



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**ASOCIACIÓN ENTRE LA CAPTACIÓN DE
FLUORODESOXIGLUCOSA E ÍNDICE PRONÓSTICO
INTERNACIONAL EN LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVOS
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS**

2016 - 2017

**PRESENTADA POR
CINTHYA GABRIELA AQUIJE MARTÍNEZ**

**ASESOR
ELIAS WILFREDO SALINAS CASTRO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA
NUCLEAR**

**LIMA – PERÚ
2017**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**ASOCIACIÓN ENTRE LA CAPTACIÓN DE
FLUORODESOXIGLUCOSA E ÍNDICE PRONÓSTICO
INTERNACIONAL EN LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVOS
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2016 - 2017**

**PARA OPTAR TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA NUCLEAR**

**PRESENTADO POR
CINTHYA GABRIELA AQUIJE MARTÍNEZ**

**ASESOR
ELIAS WILFREDO SALINAS CASTRO**

LIMA, PERÚ

2017

ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
 CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos	5
1.3.1 Objetivo general	5
1.3.2 Objetivos específicos	6
1.4 Justificación	7
1.4.1. Importancia	7
1.4.2. Viabilidad	8
1.5 Limitaciones	9
 CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	11
2.2 Bases teóricas	18
2.3 Definición de términos básicos	29
 CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de hipótesis	31
3.2 Variables y su operacionalización	33
 CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Diseño metodológico	35
4.2 Diseño poblacional	35
4.3 Procedimientos de recolección de datos	38
4.4 Procesamiento y análisis de datos	39
4.5 Aspectos éticos	40
CRONOGRAMA Y RECURSOS	42
FUENTES DE INFORMACIÓN	46
 ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección	
3. Carta de declaración de confidencialidad	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 DESCRIPCIÓN DE LA SITUACIÓN PROBLEMÁTICA

Actualmente los Linfomas No Hodgkin (LNH) son la séptima causa de cáncer, así como la séptima causa de muerte por neoplasia a nivel mundial. Según los datos del Centro estadístico del cáncer de la Sociedad Americana del Cáncer estima para el 2017: 72,240 nuevos casos y 20.140 muertes de pacientes con LNH en los Estados Unidos de América. ¹

Si bien es cierto, no existen estadísticas actualizadas en el Perú, las últimas realizadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en el 2005 encontraron que el linfoma No Hodgkin ocupaba el sexto lugar en incidencia, siendo este un 3.8% en relación a los demás cánceres. Así mismo se menciona una mayor incidencia en varones.² Considerándose estas estadísticas como referenciales, debido a que a que existe un gran nivel de sub-registro en nuestro país.

Según la información estimada de Globocan 2012, considera que en el Perú el Linfoma No Hodgkin es la octava causa de cáncer, con una mayor incidencia y mortalidad en el sexo masculino.³

Existen dentro de la clasificación de los linfomas no Hodgkin: los tipos indolentes y agresivos, siendo estos últimos los que pueden presentar una

evolución muy precipitada y altamente letal, por lo que requieren un diagnóstico precoz para la instauración inmediata del tratamiento.

Dentro de este grupo de linfomas agresivos, se consideran los más representativos: linfoma difuso B de células grandes, Linfoma de Burkitt, linfoma de células T periféricas, Linfoma anaplásico de células grandes, Linfoma de células del manto.⁴

La medicina nuclear es una rama relativamente joven en relación a otras especialidades médicas a nivel mundial y en el Perú, posiblemente debido a ello es que en la actualidad existen pocos estudios acerca de linfomas y PET/CT.

En las últimas décadas, el aporte de las imágenes híbridas realizadas con ¹⁸F-FDG-PET/CT (Tomografía por emisión de positrones fusión tomografía computarizada con flúor 18 fluorodesoxiglucosa) ha generado una revolución en cuanto al manejo de pacientes con el diagnóstico de linfoma, debido a su gran aporte brindando imágenes fusión con información estructural y metabólica, de utilidad para un óptimo estadiaje, evaluación de respuesta a tratamiento, reestadiaje y localización de mejor zona de biopsia.⁵

Dentro de las neoplasias malignas, los linfomas No Hodgkin presentan una mayor captación de ¹⁸F-FDG.⁶ Dada la relevancia de esta patología y al no haber estudio peruano previo al respecto. Es importante investigar y conocer el nivel captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) según cada tipo histológico

de Linfoma no Hodgkin agresivo, cuantificándolo mediante el valor del SUVmax (Valor de captación estandarizado) en pacientes peruanos, utilizando el equipo marca Phillips Gemini que se dispone en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Así mismo buscar el nivel de asociación entre los valores de captación estandarizado y el índice de pronóstico internacional que se usa en la evaluación de los pacientes con los diagnósticos de linfomas agresivos.

Cabe además mencionar, que existen escasos estudios extranjeros que brindan valores de SUVmax según tipos histológicos, pero existe la posibilidad de que podrían variar debido a características poblacionales, por temas técnicos como marcas de equipo de PET/CT e incluso por los softwares disponibles, entre otros.

El área de medicina nuclear del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, cuenta con uno de los tres equipos PET/CT que existen a nivel nacional. Así mismo gracias a la adquisición del ciclotrón de ESSALUD para la producción del isótopo Flúor 18 a partir del 2015, se comenzaron a realizar más estudios PET/CT.

En esta área en mención, el promedio aproximado anual de pacientes que acude para estudio imagenológico con ^{18}F FDG PET/CT es 206 pacientes, siendo el 32% pacientes con diagnósticos establecidos de linfoma, el 24.8% aquellos con Linfoma No Hodgkin y el 11.8% (73 pacientes) con subtipos de linfomas No Hodgkin agresivos ⁷.

Siendo los linfomas No Hodgkin una de las patologías más prevalentes en nuestro servicio⁷, y debido a que actualmente no existe información acerca de los valores promedios de captación estandarizada de fluorodesoxiglucosa en nuestra población peruana, así como escasos estudios extranjeros al respecto.

Es por ello que nace la inquietud de conocer acerca del nivel de asociación existente entre el nivel de captación de fluorodesoxiglucosa, cuantificado mediante el valor de captación estandarizado máximo y el índice de pronóstico internacional, en aquellos pacientes que cuenten con estudio basal de tomografía por emisión de positrones fusión tomografía computarizada.

El desarrollo del presente estudio dará una mejor visión acerca de los valores iniciales de valor de captación estandarizada máxima en los estudios basales de estadiaje, para optimizar y planificar tratamientos más adecuados, así como tener un valor de base para posteriormente poder comparar el nivel de captación en los estudios post tratamientos, con el fin de valorar la respuesta a terapias, e incluso hacer una evaluación de “transformación de enfermedad” de indolente a agresiva, estableciendo el pronóstico de los pacientes ⁸.

Por todo lo anterior considero la relevancia de hacer la investigación respectiva, ya a que este estudio podría dar una mejor visión general de los linfomas no Hodgkin agresivos según nuestra realidad peruana.

Así mismo este estudio permitirá crear base de datos para estudios complementarios analíticos posteriores, todo con el fin de optimizar la información que brindamos al médico tratante para el beneficio del paciente.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es el nivel de asociación que existe entre el valor de captación de fluorodesoxiglucosa y el Índice de pronóstico internacional en cada subtipo de Linfomas No Hodgkin agresivo en pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins que se realizaron tomografía por emisión de positrones fusión tomografía computarizada basal (PET/CT) durante el periodo Enero 2016 a Julio 2017?

1.3 OBJETIVOS DE INVESTIGACION

1.3.1 Objetivo general

Determinar la existencia de asociación entre el nivel de captación de fluorodesoxiglucosa y el Índice de pronóstico internacional en cada uno de los subtipos histológicos de Linfoma No Hodgkin Agresivos en pacientes que se hayan realizado un estudio basal de Tomografía por emisión de positrones fusión tomografía computarizada (PET-CT) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo Enero 2016 a Julio 2017.

1.3.2 Objetivos secundarios

- Establecer el nivel promedio del Valor estandarizado de captación máxima (SUVmax) en el estudio PET/CT basal en los pacientes con Linfomas no Hodgkin agresivos según cada subtipo histológicos, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante enero 2016 a julio 2017.
- Determinar el índice de pronóstico internacional de mayor presentación en los pacientes con Linfomas no Hodgkin agresivos según cada subtipo histológico, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de enero 2016 a julio 2017.
- Identificar los tipos histológicos de Linfomas no Hodgkin agresivos con mayores niveles captación de Fluorodesoxiglucosa en pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante enero 2016 a julio 2017.
- Precisar las localizaciones tumorales más frecuentes con mayor nivel de captación de Fluorodesoxiglucosa en cada subtipo de Linfoma no Hogdkin agresivos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de enero 2016 a julio 2017.
- Identificar el sexo y edades más frecuentes de presentación según cada subtipo histológico de linfoma no Hodgkin agresivo desde enero 2016 a julio 2017.

1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1 IMPORTANCIA

Si bien es cierto, es conocido que los linfomas tienen mayor avidéz por la fluorodesoxiglucosa, es importante tener un mayor conocimiento acerca de cuáles son los niveles de captación máxima estandarizada (SUVmax), para determinar en nuestra población peruana cual es el nivel de SUVmax promedio que podemos encontrar en los diversos tipos histológicos de linfomas no Hodgkin agresivos.

Así como determinar si es que asociación entre el nivel de SUVmax obtenido en el estudio PET/CT y el Índice de pronóstico internacional, siendo este último parámetro muy utilizado en la evaluación de los pacientes con diagnósticos de linfoma agresivo, puesto que ayuda a realizar una correcta planificación de tratamiento según grados de riesgo: Bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto.

No existen al momento en el Perú un estudios similares, por lo que es necesario comenzar este estudio, considerando que la ventaja de que el HNERM cuenta con una Unidad altamente especializada de Linfoma en el servicio de oncología médica y que también contamos con el área del Medicina Nuclear con el equipo PET/CT.

La información que se obtendrá en el presente estudio contribuirá a aumentar las bases de información del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siendo una muestra significativa ya que es un Hospital de referencia a nivel

nacional; siendo de gran repercusión y aporte para una mejor orientación terapéutica y pronóstica que beneficiara a los pacientes oncológicos con diagnósticos de linfomas no Hogdkin Agresivos.

La presente investigación, servirá de base e incentivará la realización de nuevos estudios para ampliar los horizontes de conocimiento acerca de esta patología tan relevante en nuestro medio. Impulsando así las áreas de medicina nuclear y la unidad de linfomas del HNERM.

1.4.2 VIABILIDAD DEL ESTUDIO

El presente estudio es viable debido a que el Hospital Edgardo Rebagliati Martins es un hospital docente que fomenta la investigación. Además de ser un centro hospitalario de mayor nivel y de referencia nacional. El presente nosocomio cuenta con los recursos humanos, económicos y financieros para realizar estudios de los pacientes con ^{18}F -FDG PET/CT.

El jefe del departamento de Imagenología y la del área de Medicina Nuclear del HNERM tienen una actitud favorable hacia la investigación, por lo que debe contarse con la autorización de los permisos a solicitar.

Además el investigador tiene accesibilidad a los estudios de PET/CT y a la historia clínica de los pacientes seleccionados, debido a la autorización del servicio y aprobación del comité de ética.

Por lo anteriormente mencionado, se considera el estudio factible, por contar con los medios requeridos para la realización del presente proyecto.

1.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio investigará a pacientes que se les haya realizado PET/CT basal con diagnóstico establecido por anatomía patológica de Linfoma No Hodgkin agresivo, en el hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) , siendo una limitante el que no todos cuenten con la anatomía patológica completa indicando el subtipo de linfoma no Hodgkin.

No todos los pacientes cuentan con estudios PET/CT basales (pre tratamiento), ínterin y post tratamiento, por lo que se considerarán solamente los pacientes que cuenten con el estudio basal para evitar sesgos de disminución de nivel de SUVmax en la mitad del tratamiento o post tratamiento.

El presente estudio se realizara con pacientes con Linfoma No Hodgkin agresivo agresivos del HNERM, el cual es un hospital de referencia nivel nacional de ESSALUD, por lo que las muestras serán representativas solo para instituciones de similares características.

Los resultados de la investigación serán de utilidad para el Servicio de medicina nuclear del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el cual es

representativo para ESSALUD debido a que es un centro hospitalario de alta complejidad y de referencia Nacional.

Sin embargo, no es representativo a nivel nacional de forma general, porque la población que no cuente con seguro de ESSALUD no tendría acceso a realizarse PET-CT en el HNERM.

Por otro lado el alto costo, la poca accesibilidad y disponibilidad en el Perú, hacen que este examen imagenológico no se logre realizar en muchos pacientes con linfoma no Hodgkin de alto grado, a pesar de estar recomendado en la guía más representativa y recomendada por diversas instituciones relevantes en el área oncológica "*National Comprehensive Cancer Network Guidelines*" (NCCN).

Existen limitaciones bibliográficas ya que existe muy poco material nacional e hispano. Lo que probablemente se deba a que en el Perú solo existen 3 entidades prestadoras de salud que cuentan con el equipo PET/CT, panorama que se repite en diversos países del tercer mundo.

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

En 1832, Thomas Hodgkin describió los primeros casos de linfomas. Esta enfermedad ha ido incrementando con el paso de los años y tiene gran relevancia social por ser la séptima causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Sin embargo, es conocido que en varios tipos específicos de linfomas, con un diagnóstico y tratamiento precoz, es posible cambiar el panorama del paciente, mejorando drásticamente el pronóstico y sobrevida de los pacientes¹.

Es importante considerar otros aspectos, en los cuales resulta de gran ventaja la utilización de la PET/CT con Fluorodesoxiglucosa (FDG), debido a que puede detectar enfermedad a nivel ganglionar con mayor precisión que la Tomografía computarizada (TC), además de tener una mayor sensibilidad para la detección de enfermedad extranodal¹¹.

En los últimas décadas se ha venido realizando cada vez más estudios acerca de la utilidad del PET/CT en diversos subtipos ávidos por FDG tanto en linfomas Hodgkin como no Hodgkin. A continuación presentaré alguno de los estudios más relevantes:

En el 2015 en Países bajos, Hugo J.A. Adams *et al*, desarrollaron un estudio no experimental, transversal con diseño correlacional que incluyó como

población 121 pacientes; con la finalidad de evaluar el PET/CT con Flúor 18 fluorodesoxiglucosa como valor diagnóstico para realizar una correlación histopatológica directa y oportuna para la clasificación de los linfomas¹².

La investigación determinó los diferentes valores de SUVmax según tipos histológicos en los diferentes tipos de linfomas no Hodgkin, considerando para este de forma genérica un valor promedio de SUV max 17,1; LNH Difuso de células grandes B con 18,5, linfoma folicular de alto grado con 14,4, Linfoma anaplásico de células grandes con 9,8; linfoma Burkitt 22,8, linfoma de células T periféricas con 9,3, linfoma de células del manto con 9.9; versus los linfomas indolentes de forma global con un SUV max de 7,4.¹²

Por lo que concluyó que el PET-CT con fluorodesoxiglucosa brinda evidencia de correlación histológica precisa para diferenciar los linfomas No Hodgkin agresivos de indolentes y los Linfomas de Hodgkin, confirmando que los linfomas agresivos presentaban nivel de SUVmax significativamente mayor que los linfomas indolentes con un valor p significativo ($p < 0,05$). Así mismo determinó que el valor de corte para diferenciar los tipo agresivos versus indolentes fue el SUV max de 10,8.¹²

En 2013, Luis Felipe Colmener *et al*, publicaron un estudio descriptivo de revisión de estudios acerca del papel de PET-CT con ¹⁸F FDG con enfoque en el linfoma No Hodgkin esencialmente en niños y en adolescentes, donde según las diferentes bibliografías determinan que el nivel de avidéz por fluorodesoxiglucosa es alto en los tipos histológicos: Difuso Células Grandes B, Linfoma de Burkitt, células grandes y Linfoma Anaplásico. Así mismo

considera una captación de moderada a alta en: Linfoma folicular, Linfoma de células del manto.¹³

Este estudio refuerza la importancia de hacer uso de este recurso imagenológico de alta tecnología, debido a ser una herramienta de alta eficiencia en distintas etapas de los linfomas, esencialmente en los de alto grado, siendo un punto clave para decisiones de manejo terapéutico, vigilancia y pronóstico.¹³

En el 2017, Arnold S. Freedman *et al*, publicaron un estudio descriptivo de revisión acerca de la transformación histológica del linfoma folicular en un tipo agresivo, donde mencionan que existen factores de riesgo asociados a transformación como alto grado tres o cuatro, incremento de la deshidrogenasa láctica sérica, extensión extranodal entre otros. Por lo que en caso de presentar varios de estos factores aconsejan en el seguimiento imagenológico el empleo de PET-CT con¹⁸F FDG para evaluación post tratamiento y seguimiento de la enfermedad.¹⁴

Moulin-Romsee *et al* en el 2008, hicieron estudio descriptivo tipo correlacional en el cual hicieron un análisis acerca de la relación costo beneficio de PET-CT con¹⁸F FDG en pacientes con Linfoma No Hodgkin tipo agresivos. Determinaron que el 50% de los pacientes podían no tener respuesta al tratamiento de primera línea quimioterápica.¹⁵

Además consideran que esta herramienta Imagenología sirve como buen predictor de remisión de enfermedad post terapia, realizando una evaluación posterior al tercer ciclo donde se evalúa las quimioterapias restantes o cambio de estas. Con la finalidad realizar un PET-CT ínterin para ahorrar costo de terapias que no generen mejoría y sustituirlas por las más óptimas.¹⁵

En el 2015, John T. Sandlund conjuntamente con un comité multidisciplinario, realizo un estudio descriptivo de revisión avalado por la sociedad Americana de Cáncer, en donde señala que para mejorar los criterios de respuesta terapéutica en el caso de niños y adolescente se deberían usarse las nuevas herramientas diagnosticas de alta tecnología.¹⁶

Técnicas de imágenes con PET-CT, técnicas moleculares, citometría de flujo entre otras con el fin de detectar la mínima enfermedad residual, para mejorar la sobrevida en estos pacientes jóvenes, por lo que se ha dado la implementación de estas en los nuevos criterios de evaluación de linfomas.¹⁶

Según varios centros PET-CT con¹⁸F FDG, es la prueba con mayor rendimiento para una óptima estadificación en linfomas, habiéndose demostrado que hasta en un 40% de pacientes con linfoma se hace un cambio de estadio, y aproximadamente la mitad de los casos se cambia de esquema terapéutico.¹⁷

Agregado a ello, consideran que es la técnica de imagen más efectiva para valoración de masa residual, durante o posterior a recibir el tratamiento.¹⁸

Incluso según la revisión de artículos realizada por García Vicente, se señala que el realizar una PET/CT a mitad de tratamiento es una potente herramienta pronóstica para predecir la respuesta final al tratamiento, especialmente en el Linfoma de Hodgkin y en el Linfoma Difuso de células grandes B. Sumado a lo mencionado, la PET/CT posee gran sensibilidad al detectar recidivas preclínicas.¹⁸ Los patrones metabólicos más fiables de recidiva son los coincidentes con localizaciones previas al tratamiento, los múltiples y los infra diafragmáticos.¹⁰

En el 2016, Gita Thanarajasingam *et al*, elaboró una revisión de estudios concluyendo la importancia de las imágenes funcionales ¹⁸F FDG PET-CT en pacientes con linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin especialmente en Linfoma Difuso de Células Grandes B. Considerando como método de imagen de mayor sensibilidad y especificidad que la tomografía computarizada sola siendo útil para la valoración de estadiaje inicial, respuesta a tratamiento, valoración de sobrevida y transformación a subtipos agresivos.¹⁹

Así mismo señala la importancia de la clasificación de Lugano para estandarizar la interpretación de estos estudios imagenológicos. Además señala controversias de realizar un PET/CT ínterin presentando valores predictivos y negativos muy variables. Por lo que se prefiere que se realice post tratamiento según los estándares establecidos.¹⁹

En España en 2017, Tzu-Hua Chen-Lian *et al* realizó un trabajo analítico retrospectivo multicéntrico con una población de 372 pacientes donde determino el nivel de precisión del PET/CT para determinar infiltración medular versus la biopsia de medula ósea. Identificando que en los Linfomas Difusos de células grandes B el FDG-PET/CT podría reemplazar a la Biopsia para descartar compromiso medular con una sensibilidad de 96,7%, una precisión de 99,3% y un valor predictivo negativo de 99%, logrando superar lo valores obtenidos por biopsias.²⁰

En el caso de linfomas No Hodgkin de células B de alto grado la sensibilidad de 52,7%, precisión de 84,1% y valor predictivo negativo 81,7%, siendo estos valores superados por los obtenidos en la Biopsia de medula ósea por lo que se plantea la utilidad de complementar ambas técnicas para lograr una mayor precisión diagnóstica y por ende un correcto estadiaje inicial.²⁰

Según ASCO se tomará biopsia en aquellos Linfoma No Hodgkin Difuso de células grandes B con PET negativo en medula ósea y todos los linfomas foliculares⁴. En la NCCN consideran que se deberá hacer la biopsia a todos estos linfomas para determinar la infiltración medular.⁸

En 2015, en China se realizó con 142 pacientes un estudio analítico retrospectivo para determinar el valor del PET/CT en el estadiaje de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin. Se determinó que el estadiaje clínico y el imagenológico con PET/CT coincidían en el 95,7%. Así mismo el PET/CT detecta linfonodos y lesiones extra nodales, no detectados por otros métodos,

favoreciendo una adecuada reestadificación. Además considera a aquellos casos con SUV max mayor a 10 como linfomas agresivos.²¹

Akkas y Vural realizaron en el 2014, publicaron en Turquía un estudio correlativo donde incluyeron 77 pacientes llegando a la conclusión que en pacientes con diagnóstico de Linfoma Difuso de células grande B, el valor estandarizado máximo de flúor 18 fluorodesoxiglucosa (SUV max) se correlaciona con un incremento del índice pronóstico internacional , así como con lesiones extra nodales.²²

Considerando para el diagnóstico anterior los promedios siguientes: SUV max de 13,9 en el bajo riesgo; 14,2 en el riesgo intermedio bajo; 26,6 en el riesgo intermedio alto y 24,9 en riesgo alto.²²

En 2016, en el estudio correlativo y retrospectivo realizado en 162 pacientes, por Hounqui Huang *et al*, determinó que existe una asociación entre la captación de fluorodesoxiglucosa obtenida pre tratamiento, factores clínico patológicos y resultados de sobrevida. Así también concluyó que tener los datos pre tratamiento tanto de la puntuación índice de pronóstico internacional (*IPI score*) y el valor estandarizado máximo de captación de fluorodesoxiglucosa pueden ser herramientas de gran utilidad para estratificar el nivel de riesgo en pacientes con diagnóstico reciente de Linfoma difuso de células grandes B.²³

Al momento existe información limitada al respecto del nivel de avidéz por FDG en los diferentes tipos histopatológicos de LNH. Los estudios revisados de diversas fuentes relacionan el nivel de avidéz de forma general y cualitativa, mas no de forma cuantitativa (nivel de SUV), lo cual pueda deberse al nivel de sesgo que podría producirse por los diferentes equipos de PET CT y softwares que se utilicen.

Es por ello que ante la necesidad de tener información práctica para un mejor desempeño de la unidad de medicina nuclear, acorde a nuestra contextualización, es que este estudio pretende conocer el nivel de avidéz de los subtipos de LNH valorizado mediante el nivel de SUV y su relación con el tamaño tumoral captante del Radiotrazador (valor cuantitativo).

2.2 BASES TEÓRICAS

En las últimas décadas, el incremento de las patologías oncológicas ha ido en aumento a nivel mundial ¹. Actualmente los linfomas, son de gran importancia ya que son considerados como la 7ma causa de muerte en el mundo entero.

Esta patología tiene una amplia gama de subtipos, pudiendo presentarse en diversos órganos, por ende tener distintos cuadros clínicos de presentación e incluso ser asintomáticos, y ser diagnosticados incidentalmente en algún estudio imagenológico. ^{22, 1} Es por ello que es muy importante conocer más acerca de la presente patología, especialmente en cada una de las realidades y contextos sociales.

Los linfomas son un grupo de cánceres originados en los tejidos que constituyen el sistema inmunitario o también conocido como sistema retículo endotelial. La mayoría de los linfomas tienen su origen en los ganglios linfáticos y extra nodales, originándose de diversas estirpes celulares como los linfocitos B, linfocitos T y las células Natural Killer. La implicancia extranodal puede darse en cualquier tipo de tejido linfoide tales como el bazo, la lengua, el estómago, el pulmón, los riñones e incluso la piel.²⁴

Lamentablemente la etiología, aun es incierta, pero sí se conoce que el estado de inmunosupresión juega un papel muy importante y que además de ello algunos tipos de virus podrían estar muy ligados a estas patologías como es el caso del Virus de Epstein Bar y el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.¹⁰

Esta enfermedad se presenta principalmente en adultos, siendo la 5ta causa de muerte por cáncer en varones y la 7ma en mujeres. Los linfomas se dividen en dos grandes grupos: linfoma de Hodgkin (LH) o también llamada enfermedad de Hodgkin, que representa el 15% teniendo y los Linfomas No Hodgkin (LNH) que constituyen el 85%²⁴; estos presentan varios subtipos histológicos según la última clasificación de la OMS, la cual deriva de la clasificación revisada Europea-Americana.¹

El linfoma de Hodgkin (LH) se localiza principalmente en linfonodos y son generalmente de la estirpe de células B. siendo la edad de presentación promedio los 32 años siendo la relación de varones y mujeres de 2:1. Está

dividido en cuatro subtipos: esclerosis nodular, celularidad mixta, predominio linfocítico y depleción linfocítica⁸.

Caracterizado por un cuadro clínico adultos jóvenes con nódulos en un lado del cuello, en tórax o abdomen; pudiendo o no estar acompañado de síntomas generales como malestar general, fiebre, disminución de peso entre otros²². Pueden ocasionarse en cualquier parte del cuerpo humano, considerándose que en el linfoma de Hodgkin presenta una diseminación más ordenada que en el Linfoma No Hodgkin¹.

Tras la sospecha de la enfermedad se realizan exámenes tanto de laboratorio como imagenológicos con el fin de conocer el foco de la enfermedad y su extensión, según lo establecido en las guías de la NCCN, el método de diagnóstico Gold estándar es la biopsia cuya histología está caracterizada por células grandes multinucleadas llamadas células Dorothy Red Stenberg.

Importante recordar que mientras más rápidos sean detectados los síntomas antes de la extensión de la enfermedad, se ve incrementada la probabilidad optar con tratamientos modernos para curar la enfermedad incluyendo quimioterapias y radioterapias.²⁴

Por otro lado, el Linfoma No Hodgkin (LNH), cuya incidencia ha incrementado notablemente según Globocan 2012³, no es tan solo una enfermedad sino más bien un amplio grupo de patologías del sistema inmune que se localiza sobre todo en tejido linfoide de distintos órganos, así como en nódulos

linfáticos. La edad promedio de presentación son los 42 años. Con una relación de varones y mujeres de 2:1.²⁴

Dentro del cuadro clínico característico son adultos maduros varones con incremento del tamaño del bazo, amígdalas, nódulos o masas linfáticas en otros órganos como estómago, intestinos, pulmones, huesos.²⁴

La clasificación de los LNH es muy amplia por lo que incluye más de 20 subtipos, los cuales están basados en diversos parámetros considerándose dentro de estos: su origen celular, características histológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares.^{1, 4}

Dentro de los LNH tenemos diversos subtipos según su agresividad en indolentes y agresivos, lo cual es muy importante para el desarrollo del presente estudio. Dentro de los indolentes tenemos a los linfomas: folicular, linfoplasmocítico, nodal de la zona marginal, extranodal de la zona marginal (MALT), Linfocítico de células pequeñas, cutáneo células T.⁸

En el grupo de los agresivos, que presentan una evolución más rápida, con una velocidad mayor de crecimiento tumoral, y más letales si no reciben tratamiento; se consideran a los linfomas: difusos células grandes B (LDCGB), Burkitt, células T periférico, anaplásico de células grandes y células del manto. De todas estas, más del 50% son Linfomas Difusos de Células Grandes Tipo B (LDCGB) y linfomas foliculares (LF)^{8, 4}.

Por lo general el diagnóstico se realiza mediante la extracción de las zonas con nódulos linfáticos o masas y posterior anatomía patológica acompañada de inmunohistoquímica para incrementar la precisión diagnóstica, así como uso de exámenes de laboratorio sanguíneos como la deshidrogenasa láctica (LDH). Esta enfermedad suele extenderse a diferentes áreas del sistema linfático por lo que es muy importante evaluar el grado de malignidad del tipo histológico detectado.²⁴

Al igual que la enfermedad de Hodgkin el estudio del paciente requiere de exámenes completos de sangre, rayos x, Tomografía de cuerpo completo, biopsia de médula ósea y hepática. La tomografía por emisión de positrones fusión tomografía computarizada es un estudio adicional de mucha ayuda si hubiese la disponibilidad en el medio.¹⁰

En relación a los tratamientos existen muchas controversias debido a las diferentes variedades de presentación y de órganos involucrados, por lo que es recomendable el uso de guías de cáncer como la NCCN. Pero de forma general se podría decir que en el caso de una enfermedad detectada de forma temprana suele usarse radioterapia, mientras que para una enfermedad más avanzada es conveniente el uso de quimioterapia y agentes alquilantes.^{8,3}

En el caso de algunos pacientes, sobre todo cuando son jóvenes y hayan recibido dosis altamente tóxicas se recomienda, que posterior a la terapia se valore la posibilidad de un trasplante de médula ósea, debido a que según varios estudios presenta una excelente respuesta.^{20, 24}

Dentro de las clasificaciones antiguas tenemos a la de Ann Arbor, la cual inicialmente era solo para Linfomas de Hodgkin, pero posteriormente también sirvió para los Linfomas no Hodgkin. Esta clasificación dividía a los linfomas en 4 estadios según la afectación única o múltiple, infra o supra diafragmática.

4

Esta clasificación mencionada anteriormente fue la base para la clasificación actual de Lugano, según lo establece la Asociación Americana del cáncer¹.

Donde se establecen cuatro etapas:

- Etapa I: donde el linfoma se está localizado solo en un área de ganglios linfáticos o en un órgano linfático o solo en un órgano fuera del sistema linfático.
- Etapa II: Linfoma en dos o más grupos de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma; o un grupo de ganglios linfáticos y en un área de un órgano cercano. Así mismo, puede afectar en el mismo lado del diafragma otros grupos ganglionares.
- Etapa III: Linfoma en ganglios linfáticos de ambos lados del diafragma; o en ganglios por encima del diafragma.
- Etapa IV: Linfoma ha progresado de forma amplia a un órgano por fuera del sistema linfático ¹.

De forma global para los linfomas, al momento del diagnóstico la histopatología (Gold standard) y la extensión de la enfermedad son factores primordiales y determinantes para la decisión del esquema terapéutico y para fines pronósticos de los pacientes.⁸ Para la evaluación de la extensión de la enfermedad se usan diversos estudios por imágenes de diferente complejidad

que van desde ecografías, Tomografías Axiales computarizada y las Resonancias Magnéticas; los cuales son estudios Morfológicos; así como la Tomografía por emisión de positrones fusionada a tomografía computarizada.¹

Por tanto en el HNERM se busca optimizar y acortar tiempos para establecer los diagnósticos siguiendo las directrices de las principales guías de oncología, aplicadas en nuestro contexto y tratando de aplicar las diversas herramientas que se disponen en la institución.

En las últimas décadas el advenimiento de la Medicina Nuclear, inicialmente rama de radiología, ha ido generando muchos aportes a la medicina debido a sus avances tecnológicos en el área de Imagenología con el uso de diferentes sustancias radiactivas como es el caso del flúor 18, tecnecio 99, galio 68, iodo 131 entre otros isotopos, unidos a una gran variedad de fármacos según las diferentes patologías a estudiar.⁵

Así mismo la innovación de las imágenes híbridas de la tomografía por emisión de positrones fusión tomografía computarizada con flúor 18 fluorodesoxiglucosa, la cual es más conocida como “F₁₈FDG PET/CT”, nos brinda información a nivel molecular. La cual no es posible obtenerla al realizar otros tipos de estudios, por lo que alcanzamos con estas imágenes de alta tecnología tener información morfológica-funcional.⁵

El fundamento de este estudio de PET/CT con flúor 18 fluorodesoxiglucosa, se debe a que esta última es un análogo de la glucosa e ingresa conjuntamente

con el flúor 18 dentro de las células; principalmente a células malignas, así como a las células inflamatorias o de muy alto metabolismo por medio de las proteínas transportadoras de la glucosa: GLUT- 1 y GLUT-3.¹²

Por lo mencionado es que en las imágenes que se obtienen se logra evidenciar las áreas más captantes, que se correlacionan con el aumento de metabolismo local, lo que permite detectar lesiones u alteraciones metabólicas a nivel molecular, mucho tiempo antes que generen cambios estructurales-morfológicos.¹¹ Es por ello que la introducción del PET/CT ha hecho más precisa la estadificación, la evaluación de respuesta a tratamiento y la detección de la recurrencia.¹⁷

Es por ello que en el área de medicina nuclear del HNERM en los últimos tres años se han venido realizando progresivamente cada vez más estudios PET/CT para diversas patologías, siendo en su mayoría del índole oncológicas. Y dentro de estas la mayoría de los pacientes que acuden para estudio tienen diagnósticos de diversos tipos de linfomas.

Aportando así, información fundamental tanto en el estudio basal para una estadificación más precisa acerca de la extensión real de la enfermedad, en caso del estudio ínterin a la mitad del tratamiento, que suele ser post tercer ciclo de quimioterapia, dando una valoración del avance considerando la respuesta precoz del tratamiento en curso.

Y finalmente el estudio posterior al finalizar tratamiento, que valora los diferentes tipos de respuesta, idealmente una remisión completa de la enfermedad, una enfermedad estable, una respuesta incompleta a tratamiento o progresión de la enfermedad.¹⁸

En el área de Medicina Nuclear se prefiere clasificar los LNH en dos grupos: linfomas indolentes y agresivos para valoración de los subtipos histológicos que se ven más beneficiados por el estudio debido a que presentan una mayor avidéz por la Fluorodesoxiglucosa. Según diversos estudios se considera que los LH y los algunos subtipos agresivos de LNH serían los que presentan mayor avidéz por la FDG.⁶

En la última guía de recomendaciones del ESMO, señalan el porcentaje de avidéz por fluorodesoxiglucosa según el estudio realizado en el 2010 por Weiler et al quienes encontraron:

El Linfoma de Hodgkin un 97-100% de avidéz por fluorodesoxiglucosa en 489 pacientes, LDCGB un 97-100% en 446 pacientes, linfoma de células del manto 100% en 83 pacientes, linfoma folicular de 91-100% en 622 pacientes, linfoma Burkitt un 100% en 24 pacientes, linfoma anaplásico de células grande T un 94-100% en 37 pacientes, linfoma de células NK y T un 83-100% en 80 pacientes, linfoma angioinmunoblástico de células T un 78-100% en 31 pacientes, linfoma de células T periféricas un 86-98% en 93 pacientes MALT un 54-81% en 227 pacientes y en el linfoma linfocítico de células pequeñas un 47- 83% en 49 pacientes.²⁵

Mientras que en el estudio del 2015 de Hugo J.A. Adams determinó los diferentes valores de SUVmax según tipos histológicos en los diferentes tipos de linfomas no Hodgkin, considerando para este de forma genérica un valor promedio de SUV max 17.1; LNH Difuso de células grandes B con 18,5, linfoma folicular de alto grado con 14,4; Linfoma anaplásico de células grandes con 9,8; linfoma Burkitt 22,8; linfoma de células T periféricas con 9,3; linfoma de células del manto con 9,9; versus los linfomas indolentes de forma global con un SUV max de 7,4.¹²

Teniendo estas bases como referencias de subtipos histológicos más ávidos porcentualmente, pero sin mencionar específicamente el nivel de SUV max que se obtienen en cada tipo, es que considero la relevancia de identificar los valores promedios de cuantificación en los pacientes que se realizan el presente estudio en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, con el fin de que este estudio sirva de base para estudios posteriores.

Además como herramientas para la valoración imagenológica de evolución de la enfermedad y su respuesta a tratamiento, considerando un estudio basal y uno posterior al tratamiento, contamos con los criterios de Deauville recomendados por la NCCN, para realizar una valoración más objetiva en los estudios PET/CT.

Dentro de esta escala de cinco puntos de Deauville, se considera un punto cuando no hay captación, dos puntos cuando la captación con flúor 18

fluorodesoxiglucosa en menor o igual que el mediastino, tres puntos cuando la captación es mayor que el mediastino pero menor que el hígado, cuatro puntos cuando la captación es moderadamente mayor que el hígado en cualquier parte y finalmente cinco puntos cuando la captación es marcadamente mayor que el hígado en cualquier sitio y/o hay nuevos sitios de enfermedad.¹⁷

Además debido a la importancia de hacer una valoración del estado global del paciente con diagnóstico de linfoma agresivo, la Sociedad americana del cáncer y varias instituciones afines recomiendan realizar el “*IPI score*” también llamado Índice Pronóstico Internacional el cual está basado en cinco parámetros: edad del enfermo (>60 años: un punto), actividad del pacientes según criterios ECOG (> o =dos : un punto), estadio clínico del linfoma agresivo (III y IV : un punto), numero de lesiones extra ganglionares (>uno: un punto) y Deshidrogenasa láctica en suero (Incrementada: un punto).¹

La sumatoria de puntuación obtenida, nos clasificará a los pacientes en 4 grupos de riesgo: bajo (< o = un punto), intermedio bajo (Dos puntos), intermedio alto (tres puntos) y alto (> cuatro puntos).¹

Finalmente con estas herramientas de medicina nuclear podemos hacer una mejor valoración global de en diversos tipos histológicos ávidos por fluorodesoxiglucosa, por lo que este trabajo pretende ser un estudio basal y facilitar los niveles de SUV max promedio en los linfomas no Hodgkin agresivos que presentan gran avidéz, dando una mejor visión en nuestra

realidad y con los equipos que contamos en la institución. Abriendo así una base para estudios futuros.

2.3 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

Dentro de los términos básicos para el desarrollo y mejor entendimiento del presente proyecto tenemos a las siguientes definiciones:

- **Linfoma:** Neoplasia originada en el sistema linfático que se divide en dos grandes grupos, los linfomas de Hodgkin y los No Hodgkin.
- **Linfoma No Hodgkin:** tipo de neoplasia con origen en el sistema linfático que cuenta con diversos subtipos histológicos (más de 22 subtipos). En la clasificación según su agresividad, se divide en indolentes y en agresivos.
- **Linfoma no Hodgkin agresivos:** subtipos histológicos de Linfoma no Hodgkin con desarrollo muy rápido y acentuado de la enfermedad. Considerándose a los siguientes subtipos: linfoma difuso B de células grandes, Linfoma de Burkitt, linfoma de células T periféricas, Linfoma anaplásico de células grandes, Linfoma de células del manto.
- **Medicina nuclear:** especialidad de la medicina moderna, antes rama de radiología, la cual utiliza sustancias radiactivas tanto para diagnóstico por imágenes y tratamientos.
- **Isotopo radiactivo:** elemento de la tabla periódica emite radiación ionizante, y en su conformación presenta igual número atómico (protones).
- **Radiotrazador:** sustancia compuesta por un isotopo radiactivo unido a un fármaco, también llamado radiofármaco.

- **Fluorodesoxiglucosa:** fármaco análogo de la glucosa, muy usado para estudios de tomografía por emisión de positrones.
- **^{18}F FDG PET/CT:** estudio híbrido de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada realizada con fluorodesoxiglucosa unido al Flúor 18.
- **SUVmax:** valor de captación estandarizada máxima de fluorodesoxiglucosa.
- **Nivel de avidéz:** valor objetivo en que se puede medir el nivel de captación por la sustancia radiactiva, suele cuantificarse a través del valor del SUVmax.
- **Índice Pronóstico Internacional:** índice recomendado por la Sociedad Americana del Cáncer, utilizado para la valoración del pronóstico de pacientes con linfomas no Hodgkin agresivos.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

Existe asociación entre el nivel de avidéz por la fluorodesoxiglucosa y el Índice pronóstico internacional en cada subtipo histológicos de Linfoma No Hodgkin Agresivos en pacientes que se hayan realizado un estudio basal de Tomografía por emisión de positrones fusión tomografía computarizada(PET-CT) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de enero 2015 a julio 2017.

A) Hipótesis Alterna (H_1)

Existe una correlación positiva entre el nivel de avidéz por la fluorodesoxiglucosa y el Índice de pronóstico internacional en cada subtipo histológicos de Linfoma No Hodgkin Agresivos en pacientes que se hayan realizado un estudio basal de Tomografía por emisión de positrones fusión tomografía computarizada (PET-CT) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de enero 2015 a julio 2017.

B) Hipótesis Nula (H_0)

No Existe una relación entre el nivel de avidéz por la fluorodesoxiglucosa y el Índice de pronóstico internacional en cada subtipos histológicos de Linfoma No Hodgkin Agresivos en pacientes que se hayan realizado estudio basal de Tomografía por emisión de positrones fusión tomografía

computarizada (PET-CT) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati
Martins de enero 2015 a julio 2017.

C) Nivel de significancia:

$$\alpha=0.05$$

D) Establecer el estadígrafo a emplear:

Comparación de medias

E) Obtener el P-Valor.

Pre test variable=valor teórico

3.2 VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR	DIMENSIONES / CATEGORIAS	VALOR FINAL	MEDIO DE VERIFICACION
SEXO	Rasgos genotípicos expresados en características observables que definen el género del paciente.	Cualitativo dicotómica independiente	Nominal	Condición Biológica	Masculino Femenino	0 1	Ficha de protocolo de estudio del Servicio de medicina Nuclear del HNERM. Historia clínica.
EDAD	Años cumplidos del paciente desde su nacimiento hasta el día de la medición	Cuantitativa Discreta independiente	Intervalo	Años cumplidos			Ficha de protocolo de estudio del Servicio de medicina Nuclear del HNERM. Historia clínica.
LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVO	Subtipos histológicos agresivos de linfoma no Hodgkin, según la anatomía patológica del paciente.	Cualitativa politómica independiente	Nominal	Resultado de Anatomía patológica	-Difusos células grandes B -Burkitt -Células T periférico -Anaplásico de células grandes -Células del manto.	1 2 3 4 5	Historia Clínica
NIVEL DE CAPTACION DE FLUORODESOXI GLUCOSA	Valor de captación de fluorodesoxiglucosa en el área u órgano de mayor afección en el momento de la medición.	Cuantitativa Continua Independiente	Ordinal	Medición del SUVmax	Valor inicial o basal		Informes de estudios de medicina Nuclear del HNERM. Historia clínica.
INDICE DE PRONOSTICO	Escala validada internacionalmente para valoración del pronóstico, utilizado	Cualitativa,	Nominal	Grado de riesgo	Riesgo bajo Riesgo intermedio bajo	1 2	Historia clínica

INTERNACIONAL (IPI)	en linfomas agresivos para determinar grupos de riesgo.	Politómica Independiente			Riesgo intermedio alto Riesgo alto	3 4	
LOCALIZACION DE AREAS / ORGANOS AFECTADOS	Localización de lesión principal con mayor nivel de captación de fluorodesoxiglucosa, Áreas u órganos afectados por Linfoma No Hodgkin tipo agresivo con mayor captación de fluorodesoxiglucosa.	Cualitativa Politómica Independiente	Nominal	Áreas anatómicas de hipercaptación en las imágenes PET/CT	Boca Maxilares Esófago Estomago Intestino delgado Intestino grueso Ano-recto Hígado Páncreas Bazo Miembro superior Miembro inferior Ganglios cervicales Ganglios retroperitoneales Ganglios periaorticos Otra localización	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16	Informes de estudios de medicina Nuclear del HNERM y visualización de imágenes PET/C. Historia clínica.

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 DISEÑO METODOLÓGICO

El diseño del presente proyecto de investigación es de Tipo Observacional, Analítico Correlacional y descriptivo, cuantitativo, transversal, retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de linfoma No Hodgkin agresivos que cuenten con Tomografía por emisión de positrones fusión tomografía computarizada PET-CT basal e índice pronóstico internacional (IPI) durante el periodo de enero del 2015 a julio del 2017 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

4.2 DISEÑO MUESTRAL

El diseño muestral corresponde a un diseño No probabilístico por conveniencia, en vista que se va a seleccionar a los pacientes que tengan los criterios definidos en la investigación. El presente estudio pretende estudiar el 100% de la población, por lo que no se requerirá realizar la toma de muestras. Así mismo se considerará como universo a los pacientes con linfoma No Hodgkin con subtipos histológicos agresivos del HNERM.

4.2.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

En la presente investigación se estudiará a toda la población (73 pacientes) considerándose a todos aquellos pacientes que tengan diagnóstico de Linfoma No

Hodgkin tipo agresivo que se hayan realizado tomografía por emisión de positrones fusión tomografía computarizada con flúor 18 fluorodesoxiglucosa, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de enero del 2015 a Julio del 2017. Considerándose a todos aquellos que cumplan con los criterios de elegibilidad mencionados en el siguiente ítem.

4.2.2 CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD

4.2.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que presenten diagnóstico histológico Linfoma no Hodgkin con subtipo agresivo, de cualquier grupo etario y sexo que se hayan realizado PET/CT con Flúor 18 Fluorodesoxiglucosa en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de enero del 2015 a julio del 2017.
- Pacientes con Linfoma no Hodgkin agresivo que se realicen PET/CT para estadificación inicial, previo a iniciar tratamiento (Quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia).
- Historias clínicas que cuenten con informe completo de anatomía patológica indicando subtipo histológico y con la valoración del índice pronóstico internacional basales, previo a iniciar tratamiento.
- Historias clínicas que cuenten con informe de estudio PET- CT basal, de no encontrarse el informe en la historia clínica, se buscará el informe en el sistema informático de gestión hospitalaria de Essalud.

4.2.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con datos incompletos en la historia clínica, como falta de informe de PET/CT, con falta de informe de anatomía patológica o informe sin subtipo histológico y que no se encuentren los datos en el sistema informático de gestión hospitalaria de Essalud.
- No se consideraran aquellos pacientes que tengan el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin agresivo y que se les realice PET/CT a la mitad de su tratamiento quimioterápico (estudio ínterin) o post tratamiento.
- Paciente en alguna etapa del embarazo o lactancia.
- Paciente con comorbilidad de diabetes mellitus que tenga mal control metabólico, con la finalidad de evitar falsos positivos debido a la competencia de la glucosa endógena con la FDG.
- Pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin subtipos agresivos y alguna otra patología maligna.
- Biopsia realizada menor a 1 mes.
- Pacientes con cirugía previa menor a 1 mes.

4.3 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica que se usará en el presente proyecto de investigación será la revisión de historias clínicas de pacientes preseleccionadas de la lista de registro de pacientes que se hayan realizado PET-CT en el servicio de medicina nuclear del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de enero del 2015 a julio 2017, que tengan diagnóstico anatomo- patológico de linfoma no Hodgkin tipo agresivo, recolectándose así los datos de fuente secundaria, para lo cual se ha elaborado una ficha de recolección de datos, elaborada y validada por expertos; donde se registrara toda la información referente a las variables del presente estudio.

La ficha de recolección de datos consta de varios ítems, donde se recogerá información básica como la edad y sexo de paciente; luego el subtipo de linfoma no Hodgkin según su anatomía patológica, fecha de realización del estudio PET/CT (Basal), localización considerándose el área con mayor nivel de captación en la medición de valor de la captación standard SUVmax del 18F-FDG en las lesiones que puedan ser halladas en el estudio de PET/CT. Así como el resultado de la valoración del Índice de pronóstico internacional para linfomas agresivos.

La recolección de datos se realizará mediante este instrumento, la información será objetiva sacada de las historias clínicas y del sistema de gestión hospitalario de HNERM, la presente ficha de recolección presentada en anexo 2 no requiere realizar validación por presentar definiciones estandarizadas, sin embargo para aumentar el nivel de precisión se hará validar por expertos.

Tras la aprobación del proyecto de investigación se procederá a presentar la solicitud al director del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins para que realicen la evaluación y posterior aceptación del comité de ética e investigación de dicha institución de Essalud. Con todo lo anterior se procederá a la recolección de los datos de las historias clínicas de interés para el estudio.

4.4 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Al finalizar la recolección de los datos de las historias clínicas y obteniendo la información de forma organizada con el uso de fichas de recolección que se encuentran en el anexo 2; estas serán procesadas mediante el uso de los siguientes programas: organización de la información recolectada en las fichas mediante Microsoft Office Excel 2013 mediante elaboración de hojas de cálculo y posteriormente se realizará el análisis estadístico con el STATA versión 14 y SPSS versión 18.

Con estas herramientas se podrán determinar las medidas de tendencia central, medias, medianas, promedios de SUVmax según cada uno de los diferentes tipos histológicos de linfoma no Hodgkin agresivo, así mismo se hará un análisis estadístico descriptivo e inferencial, donde se determinará el tipo de correlación entre el nivel de captación de fluorodesoxiglucosa y el índice de pronóstico internacional, mediante la obtención de Chi cuadrado de Pearson.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto de investigación es básicamente de tipo descriptivo y analítico tipo correlacional, retrospectivo, transversal y observacional, no experimental, por lo que no se realizará ninguna intervención en las variables descritas en la operacionalización. En este estudio retrospectivo se hará la recolección y posterior uso de la información registrada en las historias clínicas.

Es de suma importancia mencionar que la información obtenida de los pacientes estudiados para el estudio se mantendrá en total confidencialidad, no se revelarán sus nombres ni otra información contenida.

Los procedimientos que se realizaran en la presente investigación no atentan en ningún ámbito la dignidad de los pacientes; ya que sólo se recogerán datos obtenidos a partir de las historias clínicas y el sistema informático de ESSALUD, manteniendo el total anonimato de todos los pacientes enrolados en este estudio, por lo que en este estudio se maneja con codificación asignada para cada uno de los pacientes y de esa forma se registrarán en las fichas de recolección.

Toda la presente investigación se realizará con previo conocimiento y consentimiento del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Essalud y su respectivo comité de ética. Al ser el estudio retrospectivo no requerirá realizar consentimiento informado, pero si realizar la confidencialidad correspondiente, la cual se refrendará con mediante la documentación pertinente. Los resultados que

se obtendrán serán objetivos, transparentes, así como presentados a la comisión de ética del Hospital conjuntamente con el documento de declaración de confidencialidad (Anexo 3). La investigación se llevara a cabo bajo la supervisión de la comunidad científica del HNERM- ESSALUD.

CRONOGRAMA Y RECURSOS HUMANOS

CRONOGRAMA

MES 2017	AGOSTO				SETIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE			
SEMANA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ACTIVIDADES																
Presentación del título del proyecto de investigación	X															
Investigación bibliográfica		X	X	X	X											
Solicitud de registro de pacientes del medicina nuclear HNERM	X	X														
Planteamiento del problema	X	X														
Objetivos, justificación y limitaciones de la investigación		X	X													
Marco teórico			X	X	X											
Variables y su operacionalización					X	X										
Metodología del proyecto de investigación						X	X									
Cronograma y presupuesto							X									

Referencias bibliográficas		X	X	X	X	X	X									
Anexos, matrices de consistencia, elaboración de instrumento de recolección							X	X								
Revisión del proyecto de investigación finalizado por la USMP								X	X	X						
Solicitud de historias clínicas								X								
Recolección de información de historias clínicas										X	X	X	X	X		
Revisión del sistema de gestión del HNERM										X	X	X	X	X		
Registro de información en fichas										X	X	X	X	X		
Análisis de información												X	X	X		
Revisión de resultados														X	X	
Elaboración del informe final															X	X
Presentación del trabajo de investigación																X

ORGANIZACIÓN Y RESPONSABILIDADES

Nombre del Investigador	Institución	Responsable de:	Ha seguido curso de ética en Investigación	
			Si	No
CINTHYA GABRIELA AQUIJE MARTINEZ	HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS	Desarrollo del proyecto de investigación		X

RECURSOS

1. RECURSOS HUMANOS

Recursos Humanos			
Personal	N° personas	Precio por hora	Costo S/.
Investigador	1	S/. 100.00	S/. 4,000.00
Recolector de datos	1	S/. 50.00	S/. 1500.00
Asesor de la investigación	1	S/. 100.00	S/. 2,000.00
Especialista en estilo	1	S/. 100.00	S/. 200.00
Estadístico	1	S/. 50.00	S/. 500.00
Digitador	1	S/. 50.00	S/. 700.00
Subtotal	6		S/. 8,900.00

2. RECURSOS ECONÓMICOS

- Autofinanciados por la investigadora

3. RECURSOS FÍSICOS

- Archivo de historias clínicas
- Escritorio
- Utilería
- Computadora / Laptop con Internet
- Software: Microsoft Word, Excel 2013
- Impresora

RECURSOS FÍSICOS			
Descripción	Nº de Unidades	Costo Unitario	Costo S/.
Papel A4 de 80 gr. x500	4	15.00	60.00
Lapiceros	6	1.00	6.00
Lápices	4	4.00	4.00
Memoria USB de 2 Gb	1	25.00	25.00
Fólder manila	10	0.50	5.00
Anillado	3	10.00	30.00
Impresiones	6	12.00	72.00
Fotocopias	100	0.10	10.00
Empastado	3	50.00	150.00
Movilidad	40	2.00	80.00
Total en nuevos soles			442.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2017. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2017. [Fecha de acceso Agosto 9, 2017] URL disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol>
2. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas- Departamento de epidemiología y estadística de cáncer [Fecha de acceso Agosto 9, 2017] URL disponible en: <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html>
3. Organización Mundial de la Salud – Agencia Internacional de Investigación de cáncer : Globocan 2012 – Estimación de Incidencia, Mortalidad y Prevalencia de cáncer en todo el mundo en el 2012 [Fecha de acceso Agosto 10, 2017] URL disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
4. Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) Classification system established for non-Hodgkin lymphoma, [Fecha de acceso Agosto 13, 2017] URL disponible en: <http://www.asco.org/timeline-date/classification-system-established-non-hodgkin-lymphoma>
5. Organismo Internacional de Energía Atómica, Centro Internacional de Vienna. Junio 2015 [Fecha de acceso Agosto 16, 2017] URL disponible en:

https://www.iaea.org/About/Policy/GC/GC59/GC59InfDocuments/Spanish/gc59inf-3_sp.pdf

6. Luis Felipe Colmener, Greta Acquatella. Conceptualizando VIII: Papel de la 18-F FDG en la estadificación y respuesta al tratamiento del linfoma en niños y adolescentes, con enfoque en el LNH. Alasbimn Journal. 3 de junio 2013
7. Fichas de Registro de pacientes para PET-CT y tablas estadísticas del Área de Medicina nuclear del Servicio de Imagenología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.
8. National Comprehensive Cancer Network Guidelines LNH-LH [Fecha de acceso Febrero 19, 2017] URL disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#hodgkin
9. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. The world Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical Advisory committee meeting, Airlie House, Virginia. Histopathology 2000; 36:69-86.
10. Dr. Hector Murrieta Gonzalez, Dr. Alberto Villalobos Prieto. Linfoma: aspectos clínicos y de imagen –Anales de Radiología México 2009;1:81-97

- 11.A. Soriano Castrejon, J. Martin –Comín. Medicina Nuclear en la práctica clínica 2da Edición. Capítulo 42, página 641: Tomografía por Emisión de Positrones en Linfomas. Grupo aula médica. España 2012.
12. Hugo J. A. Adams, John M. H. de Klerk, Rob Fijnheer, Ben G. F. Heggelman, Stefan V. Dubois, Rutger A. J. Nievalstein & Thomas C. Kwee (2015): Lymphoma grading with FDG-PET/CT readdressed: Direct and timely histopathological correlation study, Acta Oncologica.
13. Luis Felipe Colmener, Greta Acquatella et al. Conceptualizando VIII: Papel de la 18-F FDG en la estadificación y respuesta al tratamiento del linfoma en niños y adolescentes, con enfoque en el LNH. Alasbimn Journal. 03 Julio 2013.
14. Arnold S Freedman, MD, Jonathan W Friedberg, MD. Histologic transformation of follicular lymphoma. Up to date. Aug 17, 2016. [Fecha de acceso Agosto 16, 2017] Disponible en URL: https://www.uptodate.com/contents/histologic-transformation-of-follicularlymphoma?source=search_result&search=pct%20%20linfomas%20agresivos&selectedTitle=10~150.
15. Moulin-Romsee G, Spaepen K, et al. L. Non-Hodgkin lymphoma: retrospective study on the cost-effectiveness of early treatment response assessment by FDG-PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35:1074–80.

16. John T. Sandlund, R. Paul Guillerman et al. International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria. *J Clin Oncol* 2015 33:2106-2111.
17. Munker R. Glass J. Griffeth LK et al. Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91:482-9.
18. Juweid M, Cheson BD. Positron emission tomography in post therapy assessment of cancer. *New England Journal Of Medicine* 2006; 354:496-507.
19. Gita Thanarajasingam, Nabila Bennani-Baiti, Carrie A. Thompson. PET-CT in Staging, Response Evaluation, and Surveillance of Lymphoma. *Curr. Treat. Options in Oncol* 2016.17:24-33.
20. Chen-Liang, Tzu-Hua, Taida Martin-Santos, et al. The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2015. 90(8):686-690.
21. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi et al. PET/CT Image Values in Clinical Staging of the Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Exper Hematol.* 2015. 23(4):1030-3.

22. B.E.Akkas, G.U. Vural. Standardized uptake value for ^{18}F -fluorodeoxyglucose is correlated with a high International Prognostic Index and the presence of extranodal involvement in patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma B. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2014; 33(3):148–152.
23. Honghi Huang, Fei Xiao *et al.* Correlation of pretreatment ^{18}F -FDG uptake with clinicopathological factors and prognosis in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. Nucl Med Com 2016, 37:689-698.
24. Frederick O. Stephens, Karl Reinhard Aigner. Basics of oncology. Segunda edición. Australia: Springer 2016: 303-310.
25. Weiler- Sagie M. *et al.* ^{18}F -FDG Avidity in Lymphoma Readdressed: A Study of 766 Patients J Nucl Med. 2010; 51(1):25-30.

ANEXOS

ANEXO 01: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título de la Investigación	Pregunta de Investigación	Objetivos de la Investigación	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
<p>Asociación entre el nivel de avidéz por fluorodesoxiglucosa y índice pronostico internacional en pacientes con linfoma no Hodgkin agresivos según tipos histológicos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del 2016 al 2017</p>	<p>¿Cuál es el nivel de asociación que existe entre el valor de captación de fluorodesoxiglucosa y el índice de pronostico internacional en cada subtipo de Linfomas No Hodgkin agresivo en pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins que se realizaron tomografía por emisión de positrones fusión tomografía computarizada basal (PET/CT) durante el periodo Enero 2016 a Julio 2017?</p>	<p>Objetivo principal</p> <p>Determinar la existencia de asociación entre el nivel de captación de fluorodesoxiglucosa y el Índice de pronostico internacional en cada uno de los subtipos histológicos de Linfoma No Hodgkin Agresivos en pacientes que se hayan realizado un estudio basal de Tomografía por emisión de positrones fusión tomografía computarizada (PET-CT) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo Enero 2016 a Julio 2017.</p> <p>Objetivos secundarios</p> <p>Establecer el nivel promedio del Valor estandarizado de captación máxima (SUVmax) en el estudio PET/CT basal en los pacientes con Linfomas no Hodgkin agresivos según cada subtipo histológicos.</p> <p>Determinar el índice de pronostico internacional de mayor presentación en los pacientes con Linfomas no Hodgkin agresivos según cada subtipo histológico</p> <p>Identificar los tipos histológicos de Linfomas no Hodgkin agresivos con mayores niveles captación de Fluorodesoxiglucosa</p> <p>Precisar las localizaciones tumorales más frecuentes con mayor nivel de captación de Fluorodesoxiglucosa en cada subtipo de Linfoma no Hodgkin agresivos</p> <p>Identificar el sexo y edades más frecuentes de presentación según cada subtipo histológico de linfoma no Hodgkin agresivo</p>	<p>Existe asociación entre el nivel de avidéz por la fluorodesoxiglucosa y el índice pronóstico internacional en cada subtipo histológicos de Linfoma No Hodgkin Agresivos en pacientes que se hayan realizado un estudio basal de Tomografía por emisión de positrones fusión tomografía computarizada (PET-CT) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de enero 2015 a julio 2017</p>	<p>El proyecto de investigación es de tipo Analítico y descriptivo, observacional, cuantitativo, transversal, retrospectivo con diseño correlacional de los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin.</p>	<p>Pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin tipo agresivo que se hayan realizado tomografía por emisión de positrones fusión tomografía computarizada basal con flúor 18 fluorodesoxiglucosa, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de enero del 2016 a Julio del 2017.</p> <p>Se realizaran hojas de cálculo de la información recolectada con el Programa de Microsoft Office Excel 2013 y un análisis estadístico con STATA versión 14 Y SPSS versión 18. Con estas herramientas se podrán determinar las medias, medianas, promedios de SUVmax, Chi cuadrado de Pearson y hacer un análisis inferencial.</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>

ANEXO 2: INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN

N° FICHA:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1) DATOS GENERALES:

- Código de paciente: _____
- Edad: _____
- Sexo: 0.Femenino 1.Masculino

2) INFORMACIÓN DEL ESTUDIO PET/CT BASAL:

- Fecha del PET/CT: _____

3) INFORMACIÓN DE LA ENFERMEDAD: (Marcar con aspa y llenar los datos)

	SUBTIPO DE LNH AGRESIVO	VALOR DE SUVmax	LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN PRINCIPAL TUMORAL
1	Difusos Células Grandes B		
2	Burkitt		
3	Células T Periférico		
4	Anaplásico De Células Grandes		
5	Células Del Manto		
6	Otro (Especificar)		

- Índice de Pronóstico Internacional (IPI) al momento del estudio basal

- 1. Riesgo Bajo (0-1 Punto)
- 2. Riesgo Intermedio Bajo (2 Puntos)
- 3. Riesgo Intermedio Alto (3 Puntos)
- 4. Riesgo Alto (4-5 Puntos)

ANEXO 3: DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD

Jesús María, 10 octubre de 2017

DECLARACION JURADA DE CONFIDENCIALIDAD

SEÑORES:

MIEMBROS DEL COMITÉ DE ETICA DEL HNERM

Estimados miembros del comité de ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins; yo, Cinthya Gabriela Aquije Martínez residente del 2do año del Área de Medicina Nuclear, cuento con el siguiente tema de investigación: ASOCIACIÓN ENTRE LA CAPTACION DE FLUORODESOXIGLUCOSA E INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVOS HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2016-2017, por lo que al haber culminado el presente proyecto y al haber sido aprobado por las instancias previas respectivas procederé a solicitar las historias clínicas para la fase de ejecución de proyecto con diseño observacional, retrospectivo, correlacional.

La presente declaración jurada, tiene como finalidad remarcar la total confidencialidad de toda la información obtenida de las historias clínicas de los pacientes, dicha información será recolectada mediante fichas de recolección en las cuales serán codificadas con la finalidad de una mayor organización. Toda la información recolectada se utilizara estrictamente para el presente estudio.

La finalidad del presente estudio es obtener mayor información acerca de los tipos agresivos de linfomas no Hodgkin, por lo que los resultados darán una mayor visión y para los servicios de Imagenología y de oncología médica, todo para que los pacientes se beneficien con datos más precisos que puedan repercutir en el estadiaje inicial, modificación de tratamientos según respuesta, y post tratamiento.

Sin otro particular, quedo muy agradecida por su colaboración.

Atte.

Cinthya Gabriela Aquije Martínez