de conocimiento: Medicina, registrando a este problema como segunda prioridad en investigación.

1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

Siendo el linfoma Folicular, uno de los dos tipos más frecuentes entre los LNH, es de importancia contar con literatura e investigaciones actualizadas a nivel de Latinoamérica sobre esta patología, tanto para la prevención, el pronóstico y para su tratamiento en favor de nuestra población.

En el tiempo se han ido desarrollando índices de pronóstico para los LNH iniciándose con la creación del IPI el año 1994, y especializándose para los distintos subtipos, los cuales tienen una presentación y comportamiento distinto como el linfoma folicular; concibiéndose el pronóstico internacional para linfoma folicular (FLIPI) de tipo 1 y 2. El primero creado hacia el año 2004 donde aún no se utilizaba medicamentos biológicos en los esquemas de tratamiento de estas neoplasias; el segundo creado hacia el año 2009 con la evaluando otros factores de riesgo como: B2 macroglobulina, el tamaño del nódulo linfático y la infiltración de medula ósea.

Se ha demostrado que el FLIPI-2 no ha presentado diferencia significativa en pronóstico con respecto al FLIPI-1¹⁶ convirtiéndola en una herramienta de uso sencillo por el profesional especialista que ofrece un énfasis al examen clínico (siendo el marcador sérico LDH y la hemoglobina, los únicos parámetros laboratoriales requeridos), realizando una menor invasión al paciente para la evaluación de su pronóstico, ordenando y agrupando a los pacientes para la evaluación de distintos otros marcadores nuevos y prometedores en la actualidad, así como, las tasas pronosticas como los de SG, SLP y SLE con resultados innovadores para su valoración en la aplicación de esquemas de tratamiento específicos¹⁴. Los últimos estudios clínicos realizados en el extranjero han demostrado que a partir de la inclusión de medicamentos biológicos en el tratamiento, como el rituximab, los indicadores los indicadores

de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global se han prolongado ²,siendo necesario contar con información actualizada de nuestra población.

A nivel nacional existe poca información en el ámbito de la investigación para este segundo subtipo de LNH en frecuencia, siendo de suma importancia colaborar con estudios clínicos nacionales que provean contenido científico para la prevención, tratamiento y pronóstico de esta enfermedad, y en esta tesis en particular, el dar correcto uso y valor a índices internacionales en el ambiente galénico.

1.5. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA:

El presente estudio engloba a todos los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que ingresaron al servicio de oncología del hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019.

1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

1.6.1. General

- Determinar la relación entre FLIPI-1 y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre los años 2010 - 2019

1.6.2. Específicos

- Determinar la relación del grupo de riesgo alto de FLIPI-1 y la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.
- Identificar la relación entre la presencia de afectación extraganglionar y la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.
- Establecer la relación entre sexo y la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.
- Determinar la relación entre el grado histológico estratificado según estadio clínico Ann Arbor afecta la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN:

2.1.1. Antecedentes internacionales:

Follicular Lymphoma International Prognostic Index. 2004. *Philippe Solal-Céligny et al*⁵. Estudio tipo retrospectivo, analítico con el objetivo de crear una herramienta sencilla de pronóstico específico en pacientes con linfoma folicular. Analizando datos clínicos de 4167 pacientes con diagnóstico de Linfoma folicular entre los años 1985 - 1992 y exponiendo el FLIPI, índice de pronóstico que tiene como factores de riesgo edad, LDH, estadio Ann Arbor, hemoglobina y presencia de nódulos linfáticos; clasificando a los pacientes en 3 grupos de riesgo definidos: Bajo, intermedio y alto riesgo; reportando también una supervivencia global a 5 años del 90.6%, 77.6%, 52.5%, y a los 10 años 70.7%, 50.9%, 35.5% respectivamente según grupo de riesgo.

Revalidation of the Flipi Score in the Era of Immunotherapy. 2007 *German Stemmelin et al*¹⁷. Estudio que cuenta con una población de 62 pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en grados histológicos I, II, IIIa, teniendo al mayor porcentaje de pacientes a 36 varones (58.06%). Según FLIPI-1 se encontró: riesgo bajo 38%, riesgo intermedio 34%, y riesgo alto 27.4%. La SG a 10 años para los 62 pacientes fue 81,8%. La SG a 5 años para aquellos con un FLIPI de riesgo bajo, intermedio y alto fue 100% , 84,2% y 52% respectivamente. La diferencia en la SG a 5 años fue estadísticamente significativa entre riesgo bajo y alto, riesgo intermedio y alto, pero no pudo demostrar una diferencia significativa entre riesgo bajo e intermedio.

Follicular lymphoma patients with a high FLIPI score and a high tumor burden: A risk stratification model. 2015. *Boško Andjeliü et al*⁸. Estudio de tipo retrospectivo, analítico que contó con una población de 57 pacientes, con diagnóstico de linfoma folicular de alto riesgo según FLIPI-1 (más de 3 puntos). La supervivencia fue medida

mediante métodos de Kaplan-meier y comparados mediante pruebas de long-Rank obteniendo 28 (49.1%) pacientes que sobrevivieron 5 años a más. El porcentaje de pacientes con referencia al grado histológico encontrado fueron: tipo 1: 29(50.9%) tipo 2: 19 (33.3%) y 3a: 9 (15.8%).

Long-term outcomes of autologous stem cell transplantation for follicular non-Hodgkin lymphoma: effect of histological grade and Follicular International Prognostic Index. 2008. *Julie M Vose et al*¹⁹. Realizaron un estudio donde el 35% pertenece a la categoría FLIPI de bajo riesgo, otro 35% FLIPI de riesgo intermedio, un 15% FLIPI de alto riesgo. Reportando también un 63% de supervivencia general a los 5 años y un 44% de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 5 años en la población total.

Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. 2013. Publicado por *A K Nooka et al*¹⁴ cohorte con una totalidad de 2192 pacientes estudiados encontró una relación significativa de predicción entre la agrupación del índice FLIPI-1, supervivencia general y la supervivencia libre de progresión.

FCG (FLIPI, Charlson comorbidity index, and histological grade) score is superior to FLIPI in advanced follicular lymphoma. 2016. *Biljana Mihaljevic et al*⁰. Con una población de 224 pacientes estudiada de forma retrospectiva y analítica, entre los años 2000 y 2014. Obtiene una discreta prevalencia de 131 mujeres en la población representados por 58.5%. 152 (67.9%) presentaban los grados histológicos grado 1 y 2, mientras que el resto (25.9%) correspondían al grado 3. Entre los resultados se dio a conocer que los pacientes mayores de 60 años tenían una SG inferior (Long Rank = 10,63, p = 0,001) con relación a pacientes más jóvenes.

Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. 2020. *Connie L. Batlevi et al*¹. publicó el estudio retrospectivo de tipo cohortes, contando con una universo de 1446 pacientes en el que se encontró que la SG fue del 92% de la totalidad de la población a los 5 años, Los pacientes se evaluaron en subgrupos del índice FLIPI-1 (estables o incrementados) donde los pacientes que recibieron tratamiento tuvieron un incremento en la sobrevida global y una reducción significativa al indicador supervivencia libre de la enfermedad; este indicador fue de 0.6 años (con un IC 95% 0.5–0.8) y para pacientes con tratamiento de rituximab en primera línea fue de 3.91 años (IC 95% 3.39–4.79)

2.1.2. Antecedentes nacionales:

A la actualidad no se encuentra data nacional acerca de la asociación entre la supervivencia libre de enfermedad y el índice FLIPI-1 en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.

2.2. BASES TEÓRICAS:

2.2.1. Definición:

Los LNH son un grupo amplio de enfermedades neoplásicas de comportamiento maligno originado en las células del sistema inmune y en el sistema linfoide, un 90% de casos pertenece a la estirpe de células B. Entre los subtipos de linfomas su presentación es variada, desarrollada por la expansión clonal de cualquier línea celular (B, T o NK) con un desarrollo lento, reformulando diversos esquemas de evaluación, evolución y tratamiento²². Tiene una presentación clínica de compromiso adenopático como tumores sólidos a la observación y palpación ²³.

Como en todo tipo de neoplasias, existe una afección de distintos genes supresores tumorales y en los proto-oncogenes que se

encuentran en relación a accidentes y mutaciones, que en alto porcentaje afecta los genes c-MYC, PAX 5 y el más resaltante BCL-2²⁴, del cromosoma 18, que se adosa al cromosoma 14, específicamente al gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas IgH, obteniendo la sobreexpresión de su proteína en los linfocitos que desencadena la inhibición de su muerte programada²⁵.

Acompañado a un escenario hiper catabólico asociado al aumento de corticoesteroides, en respuesta al estado de stress concomitante y eventos con depleciones nutricionales produciendo una baja de peso involuntaria en respuesta a la caquexia tumoral, la anorexia e hiporexia compromete el estado constitucional del paciente²⁶. Tiene una presentación peculiar, descrita como una de bajo grado y evolución indolente. La clasificación actualizada según la OMS data del año 2016 contempla más de 50 subtipos diferentes de linfoma no hodgkin, ubicando en mayor frecuencia de afección al linfoma de células grandes B Difuso y al linfoma folicular respectivamente²⁷.

2.2.2. Grado Histológico:

Catalogada como una neoplasia indolente, por el curso lento y la baja malignidad en la invasión de tejidos contiguos, originada en los linfocitos tipo B maduros, de ubicación Centrofolicular en el nódulo linfático. Estos procesos neoplasias tienen como precedente lugares inflamación crónica, generando cambios histológicos al tejido como la mezcla de centrocitos con centroblastos y con gran contenido de mediadores y celularidad inflamatoria²⁸. Según la OMS se divide en 3 grados basándose en el estudio histopatológico de la biopsia del ganglio linfático afectado, evaluando el número de centroblastos según HPF (campos de alta potencia):

- Grado I de 0 a 5 centroblastos,
- Grado II: 6 a 15 centroblastos,
- Grado III con más de 15 centroblastos, este último subdividido en A: centrocitos aun presentes y B: láminas de centroblastos

2.2.3: Índice internacional de pronóstico del Linfoma folicular (FLIPI-1)

Modelo de riesgo creado hacia el año 2004 que utiliza un análisis multifactorial basado en más de 4.000 pacientes, que identificó cinco factores de riesgo adverso: edad mayor de 60 años, estadio III o IV, concentración de hemoglobina menor de 12 g/dl, elevación de la concentración sérica de LDH y afectación de cinco o más áreas ganglionares linfáticas.

Los factores de riesgos evaluados y considerados en la puntuación FLIPI fueron

- >de 4 áreas afectadas
- >60 años
- LDH incrementado
- Estadío Ann Arbor III – IV
- Hemoglobina <12g/dl

A los pacientes se les asigna un punto por cada factor de riesgo que presenten. Las personas sin ningún factor pronóstico adverso tendrían una puntuación de 0, mientras que aquellas con todos los factores pronósticos adversos tendrían una puntuación de 5. El índice entonces divide a las personas con linfomas foliculares en tres grupos:

- Bajo riesgo (ninguno o sólo un factor de pronóstico adverso)
- Riesgo intermedio (2 factores pronósticos adversos)
- Alto riesgo (3 o más factores pronósticos adversos)

2.3. DEFINICION DE CONCEPTOS OPERACIONALES:

- **Índice pronostico internacional para Linfoma Folicular (FLIPI):** Índice que 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. Siendo **bajo, intermedio** o **alto riesgo: 0-1, 2 y 3-5** respectivamente según puntaje obtenido.

- **Supervivencia libre de enfermedad (SLE):** se definió como el tiempo en días, transcurrido desde el inicio del tratamiento y el desarrollo de algún evento como recaída.
- **Grado histológico:** Clasificación según histopatología de biopsia de nódulo linfático afectado:
 - Grado I:** 0-5 centroblastos
 - Grado II:** 6 a 15 centroblastos
 - Grado III A:** centrocitos aún presentes.
 - Grado III B:** láminas de centroblastos todos según campos de alta potencia.
- **Estadio Ann Arbor:** Clasificación clínica según compromiso ganglionar:
 - Estadio I:** afectación de una única región ganglionar
 - Estadio II:** afectación de dos o más grupos ganglionares en el mismo lado del diafragma
 - Estadio III:** afectación de grupos linfáticos ganglionares en ambos lados del diafragma
 - Estadio IV:** afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extraganglionares distantes con presencia o no de afectación ganglionar.
- **Sexo:** género de un organismo entre masculino y femenino.
- **Sitios extraganglionares:** Lugar histológico afectado por el linfoma fuera del ganglio.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

3.1.1. General:

Hipótesis nula (H_0): No existe relación entre FLIPI-1 y la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 - 2019

Hipótesis alterna (H_1): Existe asociación entre FLIPI-1 y la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019.

3.1.2. Específicas:

- El grupo de riesgo Alto de FLIPI-1 se relaciona con la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular
- Existe relación entre la afectación extraganglionar y la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.
- El grado histológico IIIA estratificado según estadio clínico Ann Arbor tiene relación con la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.
- Definir a la afectación gastrointestinal como el sitio extraganglionar más frecuente comprometido.
- El sexo femenino es el más afectado en prevalencia y tiene relación con la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.

3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN:

Variable independiente: FLIPI-1

- Definición: Índice pronóstico internacional para Linfoma Folicular
- Naturaleza: cualitativa
- Escala: ordinal
- Indicador: un punto por cada factor de riesgo
- Categoría: bajo riesgo / riesgo intermedio / alto riesgo
- Valores de categoría: 0-1, 2 y 3-5 según puntaje obtenido
- Fuente: Historia Clínica

Variable dependiente: Supervivencia libre de enfermedad

- Definición: tiempo de supervivencia transcurrido en días desde la fecha de diagnóstico hasta alguna aparición de la enfermedad después de tratamiento.
- Naturaleza: cuantitativa
- Escala: continua
- Indicador: días
- Fuente: Historia Clínica

Variable interviniente: Grado histológico

- Definición: Clasificación según características histológica de linfoma folicular
- Naturaleza: Cuantitativa
- Escala: ordinal
- Indicador: Grado Histológico
- Categorías: I-II, IIIA
- Fuente: Historia Clínica

Variable interviniente: Sexo

- Definición: género de un organismo entre masculino y femenino
- Naturaleza: cualitativa
- Escala: nominal
- Indicador: Masculino y Femenino

- Fuente: historia clínica

Variable interviniente: afectación extranodal

- Definición: compromiso del linfoma a otra área tisular distinta al sistema linfático
- Naturaleza: cualitativa
- Escala: Binaria
- Indicador: Afeccion extranodal
- Categorías: presente, ausente
- Fuente: Historia Clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

Este estudio fue desarrollado en el marco del VI CURSO - TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS ²⁹ brindada en las aulas universitarias de la Universidad Ricardo Palma, haciendo uso de la metodología publicada.

4.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio de tipo observacional, analítico, cohorte, retrospectivo.

- El diseño de la investigación fue observacional, debido de que el investigador solo observó y registro las variables necesarias sin realizar ninguna manipulación de ellas.
- Analítico, debido a que se asocia las variables tanto independiente, como el Índice de pronóstico internacional para linfoma folicular FLIPI -1 y la sobrevida global, como variable dependiente de los pacientes diagnosticados con linfoma folicular en el diagnosticados en el Servicio de Oncología del hospital Edgardo Rebagliati Martins los años 2010 – 2019
- Según su temporalidad fue cohorte, porque las variables fueron estudiadas con seguimiento en el tiempo

- Según la cronología del estudio, fue retrospectivo, ya que los datos necesarios fueron obtenidos anterior a la elaboración de este tipo de diseño de estudio.

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA:

4.2.1. Población:

Todos los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que ingresaron al servicio de oncología del hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019.

La población de estudio se caracteriza por tener el siguiente esquema de tratamiento: uso de rituximab de primera línea, quimioterapia en asociación (R-CHOP y CVP), número de ciclos y radioterapia de mantenimiento, tal como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Esquema de tratamiento recibido 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
Rituximab de primera línea (n=88)		
No	3	3,4%
Si	85	96,6%
Quimioterapia en asociación con primera línea (n=85)		
CHOP	73	85,9%
CVP	8	9,4%
Otro	4	4,7%
Número de ciclos (n=85)		
1	1	1,2%
2	1	1,2%
3	5	3,5%
4	9	10,6%
5	2	2,4%
6	67	81,1%
Radioterapia de mantenimiento c/2 meses por 24 meses (n=86)		
No	36	41,9%
Si	50	58,1%

4.2.2. Criterios de inclusión

- a. Pacientes entre 18 y 70 años con diagnóstico definitivo de Linfoma folicular que hayan ingresado al servicio de oncología del hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019.
- b. Haber recibido tratamiento.
- c. Haber iniciado el tratamiento en el hospital

4.2.3. Criterios de exclusión

- a. Pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune.
- b. Pacientes con diagnóstico de infección activa de la hepatitis B.
- c. Pacientes con diagnóstico de infección activa de la hepatitis C.
- d. Pacientes con diagnóstico de VIH.

4.2.4. Tamaño muestral

Dado que se trabajará con toda la población registrada en la base de datos, así pues, con el programa estadístico Epidat 4.2 se calculó la potencia estadística de la población de estudio (88) para un análisis de supervivencia en tres grupos (FLIPI bajo, intermedio y alto), considerando una proporción de recaídas hallado en este estudio (4,2; 25,7 y 39,3%, respectivamente) y una proporción de pérdidas del 1,12% (coincidente con el presente estudio); resultando en 95,1%.

Tamaños de muestra. Supervivencia:

Datos:

Número de grupos:	3
Proporción de pérdidas:	1,120%
Nivel de confianza:	95,0%
Probabilidad de supervivencia:	
Grupo 1:	4,200%
Grupo 2:	25,700%
Grupo 3:	39,300%

Resultados:

Potencia (%)	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
95,1	29	29	29	87
95,2	30	30	30	90

4.2.5. Selección de la muestra

Tipo muestreo censal, al contar con todo el marco muestral representada en base de datos

4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Se encuentra en Anexo: N°9

4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

La técnica de recolección de datos fue mediante la revisión y el filtrado de una base de datos proporcionada por la jefatura del servicio de oncología del hospital Edgardo Rebagliati Martins y firmada por el jefe el Dr. Brady Beltrán. Para recolectar la información, se usó una “ficha de recolección de datos” donde se registraron los datos de importancia para el estudio. (Ver Anexo N°10)

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 (CIE10: O14) la cuales fueron 105 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, infección por VIH) y a los que no contaban con información acorde a nuestro estudio 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 16 a partir de 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 que es un estimador no paramétrico de la función de supervivencia libre de enfermedad que involucra a las variables: sub grupos FLIPI, grado histológico estratificado según estadio Ann Arbor, afectación a sitios extranodales y sexos involucrados; 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:

En el presente estudio no hubo contacto con los pacientes ni se 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 facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma y fue autorizada para su ejecución, de mismo modo, fue aprobada por la jefatura de oncología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins el cuál autorizó el uso de base de datos de su servicio para la realización del presente, el cual respeta la privacidad y confidencialidad de cada paciente. (ver Anexo N°4)

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS:

Se analizaron 88 historias clínicas; 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 a la afectación extranodal, el total de pacientes que si la tuvieron fueron 73 (82,9%) y los que no la tuvieron fueron 15 (17,1%). Las características generales de la población se pueden observar en la Tabla 2.

Tabla 2. 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 (n=88)		
Masculino	43	48,9%
Femenino	45	51,1%
Edad (años)* (n=88)		
	58,3	±14,8
Afectación extranodal (n=88)		
Si	73	82,9%
No	15	17,1%
Grado Histológico (n=86)		
I-II	47	54,7%
IIIa	39	45,3%
Índice Pronóstico Internacional del linfoma folicular (FLIPI) (n=87)		
Bajo	24	27,6%
Intermedio	35	40,2%
Alto	28	32,2%

*Media y desviación estándar.

En el análisis de la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según la clasificación FLIPI (figura 1) se ve que quienes tuvieron menor recaída fueron los pacientes que obtuvieron una clasificación de FLIPI bajo en contraste con quienes obtuvieron un puntaje de FLIPI intermedio y alto, siendo estadísticamente significativo según la prueba de Log-Rank ($p=0,013$).

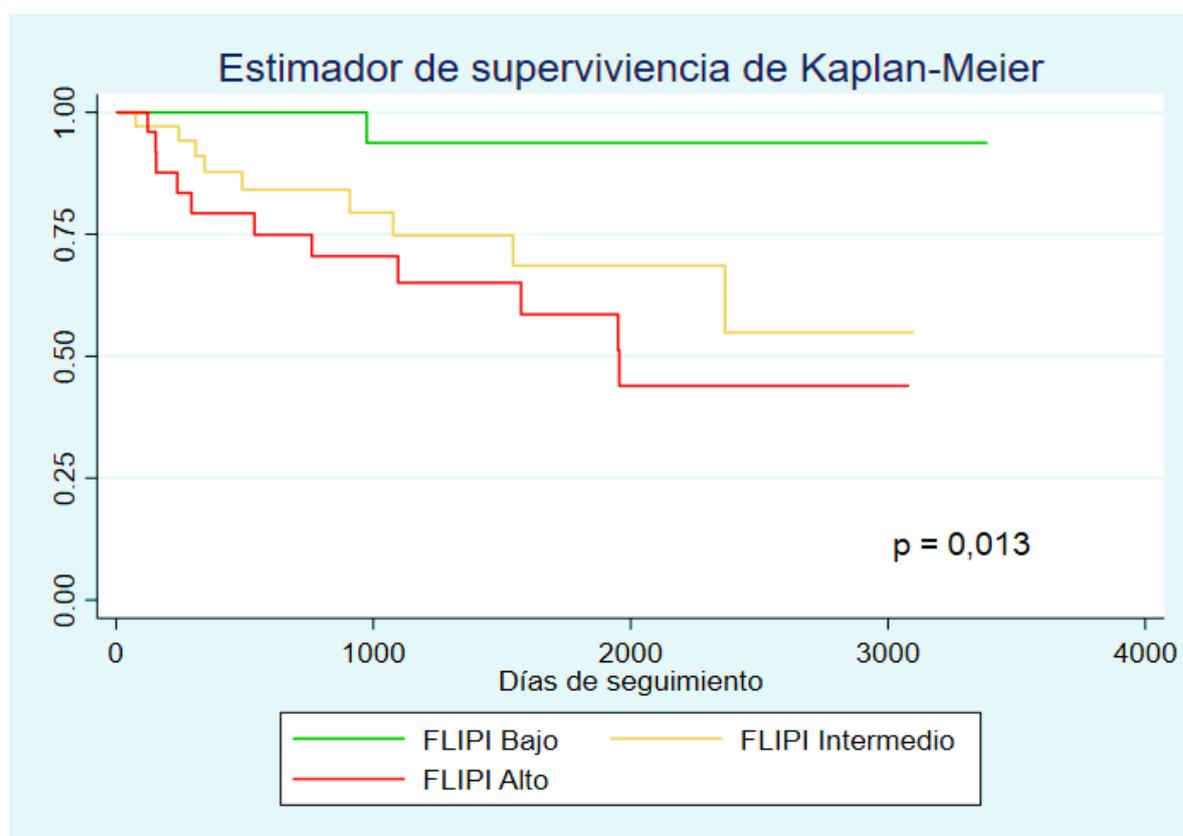


Figura 1. Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier según el Índice Pronóstico Internacional del linfoma folicular (FLIPI) de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019.

Dentro de los sitios más frecuentemente afectados dentro de los de los que tuvieron afectación extranodal, se puede ver en la figura 2, se encuentra el duodeno (26,67%), seguido del mesenterio, la piel y la pleura (13,33%); por último, el íleon, la mama, las partes del macizo facial y la parótida (6,67%).

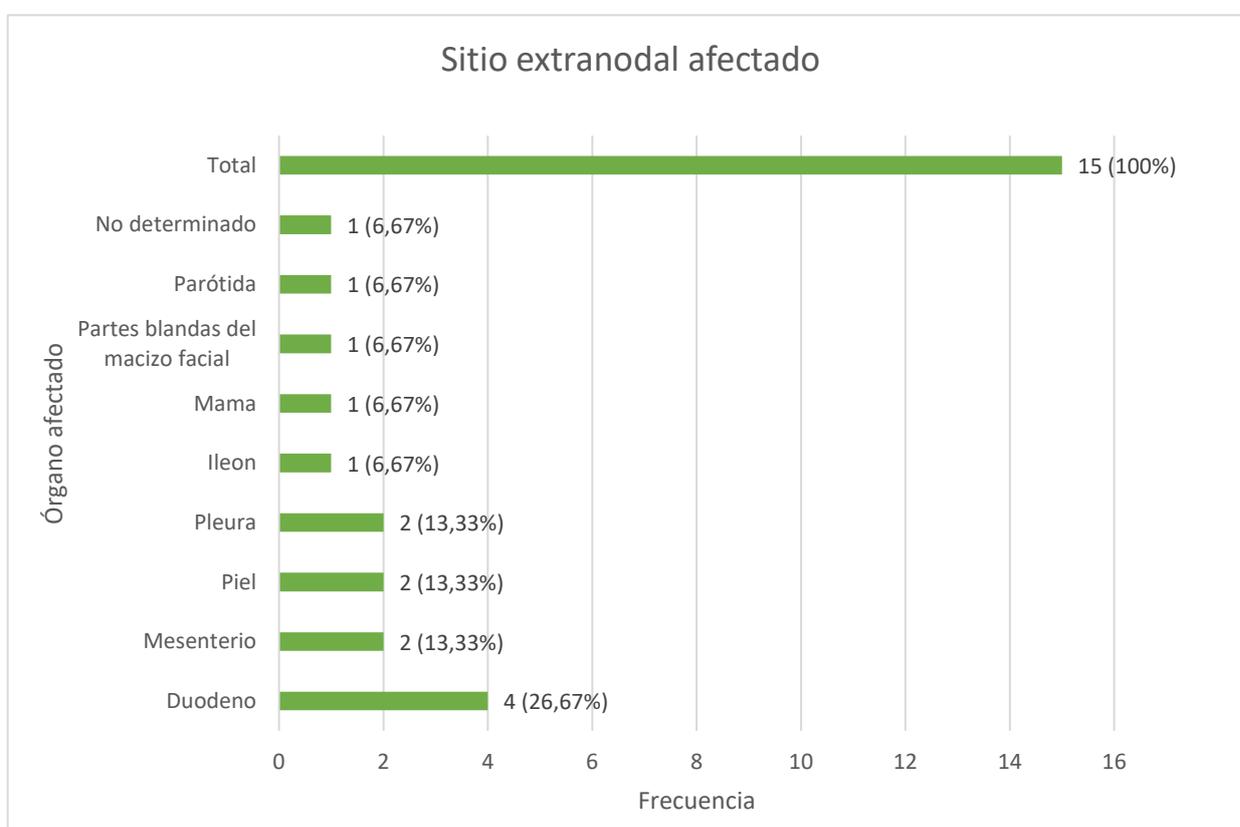


Figura 2. Sitio extra nodal afectado en los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019.

Para el análisis de la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según la afectación extranodal (figura 3) se ve que hubo menor recaída en los pacientes que no tuvieron afectación extranodal a diferencia de los que si tuvieron alguna afectación extranodal, esto fue estadísticamente significativo según la prueba de Log-Rank ($p=0,005$).

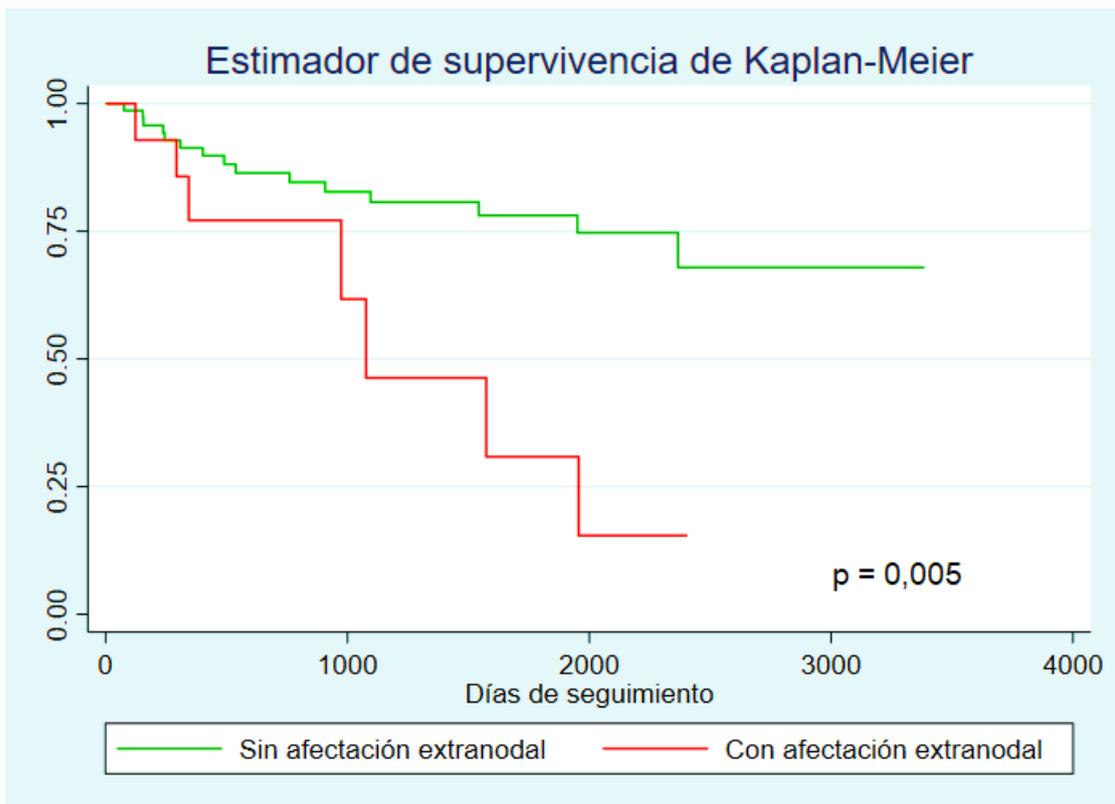


Figura 3. Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier según la afectación extranodal de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019

Con respecto al estadio clínico, el análisis para recaída subestratificado de acuerdo a grado histológico, encontró que el estadio clínico tuvo asociación estadísticamente solamente dentro de los pacientes con grado histológico IIIb, como se puede ver en la tabla 3 y las figuras 4 y 5.

Tabla 3. Relación entre grado histológico estratificado según estadio Ann Arbor y supervivencia para el evento de recaída 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	Valor de p^*
	SI	NO		
Grado histológico I-II				
Estadio 1/2	2 (18,2%)	9 (81,8%)	11	0,542
Estadio 3	7 (29,2%)	17 (70,8%)	24	
Estadio 4	4 (33,3%)	8 (66,7%)	12	
Grado histológico IIIA				
Estadio 1/2	1 (6,3%)	15 (93,7%)	11	0,049
Estadio 3	3 (23,1%)	10 (76,9%)	24	
Estadio 4	5 (50%)	5 (50%)	12	

* Prueba de log rank

En el análisis de la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según grado histológico I-II (figura 4), no se puede apreciar claramente una diferencia en los eventos de acuerdo a las tres categorías de estadio Ann Arbor evaluado (estadio 1/2, estadio 2 y estadio 3), tal es así que no se encontró asociación estadísticamente significativa según la prueba de Log-Rank ($p=0,542$).

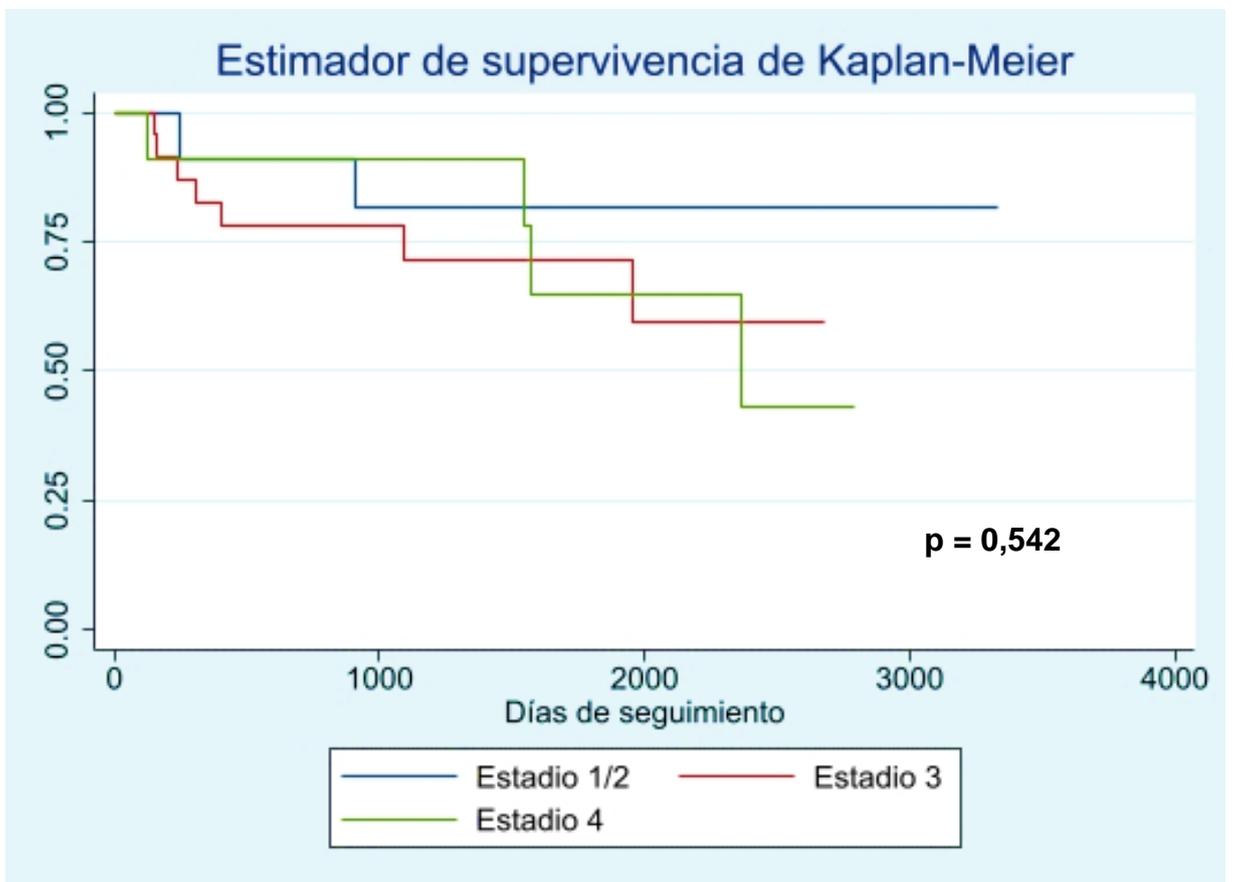


Figura 4. Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier para los subgrupos según estadio clínico de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular de grado histológico I-II que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019.

En el análisis de la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según grado Histológico IIIA (figura 5), se puede apreciar que los pacientes con estadio Ann Arbor 4 tuvieron más eventos que el grupo de pacientes con estadio 3; y este último a su vez, tuvo más eventos que los pacientes en estadio 1/2; tal es así que se encontró asociación estadísticamente significativa según la prueba de Log-Rank ($p=0,049$).

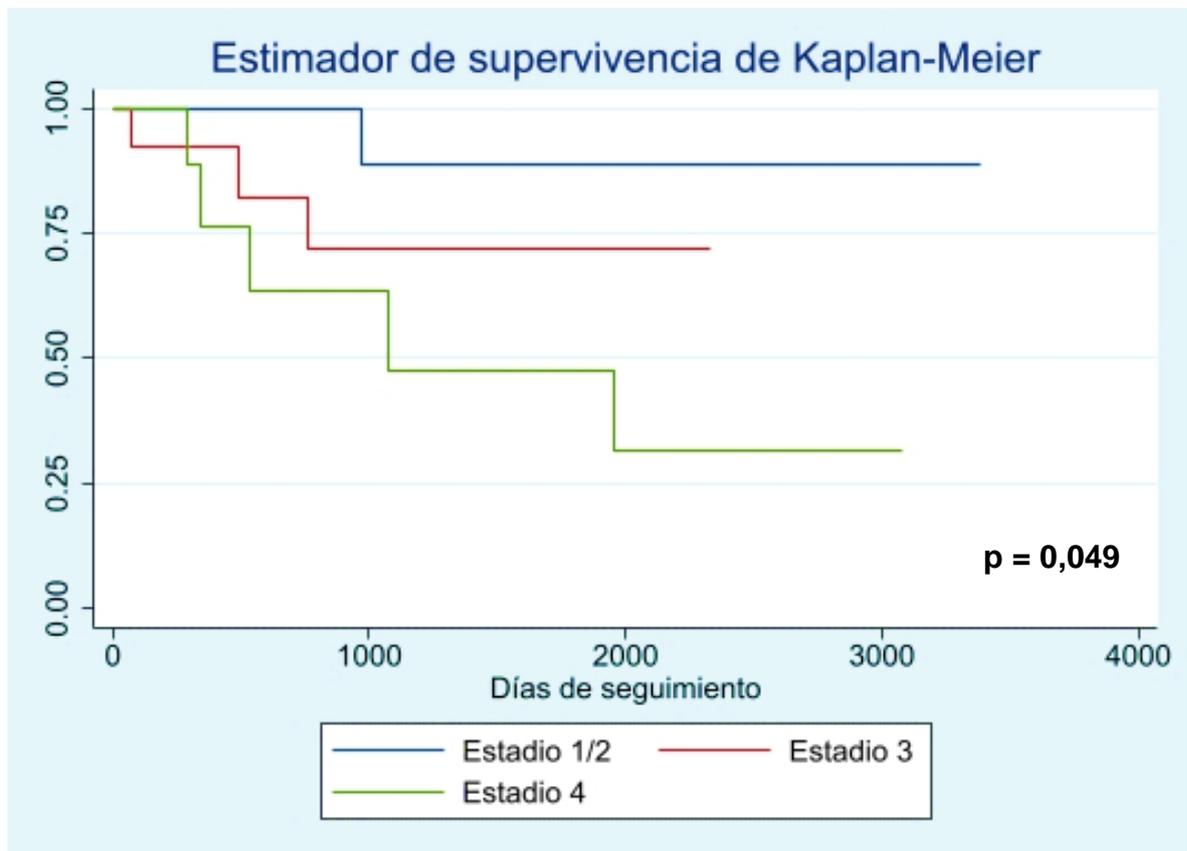


Figura 5. Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier para los subgrupos según estadio clínico de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular de grado histológico IIIA que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019.

Para el análisis de la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según el sexo (figura 6) se ve que hubo menor recaída en los pacientes de sexo femenino a diferencia del sexo masculino, esto resultado no fue estadísticamente significativo según la prueba de Log-Rank ($p=0,129$).

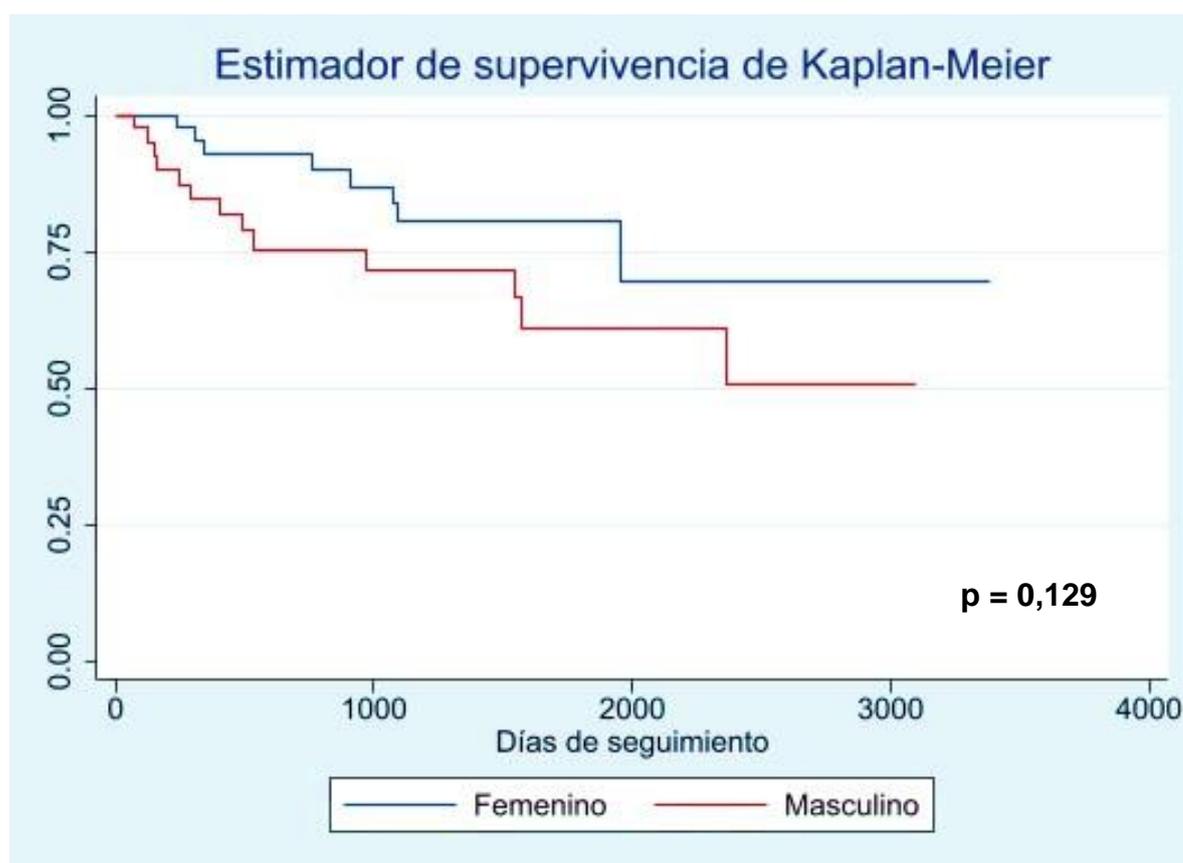


Figura 6. Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según el sexo de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019.

En la Tabla 4 se puede encontrar los valores de cada variable según el evento de recaída, siendo el más significativamente relacionado el tener una afectación extranodal con un valor p de 0,008 y un HR de 3,40 (IC 95 % 1,37 – 8,44); seguido de una clasificación FLIPI alto en comparación con el FLIPI bajo, con un valor p de 0,018 y un HR de 11,80 (1,52 – 91,45).

Tabla 4. 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			
Sexo (n=88)					
Femenino	9 (20%)	36 (80%)	45	Ref.	Ref.
Masculino	13 (30,2%)	30 (69,8%)	43	1,92 (0,82 – 4, 48)	0,135
Edad (años) (n=88)	60,4±14,3	57,7±14,9	58,3±14,8	1,01 (0,99 – 1,05)	0,326
Afectación extranodal (n=88)					
No	15 (20,6%)	58 (79.5)	73	Ref.	Ref.
Si	7 (46,7%)	8 (53.3%)	15	3,40 (1,37 – 8,44)	0,008
Índice Pronóstico Internacional del linfoma folicular (FLIPI) (n=87)					
Bajo	1 (4,2%)	23 (95,8%)	24	Ref.	Ref.
Intermedio	9 (25,7%)	26 (74,3%)	35	7,20 (0,91 – 56,85)	0,061
Alto	11 (39,3%)	17 (60,7%)	28	11,80 (1,52 – 91,45)	0,018

En la Tabla 5 se representa el análisis multivariado y HR ajustado (HRa), en cuanto a la afectación extranodal, el tenerla presentó 3,05 veces el riesgo de recaída frente al paciente que no tiene afectación extranodal. Por último, el FLIPI alto presenta mayor riesgo de recaída en comparación con un FLIPI bajo ($p=0,025$).

Tabla 5. 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
Afectación extranodal (n=88)		
No	Ref.	Ref.
Si	3,05 (1,22 – 7,62)	0,017
Índice Pronóstico Internacional del linfoma folicular (FLIPI) (n=87)		
Bajo	Ref.	Ref.
Intermedio	6,16 (0,77 – 48,99)	0,086
Alto	10,46 (1,34 – 81,47)	0,025

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

El linfoma folicular es el segundo subtipo más frecuente de los LNH. Por lo que, la estimación de los factores de riesgo adversos para esta entidad, los que son usados para estratificar el grupo de riesgo según el FLIPI, son de suma importancia para la valoración del pronóstico de supervivencia y el riesgo de recaída con el fin de ayuda en la orientación para la toma de decisiones en el manejo del tratamiento según esquemas específicos^{14,20}. Actualmente, no existe un manejo que funcione a la perfección en función de evitar las recaídas en el tratamiento de los pacientes con linfoma folicular y su pronóstico se ha mantenido relativamente sin cambios durante los últimos años³⁰. Sin embargo, varias modalidades de tratamiento como la combinación de quimioterapia e interferón alfa, anticuerpos monoclonales anti-CD20, terapia intensiva con trasplante autólogo de células madre, trasplante alogénico no mieloablativo de células madre, entre otros; han demostrado recientemente su actividad en ensayos clínicos³¹; sin embargo, estos tratamientos pueden llegar a tener una toxicidad importante en los pacientes y además de presentar un costo elevado, no sobrellevado por toda la población, genera la necesidad de definir mejor a los pacientes que puedan tener pronósticos desfavorables, que presenten recaídas durante su tratamiento con el fin de anticiparse a su posible aparición tomando las medidas adecuadas y del mismo modo, optar por tratamientos concretos y efectivos.

En nuestro estudio se encontró que el FLIPI-1 es un factor de riesgo a recaídas, específicamente la categoría de FLIPI alto, en comparación con la categoría de FLIPI bajo resultado que se relaciona altamente con el estudio de *Montoto et al*³² quien evaluó a 103 pacientes con el diagnóstico de folicular y se analizó el valor predictivo del FLIPI, donde se obtuvo que mientras mayor valor de FLIPI es menor la tasa de sobrevida libre de recaída, así pues, se encontró una sobrevida libre de recaídas en cinco años de 85% para la categoría de FLIPI bajo, 79% para FLIPI intermedio y 28% para FLIPI bajo, respectivamente, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Otro resultado similar a lo encontrado en este estudio lo reportó el estudio de *Francisco Plancarte et al*³³ en el cual se realizó una cohorte

retrospectiva con un total de 48 pacientes con linfoma folicular, y se encontró que un FLIPI intermedio podía predecir supervivencia libre de eventos en estos pacientes. Cabe resaltar que la escala de estratificación de riesgo FLIPI fue diseñada inicialmente para predecir sobrevida en pacientes con linfoma folicular en la era denominada pre biológica (no se encontraba medicamentos como el rituximab en primera línea de tratamiento), pudiendo diferenciar a los pacientes con un alto, intermedio y bajo riesgo de mortalidad; sin embargo, también es de utilidad para predecir y diferenciar el riesgo de sobrevida libre de progresión⁵, como también aplicable en esta nueva era, siendo en efecto lo reportado en este estudio para el análisis multivariado con un **P = 0.086** para el grupo de riesgo intermedio y **P = 0.025** para el de riesgo alto en contraste con el grupo bajo, también presenta significancia estadística y es de utilidad su uso en la actualidad para la aplicación en pacientes que reciben distintos esquemas de tratamiento como inmunoterapia como rituximab-ciclofosfamida-vincristina-prednisona o rituximab-ciclofosfamida-doxorrubicina-vincristina-prednisona³⁴.

Se ha encontrado también que la presencia de afectación extraganglionar es un factor de riesgo para recaídas estadísticamente significativo con un **P = 0.017**. Asimismo, en el estudio realizado por *Mclaughlin et al*³⁵, en el que se hizo un seguimiento a 76 pacientes con linfoma folicular en que encontraban en estadio I y II, se describe que la afectación extranodal estaba asociada a menor supervivencia libre de recaída ($p < 0,02$), con lo cual se podría decir que el tener una afectación extranodal al momento del diagnóstico representa un factor asociado a mayor riesgo de tener recaídas, esto podría deberse a que la afectación extranodal suele estar relacionado a etapas más avanzadas de la enfermedad correlacionado a diseminación; por lo mismo, se relaciona también a peor sobrevida³⁶, por lo que puede ayudar a identificar a subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento temprano y agresivo. Se expone a su vez, que la afectación extraganglionar con mayor porcentaje en afectación fue la gastrointestinal, siendo el **Duodeno (26,67%)** el más representativo; concordante al estudio peruano presentado por *Denisse Castro et al*⁴ en el que se reporta que la presentación extranodal Gastrointestinal de linfomas no hodgking es la más frecuente presentada

(30% de los casos), en similar también a *Brady Beltrán et al*⁸ donde se exhibe que el sitio mas frecuente afectado es el duodeno, en específico la segunda porción.

En el presente estudio se encontró relación estadísticamente significativa en relación al grado histológico IIIA estratificado según estadio Ann Arbor (prueba de long rank **P = 0.049**) y el riesgo de recaída; el que se asemeja al estudio de *Bosko Andjeliuet et al*²⁰ donde se analizó a un total de 57 pacientes con diagnóstico de linfoma folicular con FLIPI mayor de 3 puntos, de los cuales se vio que, en quienes tuvieron un grado histológico de II o mayor, el 49,1% se relacionaba a mayor riesgo de hacer recaídas ($p=0,015$). Esto podría explicarse debido a que el grado histológico podría determinar la agresividad de la enfermedad y contribuir a una menor supervivencia libre de recaídas asociada al pronóstico ya que, según el grado en el que se encuentre, habrá mayor afectación de centroblastos, por lo tanto, su conocimiento es útil como referencia para la elección del tratamiento y la evaluación de la respuesta³⁷.

Se encontró una escasa predilección de esta patología por el sexo femenino (51,1%) de la población total estudiada del hospital Edgardo Rebagliati Martins, añadiéndose para la variable sexo un **P = 0.129** mediante la prueba de log-Rank, siendo estadísticamente no significativo en el estudio de supervivencia libre de enfermedad. En contraposición a lo reportado por *Philippe Solal-Ce ligny et al*⁵, donde se expone, mediante un análisis univariado para esta variable un **P = 0.0025** mediante prueba de Log-Rank; resultado posiblemente explicado por la evaluación de otra tasa de supervivencia (sobrevida global a 5 y 10 años).

El estudio tuvo como limitación un potencial sesgo de información, ya que al ser un estudio retrospectivo la calidad de recolección de las variables depende de la calidad de registro en la historia clínica, limitándonos a los investigadores en su recopilación; sin embargo, los resultados son viables ya que la toma de decisiones en estas pacientes se basa en la evidencia de la historia clínica, siendo este un documento médico legal y todos los datos consignados ahí son realizados por los profesionales de salud tratantes.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES:

- Una clasificación de FLIPI-1 alto está relacionado a un mayor riesgo de recaída, en comparación con un FLIPI-1 bajo, en los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre los años 2010 – 2019.
- El grado histológico IIIA estratificado en estadio clínico, sí presenta relación a mayor riesgo de recaída en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre los años 2010 - 2019.
- La presencia de afectación extraganglionar está relacionado a mayor riesgo de recaída en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.
- El sitio extranodal más frecuentemente afectado es el gastrointestinal, específicamente el duodeno.
- El sexo no está relacionado a mayor riesgo de recaída en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular.

6.2. RECOMENDACIONES:

- Se recomienda valorar la implementación del FLIPI-1 en protocolos terapéuticos en el abordaje de pacientes con linfoma folicular.
- Se recomienda un seguimiento más cercano a los pacientes que obtengan puntajes que determine un riesgo alto en el FLIPI-1.
- Se recomienda realizar más trabajos que acaparen una mayor muestra de pacientes.
- Se recomienda reproducción de estudios similares en diferentes nosocomios en nuestro país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreno-Laguarda Y, Laguna-Salvia L, Larquin-Comet JI, León-Ramentol CC. Fludarabina en el tratamiento del linfoma no Hodgkin folicular. Arch Méd Camagüey. 2020; 24(6):856-67. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552020000600008.
2. Kahl BS, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. Blood. 2016;127(17):2055-63. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-624288>
3. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. Am J Hematol. marzo de 2020;95(3):316-27. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25696>
4. 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. Rev Gastroenterol Perú. julio de 2019;39(3):276-9. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292019000300012&script=sci_arttext
5. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004; 104(5):1258-65. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4434>
6. 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. DOI: 10.1002/ajh.25973
7. Kahl BS, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. Blood. 28 de abril de 2016;127(17):2055-63.
8. Beltran B, Alva JC, Morales D, Portanova M. Linfoma folicular primario intestinal no polipósico: reporte de un caso y revisión de la literatura. Revista de Gastroenterología del Perú. enero de 2015;35(1):85-7
9. Diumenjo MC, Abriata G, Forman D, Sierra MS. The burden of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America. Cancer Epidemiol. septiembre de 2016;44:S168-77.
10. Glenn RLDC. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN, HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO 2004-2011, LIMA-PERÚ. Rev MEDICA CARRIONICA [Internet]. 26 de agosto de 2017 [citado 23 de marzo de 2021];4(1). Disponible en: <http://cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/view/150>

11. Hernández YPC. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LINFOMAS EN PACIENTES MENORES Y MAYORES DE 65 AÑOS HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA 2019-2020. :32.
12. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 30 de septiembre de 1993;329(14):987-94.
13. 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. *Rev Arch Méd Camagüey*. junio de 2019;23(3):415-26.
14. Nooka AK, Nabhan C, Zhou X, Taylor MD, Byrtek M, Miller TP, et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Ann Oncol*. febrero de 2013;24(2):441-8.
15. 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.
16. 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 Hematop*. 2012;52(1):77-9.
17. Stemmelin G, Doti C, Shanley C, Ceresetto J, Rabinovich O, Vicente A, et al. Revalidation of the Flipi Score in the Era of Immunotherapy. | *Blood* | American Society of Hematology [Internet]. 2007 4437 [citado 11 de mayo de 2021]; 110(11). DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V110.11.4437.4437>
18. Andjelić B, Todorović-Balint M, Antić D, Bila J, Djurašinić V, Mihaljević B. Follicular lymphoma patients with a high FLIPI score and a high tumor burden: a risk stratification model. *Vojnosanit Pregl*. enero de 2015;72(1):26-32. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP1501026A>
19. Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR, Lynch JC, Bociek GR, Weisenburger DD, et al. Long-term outcomes of autologous stem cell transplantation for follicular non-Hodgkin lymphoma: effect of histological grade and Follicular International Prognostic Index. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. enero de 2008;14(1):36-42.
20. Mihaljevic B, Jelacic J, Andjelic B, Antic D, Markovic O, Petković I, et al. FCG (FLIPI, Charlson comorbidity index, and histological grade) score

- is superior to FLIPI in advanced follicular lymphoma. *Int J Hematol.* 2016; 104:692-699. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2099-7>
21. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups | *Blood Cancer Journal* [Internet]. [citado 11 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41408-020-00340-z>
 22. Alegría-Valdivia ER, Grados-Doroteo J. Características clínicas de los linfomas no Hodgkin en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. :5.
 23. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Rev Hematol.* 4 de marzo de 2017;10(3):239-49.
 24. Guerra-Soto A de J, Reboloso-Zúñiga E, González-Sánchez AG, Rubio-Jurado B, Nava A. Linfoma no Hodgkin. *Conceptos Generales.* :12.
 25. Phillips A, Gerald Shaper A, Whincup PeterH. ASSOCIATION BETWEEN SERUM ALBUMIN AND MORTALITY FROM CARDIOVASCULAR DISEASE, CANCER, AND OTHER CAUSES. *The Lancet.* diciembre de 1989;334(8677):1434-6.
 26. Bowzyk Al-Naeeb A, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ.* 22 de agosto de 2018;k3204.
 27. Sun F, Zhu J, Lu S, Zhen Z, Wang J, Huang J, et al. An inflammation-based cumulative prognostic score system in patients with diffuse large B cell lymphoma in rituximab era. *BMC Cancer* [Internet]. 2 de enero de 2018 [citado 26 de diciembre de 2020];18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749011/>
 28. Ramírez-García MÁ, Márquez-González H, Barranco-Lampón G, López-Aguilar JE. Bcl-2: su papel en el ciclo celular, apoptosis y cáncer. :11.
 29. De la Cruz Vargas JA, Correa López LE, Alatrística Vda. De Bambaren M del S., Sanchez Carlessi HH y Asesores participantes. Promoviendo la investigación en estudiantes de Medicina y elevando la producción científica en las universidades: experiencia del Curso Taller de Titulación por Tesis. *Educación Médica.* 2019. SCOPUS. DOI:10.1016/j.edumed.2018.06.003
 30. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M, Báez-Islas PE, Bates-Martín RA, et al. Generalidades sobre linfomas. *Rev Hematol.* 28 de noviembre de 2018;19(4):174-88.
 31. Una nueva era en el linfoma folicular | MD Anderson Cancer Center [Internet]. [citado 11 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.mdanderson.org/es/publicaciones/oncolog/septiembre-2017/una-nueva-era-en-el-linfoma-folicular.html>
 32. Montoto S, López-Guillermo A, Altés A, Perea G, Ferrer A, Camós M, et al. Predictive value of Follicular Lymphoma International Prognostic

- Index (FLIPI) in patients with follicular lymphoma at first progression. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* octubre de 2004;15(10):1484-9.
33. Follicular lymphoma in early stages: high risk of relapse and usefulness of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index to predict the outcome of patients - Plancarte - 2006 - *European Journal of Haematology* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 11 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0609.2005.00564.x>
34. 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.
35. McLaughlin P, Fuller LM, Velasquez WS, Sullivan-Halley JA, Butler JJ, Cabanillas F. Stage I-II follicular lymphoma: Treatment results for 76 patients. *Cancer.* 1986;58(8):1596-602.
36. Shastri A, Janakiram M, Mantzaris I, Yu Y, Londono JS, Verma AK, et al. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with stage 1 follicular lymphoma. *Oncotarget.* 14 de julio de 2017;8(45):78410-8.
37. Alvaro R-I Ana Hernández-Caballero,. *Linfoma folicular.* 2020; Disponible en: https://www.permanyer.com/wp-content/uploads/2020/06/4690AX181_50pc_linfoma_folicular.pdf

ANEXOS

Anexo 1: Acta de aprobación de 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-1 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. MICHAEL FERNANDO PADILLA CHAVEZ, 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

Anexo 2: Carta de compromiso del asesor de tesis

Carta compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de tesis de estudiante de Medicina Humana: Michael Fernando Pachá Chaver

Me comprometo a:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el reglamento de grados y títulos de la Facultad de Medicina Humana- URP, capítulo V sobre el Proyecto de Tesis.
2. Respetar los lineamiento
- 3.
4. s y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis designado por ellos.
5. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis, Asesores y Jurados de Tesis.
6. Considerar **6 meses como tiempo máximo** para concluir en su totalidad la tesis, motivando a l estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
7. Cumplir los principios éticos que correspondan a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
8. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis .brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
9. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
10. Asesorar al estudiante para la presentación de su información ante el jurado del examen profesional.
11. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

ATENTAMENTE

DR. 
BRADY BELTRÁN GARCATE .

Lima, 07 de Octubrede 2019

Anexo 3: Acta de aprobación de proyecto de tesis firmada por secretaria académica



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 043-2016-SUNEDUC/D

Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Oficio Electrónico N° 0633-2021-FMH-D

Lima, 16 de abril de 2021

Señor
MICHAEL FERNANDO PADILLA CHAVEZ
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "ASOCIACIÓN ENTRE FLIPI-1 Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE 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 Jurupe Chicho,
Secretaria Académica

Anexo 4: Carta de aceptación de uso de base de datos



Lima, 22 de octubre 2020

Señor:
MICHAEL FERNANDO PADILLA CHAVEZ
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-1 Y LA 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, appearing to read "BRADY BELTRAN GARATE".

EsSalud H.N.M.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
Dr. BRADY BELTRAN GARATE
JEFE DE SERVICIO ONCOLOGIA MEDICA
C.M.P. 31261 R.N.E. 13622

Dr. BRADY BELTRAN GARATE
Jefe del servicio de Oncología

Anexo 5: Carta de aprobación por comité de ética en investigación de FAMURP

COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION

FACULTAD DE MEDICINA “MANUEL HUAMAN GUERRERO”

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

CONSTANCIA

El Presidente del Comité de Etica de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación :

Título: “ ASOCIACION ENTRE FLIPI-1 Y LASUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD ENPACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMAFOLICULAR EN EL HOSPITAL EDGARDOREBAGLIATI MARTINS ENTRE LOS AÑOS2010-2019”.

Investigador:

MICHAEL FERNANDO PADILLA CHAVEZ

Código del Comité: **PG-26-2021**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría EXENTO DE REVISIÓN por un período de 1 año.

El investigador podrá continuar con su proyecto de investigación, considerando completar el título de su proyecto con el hospital, la ciudad y el país donde se realizará el estudio y adjuntar resumen debiendo presentar un informe escrito a este Comité al finalizar el mismo. Así mismo, la publicación del presente proyecto quedará a criterio del investigador.

Lima, 17 de Junio del 2021



Dra. Sonia Indacochea Cáceda
Presidente del Comité de Etica de Investigación

Anexo 6: Acta de aprobación del borrador de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
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 **“ASOCIACIÓN ENTRE FLIPI-1 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 el Sr. **MICHAEL FERNANDO PADILLA CHAVEZ** 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 Turnitin, 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

DRA. GLORIA CHUMPITAZ ANCHIRAICO
MIEMBRO

DRA. ANAIS CAMARA REYES
MIEMBRO

DR. JHONY A. DE LA CRUZ VARGAS
DIRECTOR DE TESIS

DR. BRADY BELTRÁN GARATE
ASESOR DE TESIS

Lima, 27 de mayo de 2021

Anexo 7: Reporte de originalidad del TURNITIN

ASOCIACION ENTRE FLIPI-1 Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA FOLICULAR EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ENTRE LOS AÑOS 2010-2019

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	3%
2	www.cancer.org Fuente de Internet	1%
3	sisbib.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

Anexo 8: Certificado de asistencia al curso taller



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.

MICHAEL FERNANDO PADILLA CHAVEZ

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-1 Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE 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 Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 07 de abril de 2021



Dr. Jonh De La Cruz Vargas
Director del Curso Taller



Dra. María del Socorro Alauista Gutiérrez Vda. de Bambarén
Decana

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACION Y MUESTRA	TECNICAS E INSTRUMENTOS	PLAN DE ANALISIS DE DATOS
¿Existe relación entre FLIPI-1 y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre los años 2010 - 2019?	Objetivo general	Hipótesis general	<ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia libre de enfermedad - Índice pronóstico internacional para Linfoma Folicular (FLIPI-1) - Afectación extranodal - Sexo - Grado histológico 	Estudio de tipo observacional, analítico, cohorte, retrospectivo	La población del estudio corresponde a todos los pacientes diagnosticados con linfoma folicular y en tratamiento que ingresaron al servicio de oncología medica del hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010-2019	La técnica de recolección de datos fue mediante la revisión y el filtrado de base de datos proporcionada por la jefatura del servicio de oncología del hospital Edgardo Rebagliati Martins y firmada por el jefe el Dr. Brady Beltrán. Se hizo uso de un instrumento para recolectar la información, se usó una "ficha de recolección de datos" donde se registraron los datos necesarios para este estudio.	Se elaboró una base de datos en el programa STATA versión 16 con los datos obtenidos, para el análisis se utilizó el análisis de supervivencia de Kaplan Meier que es un estimador no paramétrico de la función de supervivencia libre de enfermedad que involucrando a las variables estudiada. Se hizo uso también en el análisis la regresión de Cox que es un modelo predictivo para datos de tiempo de espera hasta el evento.
	Determinar la relación entre FLIPI-1 y la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre entre los años 2010 - 2019	Hipótesis nula (H0): No existe relación entre FLIPI-1 y la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 - 2019					
	Objetivos específicos	Hipótesis alterna (H1): Existe asociación entre FLIPI-1 y la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular en el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2019.					
	<ul style="list-style-type: none"> - Determinar la relación del grupo de riesgo alto de FLIPI-1 y la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular. - Identificar la relación entre la presencia de afectación extranglionar y la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular. - Establecer la relación entre sexo y la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular. - Determinar la relación entre el grado histológico estratificado según estadio clínico Ann Arbor afecta la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular. 						

Anexo 10: Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACION	CATEGORÍA O UNIDAD	VALOR DE LA CATEGORIA
Índice pronóstico internacional para Linfoma Folicular (FLIPI)	Índice que 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. Siendo bajo, intermedio o alto riesgo: 0-1, 2 y 3-5 respectivamente según puntaje obtenido.	Grupo de riesgo	Ordinal	Independiente	bajo riesgo	0
					riesgo intermedio	1
					alto riesgo	2
Supervivencia libre de enfermedad	cantidad de tiempo desde el diagnóstico hasta algún evento considerado como recaída de la enfermedad después del tratamiento.	Días	De razón	Dependiente cuantitativa	días	

Grado histologico	establece una subdivisión de los linfomas foliculares en tres categorías, siguiendo el criterio establecido por Mann y Berard y modificado por el grupo de patólogos de The NCI	Estadío	ordinal	interviniente	Grado I-II	0
					Grado IIIA	1
Sexo	Conjuntos de características biológicas tienden a diferenciar a los humanos como hombres o mujeres, pero no son mutuamente excluyentes, ya que hay individuos que poseen ambos		categorica	interviniente	Mujer	0
					hombre	1
Sitios extraganglionres	Lugar afectado por el linfoma fuera del ganglio	Sitio extranodal	Nominal	interviniente cualitativa	presente	0
					ausente	1

Anexo 11: Ficha de Recolección de datos

CÓDIGO DE PACIENTE:

NOMBRES:

SEXO:

FLIPI: EDAD:

HEMOGLOBINA:

NUMERO DE GANGLIOS AFECTADOS:

ESTADIO ANN ARBOR:

LDH:

BAJO:

MEDIANO:

ALTO:

FECHA: DE NACIMIENTO:

DE DIAGNOSTICO:

DE INICIO DE TRATAMIENTO:

DE RECAIDA:

DE MUERTE:

CAUSA:

DE ULTIMOCONTACTO:

ESTATUS A ULTIMO CONTACTO:

GRADO HISTOLOGICO DE LINFOMA:

AFECTACION EXTRAGANGLIONAR:

LUGAR:

Anexo 12: Bases de datos

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	
ID	país	Hospital	NOMBRE	INICIALES	Fecha de Nac	Edad dx	Sexo	ECOG	Stos extraganglionares	Bulky	Sintomas b	Estadío	Compromiso MO	Fecha de dx	Grado histológico	Ki67%	Elipi	Flujo 2	LDH	LDH Upper Limit	B2m	B2m Upper Limit	
51	PERU	HNERM	ZAMBRANO TORRES GILBERTO	ZIG	25/02/1951	63	Mujer	1 no	1 piel	no	no	3	no	24/09/2014	IIa	20	intermec	bajo	246 U/L	246 U/L	1.29	2.16 mg/L	
53	PERU	HNERM	HUAPAYA CONDOR MARTHA RUTH	HCMR	30/12/1959	57	Mujer	1 no	1 piel	no	no	4	si	24/10/2014	IIa	20	intermec	bajo	246 U/L	246 U/L	1.97	2.16 mg/L	
54	PERU	HNERM	MEDRANO COTITO FRANCISCO SANTICACES	MCFS	1/11/1954	57	Hombre	1 no	1 no	no	no	3	no	24/12/2014	I-II	10	intermec	alto	246 U/L	246 U/L	2.23	2.16 mg/L	
55	PERU	HNERM	THOMAS NEJMAN JOSE JUAN	TMJJ	8/02/1934	76	Hombre	1 no	1 no	no	no	3	no	30/01/2015	I-II	10	bajo	bajo	246 U/L	246 U/L	1.94	2.16 mg/L	
56	PERU	HNERM	BIAS SALAZAR MIGUEL ANGEL	BSMA	3/06/1977	37	Hombre	1 no	1 no	no	no	3	no	30/01/2015	I-II	10	bajo	bajo	246 U/L	246 U/L	2.16 mg/L	2.16 mg/L	
57	PERU	HNERM	CHAVEZ CORONADO JUAN LUIS	CCIL	9/02/1987	28	Hombre	1 no	1 no	no	no	2	no	3/07/2015	IIa	15	intermec	alto	246 U/L	246 U/L	2.4	2.16 mg/L	
58	PERU	HNERM	POZO EUGENIO IRENE AURORA	PEAA	6/08/1974	65	Mujer	1 no	1 no	no	no	2	no	21/08/2015	IIa	30	bajo	intermed	246 U/L	246 U/L	2.4	2.16 mg/L	
59	PERU	HNERM	VILLANUEVA INGA DE VASQUEZ ROSA	BSAA	26/01/1947	65	Mujer	1 no	1 no	no	no	2	no	9/03/2012	I-II	10	intermec	alto	246 U/L	246 U/L	2.43	2.16 mg/L	
60	PERU	HNERM	BULANUEVA INGA DE VASQUEZ ROSA	VICR	29/08/1947	71	Mujer	1 no	1 no	no	no	3	no	9/10/2015	I-II	10	intermec	alto	246 U/L	246 U/L	2.3	2.16 mg/L	
61	PERU	HNERM	ALATA ALIAGA CLARA MERCEDES	AACM	12/08/1967	48	Mujer	1 no	1 no	no	no	2	no	7/12/2015	IIa	60	bajo	bajo	246 U/L	246 U/L	1.57	2.16 mg/L	
62	PERU	HNERM	GODOS CASTILLO DE RUIZABAD CAR	GCR	3/05/1946	70	Mujer	1 no	1 no	no	no	2	no	8/01/2016	I-II	10	intermedio	intermed	246 U/L	246 U/L	2.16 mg/L	2.16 mg/L	
63	PERU	HNERM	RODRIGUEZ SALZAR DELFIN ABAID	RSD	17/01/1947	63	Hombre	1 no	1 no	no	no	4	si	19/10/2010	I-II	10	intermedio	bajo	246 U/L	246 U/L	2.16 mg/L	2.16 mg/L	
64	PERU	HNERM	LEON SOLAR ARCALDO ALCIDES	LSA	11/04/1947	69	Hombre	1 no	1 no	no	no	3	no	12/02/2016	IIa	10	intermedio	bajo	246 U/L	246 U/L	2.16 mg/L	2.16 mg/L	
65	PERU	HNERM	CARRANZA RUIS ELEUTERIO	CRE	25/10/1938	69	Hombre	1 no	1 no	no	no	2	no	3/02/2009	IIa	15	bajo	bajo	246 U/L	246 U/L	2.1	2.16 mg/L	
66	PERU	HNERM	MALDONADO CANCHO JUAN FRANCISCO	MCCJ	21/08/1954	61	Hombre	1 no	1 no	no	no	4	si	31/03/2016	I-II	30	intermec	intermed	246 U/L	246 U/L	1.9	2.16 mg/L	
67	PERU	HNERM	FALARDO SANGUINETTI LESU FEDE	FSJF	27/12/1958	57	Hombre	1 no	1 no	no	no	4	si	29/04/2016	I-II	30	intermedio	bajo	246 U/L	246 U/L	1.9	2.16 mg/L	
68	PERU	HNERM	CANDELA ALVARADO MARITZA	CAM	29/03/1952	63	Hombre	1 no	1 no	no	no	3	no	7/06/2016	I-II	12	alto	intermed	246 U/L	246 U/L	2.16 mg/L	2.16 mg/L	
69	PERU	HNERM	CURINAUPA BARRIENTOS ROLANDO A	CBRA	27/11/1965	51	Hombre	1 no	1 no	no	no	1	no	22/11/2016	I-II	12	intermedio	intermed	246 U/L	246 U/L	2	2.16 mg/L	
70	PERU	HNERM	ATARAMA LOPEZ SANTOS ALEXAND	ALSA	19/04/1973	42	Hombre	1 no	1 no	no	no	2	no	29/11/2016	I-II	17	bajo	bajo	246 U/L	246 U/L	2	2.16 mg/L	
71	PERU	HNERM	TORRE RONDAN DIONISIO ALB	TRDA	8/04/1942	74	Hombre	1 no	1 no	no	no	3	no	2/12/2016	IIa	0.2	intermec	alto	246 U/L	246 U/L	2.4	2.16 mg/L	
72	PERU	HNERM	ROCCA SURCO ISABEL	RSI	21/12/1964	52	Mujer	1 no	1 no	no	no	3	no	10/01/2014	I-II	0.2	alto	intermed	intermed	246 U/L	246 U/L	1.8	2.16 mg/L
73	PERU	HNERM	MARTIN VASQUEZ LUZ ELIZABETH	VVYL	20/08/1983	37	Mujer	1 no	1 no	no	no	2	no	6/04/2017	IIa	5	intermedio	intermed	246 U/L	246 U/L	2.44	2.16 mg/L	
74	PERU	HNERM	VERGARA VALQUI YESICA LORENA	VVLE	7/11/1959	57	Mujer	1 no	1 no	no	no	4	si	16/05/2017	IIa	5	intermec	intermed	246 U/L	246 U/L	2.2	2.16 mg/L	
75	PERU	HNERM	REVOLLAR TREJO ISIDRO	RTI	5/02/1940	77	Hombre	1 no	1 no	no	no	3	no	29/08/2017	IIa	15	intermec	bajo	246 U/L	246 U/L	2	2.16 mg/L	
76	PERU	HNERM	CHUECA MARTINEZ DE LA TORRE AD	CMA	18/09/1930	86	Mujer	1 no	1 no	no	no	1	no	17/09/2018	IIa	40	bajo	bajo	246 U/L	246 U/L	3.1	2.16 mg/L	
77	PERU	HNERM	AQUINO MEDINA GADYS	AMG	29/12/1959	59	Mujer	1 no	1 no	no	no	1	no	12/04/2018	IIa	15	bajo	bajo	246 U/L	246 U/L	3	2.16 mg/L	
78	PERU	HNERM	ANCHANTE BAUTISTA DE ACUÑA	ABA	23/10/1948	63	Mujer	1 no	1 no	no	no	4	si	25/04/2018	IIa	10	intermec	intermed	246 U/L	246 U/L	1.87	2.16 mg/L	
79	PERU	HNERM	MARTINEZ AGAPITO DE LAVALLE	MAL	25/07/1960	57	Mujer	1 no	1 no	no	no	4	si	20/06/2018	IIa	8	bajo	bajo	246 U/L	246 U/L	2.71	2.16 mg/L	
80	PERU	HNERM	GONZALES PEZO ABRAHAN	GPA	26/05/1968	50	Mujer	1 no	1 no	no	no	3	no	25/06/2018	IIa	15	alto	alto	246 U/L	246 U/L	1.88	2.16 mg/L	
81	PERU	HNERM	GARCIA MELENDEZ LUIS FEDE	GML	23/09/1943	65	Mujer	1 no	1 no	no	no	1	no	26/06/2018	IIa	15	alto	alto	246 U/L	246 U/L	2.16 mg/L	2.16 mg/L	
82	PERU	HNERM	GUERRA FLORES DORINA	GFD	16/10/1960	57	Mujer	1 no	1 no	no	no	3	no	2/07/2018	IIa	15	alto	intermed	246 U/L	246 U/L	2.16 mg/L	2.16 mg/L	
83	PERU	HNERM	RUBIO JIMENEZ AVILIO	RJA	22/02/1944	75	Mujer	1 no	1 no	no	no	4	no	25/04/2018	IIa	10	intermec	intermed	246 U/L	246 U/L	3	2.16 mg/L	
84	PERU	HNERM	CERVANTES HUAMAN RODOLFO	CHR	4/08/1951	66	Hombre	1 no	1 no	no	no	4	no	31/05/2018	I-II	8	bajo	bajo	246 U/L	246 U/L	1.87	2.16 mg/L	
85	PERU	HNERM	TORRES RIVADENEYRA JULIO	TRJ	11/10/1959	58	Hombre	1 no	1 no	no	no	3	no	20/06/2018	I-II	15	alto	alto	246 U/L	246 U/L	2.71	2.16 mg/L	
86	PERU	HNERM	CHAVEZ RODRIGUEZ FLORENCIO	CRF	25/07/1948	70	Hombre	2 no	1 PLEURA	no	no	4	no	26/06/2018	IIa	15	alto	alto	246 U/L	246 U/L	1.88	2.16 mg/L	
87	PERU	HNERM	SANTOAGUSTO MUNAYCO JORGE	SMJ	27/04/1934	81	Hombre	3 no	3 no	no	no	3	no	19/10/2015	IIa	20	alto	intermed	246 U/L	246 U/L	1.34	2.16 mg/L	
88	PERU	HNERM	VENTOCILLA MEZA DE TENORIO MAR	VMT	16/01/1934	82	Hombre	1 no	1 no	no	no	1	no	12/04/2016	I-II	5	bajo	intermed	246 U/L	246 U/L	1.94	2.16 mg/L	
89	PERU	HNERM	FIGUEROA VILLOIN DELFIN FLORENT	FVD	27/09/1937	78	Hombre	1 no	1 no	no	no	4	no	2/02/2016	IIa	15	alto	intermed	246 U/L	246 U/L	3.44	2.16 mg/L	
90	PERU	HNERM	RUZ BENAVENDE DE SANGHE ELLO	RBE	21/04/1937	78	Mujer	1 no	1 no	no	no	4	no	2/02/2016	I-II	15	alto	intermed	246 U/L	246 U/L	2.1	2.16 mg/L	
91	PERU	HNERM	HERNANDEZ MEDINA MARGARITA	HMM	22/02/1971	41	Mujer	1 no	1 no	no	no	4	si	21/12/2011	I-II	20	intermedio	bajo	246 U/L	246 U/L	2.16 mg/L	2.16 mg/L	