



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

“FERNANDO CABIESES MOLINA”

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**“FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES
CON LINFOMA NO HODGKIN ÓCULO-ORBITARIO INDOLENTE TRATADOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (INEN)
DURANTE EL PERIODO 2000 A 2017”**

Tesis para optar el Título profesional de:

Médico Cirujano

Presentado por:

Renato Gustavo Luque Benavides.

Co-asesor:

Daniel Enríquez Vera.

Asesor:

Elfer Valdivia Paz-Soldán.

LIMA-PERÚ

2020

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 29 de enero del 2020

Los integrantes del jurado de tesis:

Presidente: Mg. JORGE ENRIQUE OSADA LIY
Integrante: Mg. JORGE LUIS MAGUIÑA QUISPE
Integrante: Esp. JIMENA DE NORIEGA MADALENGOITIA

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN ÓCULO-ORBITARIO INDOLENTE TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (INEN) DURANTE EL PERIODO 2000 A 2017

Presentada por el bachiller:

- **RENATO GUSTAVO LUQUE BENAVIDES**

Para optar el Título Profesional de **Médico Cirujano**.

Asesorado por:

- Biol. ELFER DANIEL VALDIVIA PAZ SOLDAN

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de los estudiantes en la sustentación, concluyeron de manera unánime por mayoría simple () calificar a:

Integrante 1: RENATO GUSTAVO LUQUE BENAVIDES	Nota (Escrito)	17
Aprobado ()	Aprobado – Muy buena <input checked="" type="checkbox"/>	Aprobado – Sobresaliente ()
		Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



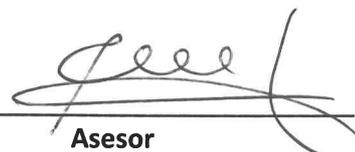
Presidente del Jurado
Mg. JORGE ENRIQUE OSADA LIY



Miembro del jurado
Mg. JORGE LUIS MAGUIÑA QUISPE



Miembro del Jurado
Esp. JIMENA DE NORIEGA MADALENGOITIA



Asesor
Biol. ELFER DANIEL VALDIVIA PAZ SOLDAN

Factores pronósticos de supervivencia global en pacientes con Linfoma No Hodgkin óculo-orbitario indolente tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2000 a 2017.

Renato Luque-Benavides^{[1]a}, Daniel Enríquez-Vera², Elfer Valdivia Paz-Soldán¹.

RESUMEN

Objetivo: Determinar factores pronósticos de supervivencia global a 5 años en pacientes con Linfoma No Hodgkin óculo-orbitario indolente tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2000 a 2017.

Materiales y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo. La población estuvo conformada por 36 pacientes de cualquier edad con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin óculo-orbitario indolente, que recibieron tratamiento con adecuada adherencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante el periodo 2000 a 2017. Se realizó estadística descriptiva mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Las características clínicas y socio-demográficas se analizaron mediante chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Se comparó los regímenes de tratamiento de primera línea basados en radioterapia (RT) o inmunoterapia (QT, RCHOP-like) y con adecuada adherencia. Los porcentajes de supervivencia a 5 años fueron calculados por el método Kaplan-Meier y el análisis univariado mediante la prueba de Log-rank. Los factores pronósticos de supervivencia global fueron obtenidos por el análisis de regresión de Cox.

Resultados: La mediana de edad fue 58 años (33-89 años), la relación de mujeres/hombres fue 2.6/1. El 28% de los pacientes presentaron comorbilidades crónicas, siendo la hipertensión arterial (HTA), y el glaucoma la comorbilidad y alteración ocular previa más frecuentes, respectivamente. A nivel sistémico, se detectó la presencia de virus linfotrópico humano (HTLV) en un caso. En relación a los estadios por Ann Arbor, el 66,7% tuvieron EC I, 13,9% EC II, 8,3% EC III y 11,1% EC IV. 23 (64%) pacientes fueron sometidos a RT como tratamiento de primera línea y 13 (36%) pacientes a QT como tratamiento de primera línea. El 27,8% presentaron recurrencia local y el 2,8% presentaron recurrencia a distancia (pulmón). Con una mediana de seguimiento de 84 meses, la supervivencia global a 5 años fue 91,7%. En el análisis multivariado, la edad ≥ 60 años fue un factor independiente de menor supervivencia global. (Edad < 60 vs. ≥ 60 , HR: 15.42, IC95%: 1.71-138.99, $p=0.015$)

Conclusión: La edad mayor o igual a 60 años es un factor relacionado con una menor supervivencia global en pacientes con LNH óculo-orbitario indolente.

Palabras claves: Linfoma no Hodgkin, región orbitaria, factores pronósticos, supervivencia global.

¹ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

² Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima, Perú

^a Estudiante de medicina

Prognostic factors for overall survival in patients with indolent ocular-orbital Non-Hodgkin Lymphoma treated at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas during the period 2000 to 2017.

ABSTRACT

Objective: To determine prognostic factors for 5-year overall survival in patients with indolent ocular-orbital Non-Hodgkin Lymphoma treated at the National Institute of Neoplastic Diseases during the period 2000 to 2017.

Materials and methods: Retrospective cohort study. The population consisted of 36 patients of any age with a diagnosis of indolent oculo-orbital Non-Hodgkin Lymphoma, who received treatment with adequate adherence at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) during the period 2000 to 2017. Descriptive statistics were performed by absolute frequencies and relative frequencies. The clinical and socio-demographic characteristics were analyzed using chi-square and Fisher's exact test. First-line treatment regimens based on radiotherapy (RT) or immunochemotherapy (CT, RCHOP-like) and with adequate adherence were compared. The 5-year survival rates were calculated by the Kaplan-Meier method and the univariate analysis using the Log-rank test. The overall survival prognostic factors were obtained by the Cox regression analysis.

Results: The median age was 58 years (33-89 years), the ratio of women/men was 2.6/1. 28% of the patients presented chronic comorbidities, with arterial hypertension (AHT), and glaucoma the most frequent comorbidity and previous ocular alteration, respectively. At the systemic level, the presence of human lymphotropic virus (HLTV) was detected in one case. In relation to the Ann Arbor clinical stage (CS), 66.7% had CS I, 13.9% CS II, 8.3% CS III and 11.1% CS IV. 23 (64%) patients underwent RT as first-line treatment and 13 (36%) patients to CT as first-line treatment. 27.8% presented local recurrence and 2.8% presented distant recurrence (lung). With a median follow-up of 84 months, the overall 5-year survival was 91.7%. In the multivariate analysis, age ≥ 60 years was an independent factor of shorter overall survival. (Age < 60 vs. ≥ 60 , HR: 15.42, 95% CI: 1.71-138.99, $p = 0.015$)

Conclusion: Age greater than or equal to 60 years is a factor related to a shorter overall survival in patients with indolent oculo-orbital NHL.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma, orbital region, prognostic factors, overall survival.

INTRODUCCIÓN

Según GLOBOCAN 2018, los Linfomas no Hodgkin (LNH) representan aproximadamente el 2,8% del total de casos nuevos de cáncer a nivel mundial, así como el 2,6% del total de defunciones por cáncer (1). La localización extranodal es infrecuente representando el 8% y el 1% a 2% de todos los LNH que comprometen la región óculo-orbitaria (conjuntiva, órbita, párpado y glándula lacrimal) como una patología primaria o secundaria a una recaída o enfermedad avanzada metastásica (2, 3). Sin embargo, representan el 60% de todas las neoplasias malignas en dicha región (2, 3).

Se han descrito en diversos estudios los factores pronósticos de esta afección maligna (2, 4, 5). Entre los factores pronósticos, el grado histológico es uno de los más importantes en pacientes con LNH óculo-orbitario y se estima que el 84% son de bajo grado o indolentes (2, 4). Dentro de los LNH de bajo grado, el de tipo tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), es el más descrito reportándose una supervivencia global (SG) a cinco y diez años de 83% y 65% respectivamente. Mientras que los LNH agresivos o de alto grado presentan una SG a cinco y diez años de 44% y 19% respectivamente (5).

Otros estudios han reportado que la edad menor de 60 años, así como la radioterapia (RT) mayor a dosis de 3600 Grays (Gy) son factores relacionados a una mejor supervivencia en los pacientes con LNH óculo-orbitario (6, 7). Sin embargo, la toxicidad de la RT representa uno de los principales problemas al momento de plantear una alternativa terapéutica en pacientes adultos mayores. Especialmente los pacientes con LNH óculo-orbitario que tienen más de 60 años presentan significativamente un menor tiempo de SG a diferencia de los de menor edad ($p < 0.001$) (2, 6, 7).

En el Perú, no se disponen de estudios que evalúen las características que se relacionan con un mejor pronóstico en desenlaces clínicos de interés como la SG. Por lo tanto, conocer estos datos podrían mejorar el conocimiento sobre que terapias o que factores favorecen una mayor SG en los pacientes con LNH óculo-orbitario indolente.

En tal sentido, el objetivo del presente estudio fue evaluar las características clínicas, epidemiológicas y tratamientos basados en quimioterapia (QT) frente a RT para determinar los factores pronósticos de SG a 5 años en pacientes con LNH óculo-orbitario indolente en un centro oncológico peruano de referencia nacional entre los años 2000 a 2017.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes, entorno y diseño

Se recolectó información de historias clínicas desde el año 2000 al 2017 de pacientes con LNH óculo-orbitario indolente que fueron diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en Lima-Perú. El INEN es un centro oncológico de referencia nacional reportando en el año 2018, 30.115 atenciones por consulta externa, reportando 610 casos nuevos de LNH en el año 2018, contando con 390 camas disponibles para hospitalización con un porcentaje de permanencia 12,6 días (8).

Los pacientes con LNH óculo orbitario fueron identificados mediante una revisión de la base de datos de registros y patología de tumores de dicho Instituto. Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían tener un diagnóstico histopatológico e inmunofenotípicos de LNH óculo-orbitario indolente definidos por la Organización Mundial de la Salud, que fueron tratados con quimioterapia o radioterapia como primera línea de tratamiento y con adecuada adherencia al mismo. Todos los casos se estudiaron retrospectivamente para recopilar información clínica y socio-demográfica del paciente.

Estudio de tipo observacional, retrospectivo, analítico. Cohortes retrospectivo.

Variables de interés

Se incluyeron las siguientes variables con el fin de obtener factores pronósticos para la SG de los pacientes con LNH óculo-orbitario primario indolente: sexo (mujer/hombre), edad (menor de 60/60 a más años), síntomas de presentación, comorbilidades, tamaño tumoral, estadio clínico según Ann Arbor basado en la AJCC (9), grado indolente-agresivo, tipo histológico, ubicación anatómica en región óculo-orbitaria, bilateralidad, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), índice neutrófilo/linfocito, radioterapia de primera línea, quimioterapia de primera línea, recaída local, recaída a distancia, y sitios primarios de la enfermedad según la afectación de la órbita, la conjuntiva, la glándula lagrimal o los párpados, clasificados según el examen oftálmico y estudios radiológicos.

La SG fue el desenlace de interés para el estudio siendo calculada desde la fecha de diagnóstico a la fecha de muerte. Al tratarse de un LNH óculo-orbitario indolente cuya evolución clínica es lenta, el principal objeto de estudio fue evaluar la SG a los cinco años como resultado final. El estado vivo/muerto fue determinado mediante la búsqueda por el número del Documento Nacional de Identificación (DNI) en la página web del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC) del Perú.

Tratamiento

Los pacientes según el estadio clínico según Ann Arbor (9) con enfermedad localizada fueron tratados con mayor frecuencia con RT (estadio clínico I-II) y los pacientes con enfermedad avanzada (estadio clínico III-IV) se empleó QT como primera línea de tratamiento. La RT para tumores orbitarios generalmente se realizó tratando toda la órbita usando una técnica de pares de cuñas para incluir la dosificación en el cono, aunque algunos pacientes, fueron tratados con RT de intensidad modulada. La dosis de radiación fue inicialmente definida por el oncólogo radioterapeuta y varió de 20,0 a 50,0 Gy, en general evolucionando gradualmente de 36,0 Gy en 20-25 fracciones.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Las características clínicas y socio-demográficas se analizaron mediante chi-cuadrado. Asimismo, para el análisis de las curvas de SG se utilizó el método Kaplan-Meier. Para la comparación de medias y medianas para la supervivencia se empleó el test de Log-rank en el programa estadístico IBM SPSS Statistics para Windows, versión 23. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$. El análisis multivariado de SG se realizó con un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox que incluía las variables que fueron significativas en el análisis univariado.

Ética

El presente estudio fue aprobado por el comité institucional de ética del INEN y de la Universidad Científica del Sur. Los datos obtenidos fueron manejados de manera confidencial por el investigador principal, luego de haber obtenido la autorización de acceso a las historias clínicas por parte del INEN.

RESULTADOS

Características demográficas, clínicas y de laboratorio en pacientes con LNH primario indolente óculo-orbitario

Durante el periodo de estudio 2000-2017, se diagnosticaron 36 pacientes con linfoma no Hodgkin primario óculo-orbitario indolente en el INEN. La mediana de edad de presentación fue 58 años (rango: 33-89 años) y la relación de mujeres/hombres de 2.6/1. La mayoría de casos presentó estado funcional menor a 2 de la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group Performance*

Status (ECOG), el 28% de los pacientes presentaron comorbilidades crónicas, siendo la hipertensión arterial (HTA), y el glaucoma la comorbilidad y alteración ocular previa más frecuentes, respectivamente. A nivel sistémico, se detectó la presencia de virus linfotrópico humano (HTLV) en un caso (Ver Tabla 1).

Al diagnóstico, la evidencia de tumoración, disminución de la agudeza visual y aumento de volumen palpebral fueron los síntomas más comunes. La localización más frecuente fue la órbita (39%), seguido de la conjuntiva (36%) y el párpado + aparato lacrimal (25%). Particularmente, los casos con compromiso conjuntival se presentaron con sensación de cuerpo extraño, inyección conjuntival, quemosis y epifora, mientras que los casos con compromiso orbitario desarrollaron principalmente proptosis ocular (36%), así como dolor y disminución de agudeza visual o movimientos oculares. Dentro de la histopatología, el 81% presentó LNH de subtipo tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), mientras los LNH de subtipo no-MALT, se distribuyeron entre linfoma folicular (LF) y linfoma linfocítico de células B pequeñas (Ver Gráfico 1). Quince casos (45,5%) presentaron una tumoración mayor o igual a 2 cm y la afectación bilateral sincrónica por el LNH óculo-orbitario indolente se vio en cuatro casos (11,1%), la infiltración de medula ósea se presentó en tres casos (8,3%). En relación a los datos de laboratorio, solo dos casos (5,5%) presentaron niveles altos de lactato deshidrogenasa (LDH>650U/L) y tres pacientes (8,3%) presentaron elevación de la Beta-2-microglobulina (B2MG>2.5mg/dl, adicionalmente el (8,3%) de los casos presentaron un índice neutrófilo/linfocito (NLR) alto mayor a 3 (Ver tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con Linfoma no Hodgkin óculo-orbitario indolente tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo de 2000 a 2017.

Variables	Total n	Radioterapia n	Quimioterapia (%)	Valor p
No Pacientes	36	23	100	100
Edad (años)				
<60	20	13	56.6	7 53.8 0.017¹
≥60 años	16	10	43.4	6 46.2
Mediana de edad (años) (rango)		58(37-89)		58 (33-74)
Sexo				
Masculino	10	7	30.4	3 23.1 0.025¹
Femenino	26	16	69.6	10 76.9
Comorbilidades				
Sí	10	6	26.1	4 30.7 0.392 ¹
No	26	17	73.9	9 69.3
ECOG*				
0-1	33	21	91.3	12 92.3 0.653 ¹
2-3-4	3	2	8.7	1 7.7
Antecedente ocular previo				
Sí	5	4	17.3	1 7.7 0.003¹
No	31	19	82.7	12 92.3
Proptosis Ocular				
Sí	13	7	30.4	6 46.1 0.052 ¹
No	23	16	69.6	7 53.9

Subtipo						
MALT*	29	19	82.6	10	76.9	0.351 ¹
No MALT	7	4	17.4	3	23.1	
Ubicación						
Parpado + Aparato Lacrimal	9	5	21.7	4	30.8	0.471 ¹
Conjuntiva	13	10	43.5	3	23.1	
Orbita	14	8	34.8	6	46.1	
Tamaño tumoral						
≤2cm	18	12	54.5	6	54.5	0.106 ¹
>2cm	15	10	45.5	5	45.5	
Bilateralidad						
Si	4	3	13	1	7.7	0.641 ¹
No	32	20	87	12	92.3	
Estadio clínico Ann Arbor/AJCC						
I	24	19	82.6	5	38.4	0.058 ¹
II	5	2	8.7	3	23.1	
III	3	1	4.3	2	15.4	
IV	4	1	4.3	3	23.1	
IMO*						
Sí	3	2	8.7	1	7.7	0.007¹
No	33	21	91.3	12	92.3	
LDH*						
<650U/L	34	23	100	11	84.6	0.124 ²
≥650U/L	2	0		2	15.4	
Beta2Microglobulina						
<2.5mg/dl	21	16	94.1	5	71.4	0.194 ²
≥2.5mg/dl	3	1	5.9	2	28.6	
Índice Neutrófilo/Linfocito						
<3	33	22	95.6	11	84.6	0.539 ²
≥3	3	1	4.4	2	15.4	

¹Chi cuadrado, ²Prueba de Fisher. *MALT: Tejido linfoide asociado a mucosas, *ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, *LDH: Lactato deshidrogenasa, *AJCC: Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer, *IMO: Infiltración de médula ósea.

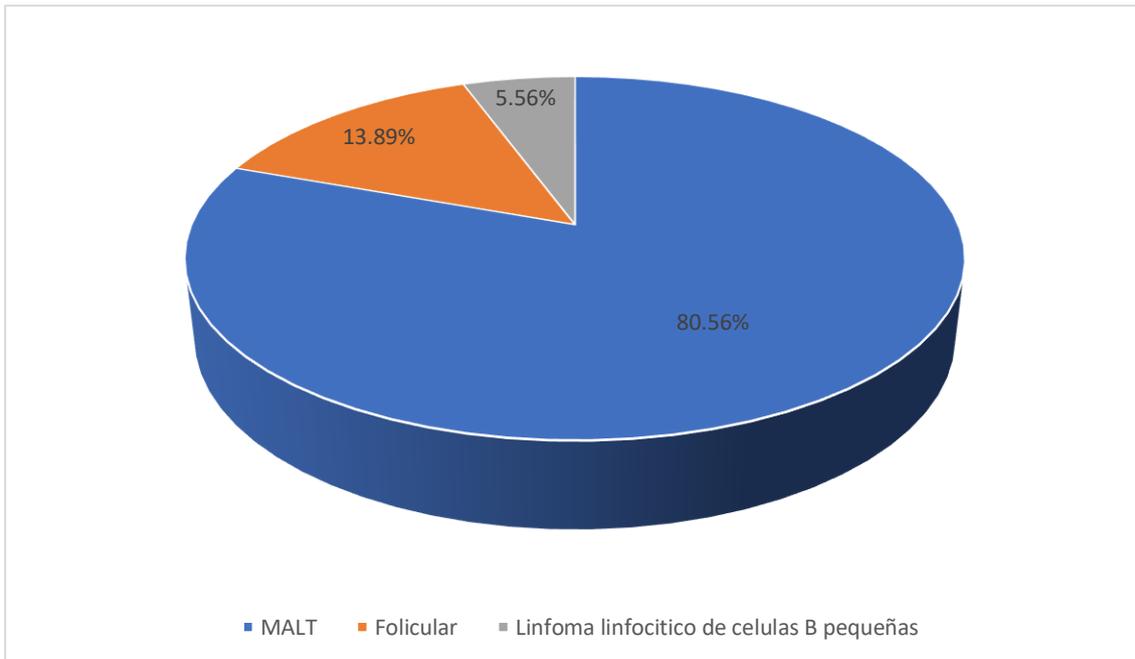


Figura 1. Caracterización histopatológica del Linfoma no Hodgkin óculo-orbitario indolente tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo de 2000 al 2017

Tratamiento de primera línea, respuesta al tratamiento y recurrencias

Los 36 casos incluidos (24 casos con estadio clínico Ann Arbor I, cinco casos con estadio clínico Ann Arbor II, tres casos con estadio clínico Ann Arbor III, cuatro casos con estadio clínico Ann Arbor IV) tienen información disponible acerca del tratamiento de primera línea, respuesta al mismo y recurrencias tanto local como a distancia (Ver Tabla 2). La principal modalidad de tratamiento de primera línea fue la RT empleada en 23 casos (19 en estadio clínico Ann Arbor I, dos en estadio clínico Ann Arbor II, uno en estadio clínico Ann Arbor III y uno en estadio clínico Ann Arbor IV) 15 (65%) casos de los tratados con RT como primera línea presentaron respuesta completa al tratamiento, cuatro (17,4%) casos presentaron recurrencia local y ninguno presentó recurrencia a distancia. La Dosis empleada en la RT para los 23 casos presentó un rango de 20,0 a 50,0 Grays (Gy) (mediana de 40.0 Gy), 11 casos recibieron una dosis de RT <4000 alcanzando respuesta completa al tratamiento solo cinco casos y recurriendo localmente un caso. Por otra parte 12 casos recibieron una dosis de RT >4000 Gy donde 10 casos alcanzaron respuesta completa al tratamiento y recurriendo localmente cuatro casos (Ver tabla 2 y 3). Trece casos recibieron QT como tratamiento de primera línea donde solamente cinco presentaron respuesta completa al tratamiento, seis casos presentaron recurrencia local y un caso presentó recurrencia a distancia (pulmón) (ver Tabla 2 y 3).

Tabla 2. Características de respuesta al tratamiento y recurrencias de los pacientes con Linfoma no Hodgkin óculo-orbitario indolente tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo de 2000 a 2017.

Variables	Radioterapia		Quimioterapia		Valor p
	n	(%)	n	(%)	
No Pacientes	23	100	13	100	
Respuesta Completa					
Sí	15	65.2	5	41.6	0.272 ¹
No	8	34.8	7	58.4	
Recurrencia Local					
Sí	4	17.4	6	46.1	0.668 ¹
No	19	82.6	7	53.9	
Recurrencia a Distancia					
Sí	0		1	7.7	0.361 ²
No	23	100	12	92.3	

¹Chi cuadrado, ²Prueba de Fisher

Tabla 3. Respuesta al tratamiento y recurrencia local por grupos de dosis de radiación en pacientes con Linfoma no Hodgkin indolente óculo-orbitario que recibieron radioterapia como tratamiento de primera línea en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo de 200 a 2017

Variables	Dosis <4000Gy*	de RT*	Dosis de RT* ≥4000Gy*	Valor p	
	n	(%)	n	(%)	
No Pacientes	11	100	12	100	
Respuesta Completa					
Sí	5	45.5	10	83.3	0.089 ¹
No	6	54.5	2	16.7	
Recurrencia Local					
Sí	1	9	4	33.3	0.317 ²
No	10	91	8	66.7	

¹Chi-cuadrado, ²Prueba de Fisher *RT: Radioterapia, *Gy: Grays (unidad de medida de radiación ionizante)

Sobrevida y resultados

Con una mediana de seguimiento de 84 meses, la mediana de supervivencia fue de 72 meses (rango: 3-207 meses), la población general alcanzó una tasa SG a cinco y diez años de 92% y 81%, respectivamente (Ver Gráfico 2 y Tabla 4). Se evidenciaron 11 (31%) casos que recurrieron y nueve muertes lo que equivale al 25% de la población total de estudio.

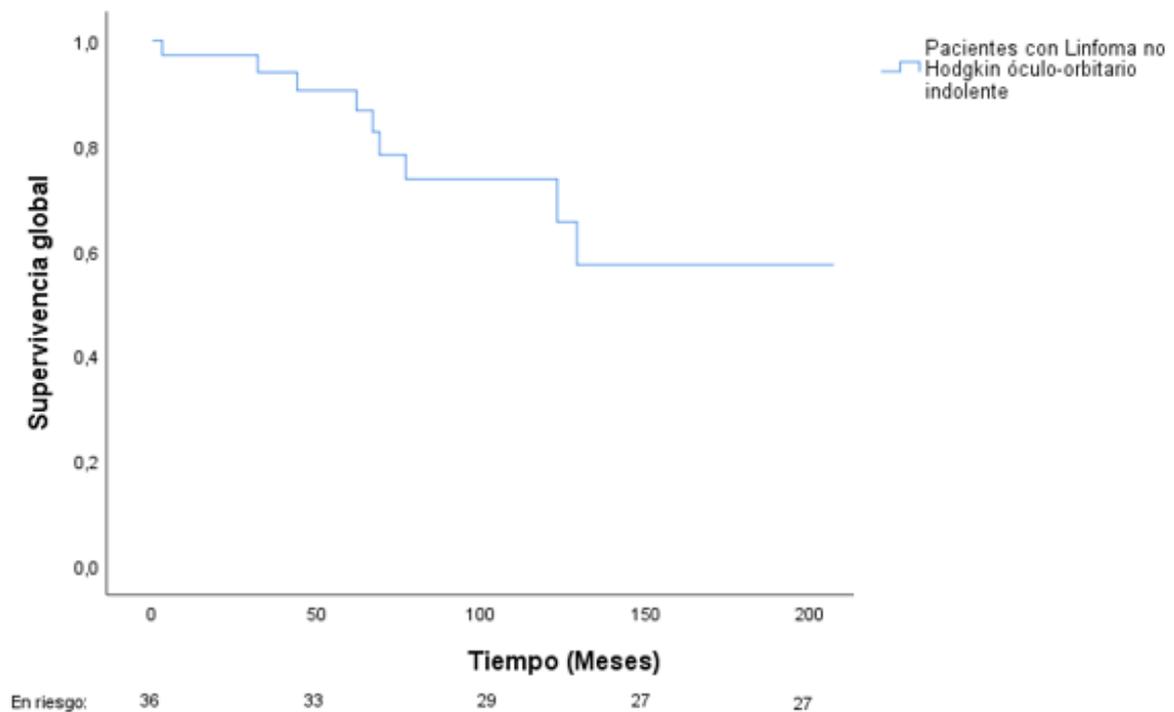


Gráfico 2. Supervivencia global de pacientes con Linfoma no Hodgkin óculo-orbitario indolente tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo de 2000 a 2017.

Con respecto al análisis univariado, se identificó a; la edad, la presencia de comorbilidades y la proptosis ocular tuvieron impacto en la SG en los pacientes con LNH óculo-orbitario primario indolente.

La SG a 5 años fue menor en los casos con edad mayor o igual a 60 años a diferencia de los menores de 60 años (81,3% vs. 100%, $p < 0.001$). Asimismo, los casos que presentaron proptosis ocular tuvieron una menor SG a 5 años en comparación de los que no tuvieron proptosis (77% vs. 100%, $p = 0.008$). Con respecto al estadio clínico según Ann Arbor/AJCC, los casos con estadio clínico III-IV tuvieron una menor SG a 5 años a diferencia de los casos con estadio clínico I-II (85,7% vs. 93,1%, $p = 0.473$). Los casos con histopatología tipo MALT tuvieron una SG a 5 años menor a los de tipo No MALT (90% vs. 100%, $p = 0.979$). Los casos que presentaron comorbilidades antes del diagnóstico tuvieron una SG a 5 años menor de los que no presentaron ninguna comorbilidad (70% vs. 100%, $p = 0.008$). De la misma manera los casos que presentaron un tamaño tumoral \geq a 2 cm tuvieron una SG a 5 años menor de los que presentaron un tamaño tumoral $<$ a 2cm (80% vs. 100%, $p = 0.051$). Los casos con un ECOG de 2 a 4 tuvieron una SG a 5 años menor de los que obtuvieron un ECOG entre 0 a 1 (66,7% vs. 94%, $p = 0.356$) (Ver Tabla 4).

En términos de SG, se evidenció una tendencia a favor de los casos tratados con RT (95,7%), sin alcanzar significancia estadística a los 5 años de seguimiento a diferencia de los casos

tratados con QT (84,6%). Los casos que recibieron RT con dosis de irradiación local mayor o igual a 4000 Gy tuvieron una SG a 5 años mayor frente a los casos que recibieron menor dosis de la indicada (100% vs 81,8%, $p=0.414$). Entre los casos con respuesta completa al tratamiento de primera línea, la SG a 5 años fue mayor a diferencia de los que no presentaron respuesta completa al tratamiento (95% vs 86,7%, $p=0.113$). Asimismo, los pacientes que tuvieron recurrencia local presentaron una SG a 5 años menor de los que no tuvieron recurrencia local (90% vs 92,3%, $p=0.864$) (Ver Tabla 4 y Gráfico 3).

Tabla 4. Supervivencia global según características clínicas, patológicas y terapéuticas de los pacientes con Linfoma no Hodgkin óculo-orbitario indolente tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo de 2000 a 2017.

Variable	Sobrevida Global			Valor p
	Pacientes n	5 años n	(%)	
Población en General	36	33	91.7	
Edad				
<60	20	20	100	
≥60	16	13	81.3	<0.001 ¹
Sexo				
Masculino	10	8	80	
Femenino	26	25	96.2	0.079 ¹
Comorbilidades				
Sí	10	7	70	
No	26	26	100	0.008 ¹
Proptosis				
Sí	13	10	77	
No	23	23	100	0.008 ¹
Estadio Ann Arbor/AJCC				
I-II	29	27	93.1	
III-IV	7	6	85.7	0.473 ¹
MALT				
No	7	7	100	
Sí	29	26	90	0.979 ¹
Ubicación				
Orbita	14	12	85.7	
Anexos oculares	22	21	95.5	0.670 ¹
Tamaño tumoral				
≤2cm	18	18	100	
>2cm	15	12	80	0.051 ¹

ECOG				
0-1	33	31	94	
2-3-4	3	2	66.7	0.356 ¹
LDH				
<650U/L	34	32	94.1	
≥650U/L	2	1	50	0.120 ¹
NLR				
<3	33	31	94	
≥3	3	2	66.7	0.061 ¹
Tratamiento 1ra línea				
Radioterapia	23	22	95.7	
Quimioterapia	13	11	84.6	0.076 ¹
Radiodosis				
<4000	11	9	81.8	
≥4000	12	12	100	0.414 ¹
Respuesta completa				
Sí	20	19	95	
No	15	13	86.7	0.113 ¹
Recurrencia local				
Sí	10	9	90	
No	26	24	92.3	0.864 ¹
Recurrencia a distancia				
Sí	1	1	100	
No	35	32	91.4	0.866 ¹

¹Prueba de Log-Rank.

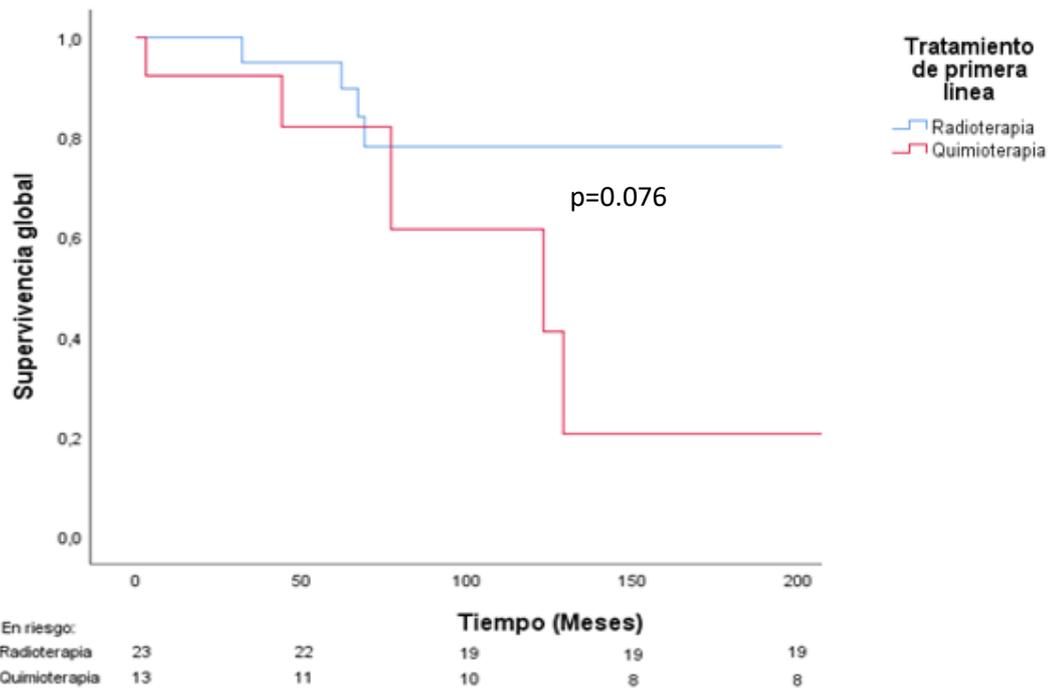


Grafico 3. Supervivencia global de pacientes con Linfoma no Hodgkin óculo-orbitario indolente tratados con Radioterapia y quimioterapia como manejo de primera línea en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo de 2000 a 2017.

Factores pronósticos

La asociación entre la edad ≥ 60 , la proptosis ocular y las comorbilidades se incluyeron en el análisis multivariado obteniendo a la edad ≥ 60 como factor pronóstico de SG en pacientes con LNH primario indolente óculo-orbitario. Los casos mayores de 60 años al momento del diagnóstico del LNH primario indolente óculo-orbitario presentaron una SG menor de los que tenían menos de 60 años con un valor p significativamente estadístico (HR:15.42, IC95%:1.71-138.99, $p=0.015$).

Tabla 7. Análisis Multivariado de factores pronósticos de supervivencia global en pacientes con Linfoma no Hodgkin óculo-orbitario indolente tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo de 2000 a 2017.

Análisis multivariado Variables	Supervivencia global a 5 años		
	HR	IC 95%	Valor p
Edad			
<60	1.00		
≥60	15.42	1.71-138.99	0.015
Proptosis			
Sí	3.26	0.58-18.28	0.179
No	1.00		
Comorbilidades			
Si	3.08	0.73-12.87	0.122
No	1.00		

DISCUSIÓN

El presente estudio analizó 36 casos con una mediana de seguimiento de 84 meses, donde a pesar de presentar una enfermedad de curso indolente se evidenció un 31% de recaídas, sin embargo, encontrando resultados favorables en términos de supervivencia global (93%) a 5 años. Reportamos una mayor frecuencia de enfermedad en el sexo femenino con un ratio mujer/hombre de 2.6/1, similar a lo reportado por estudios previos según. *Auw-Haedrich y col, 2001; Bayraktar y col, 2010*. donde la predilección en el sexo femenino se encontró significativamente en países occidentales. (10-13).

La edad de presentación del LNH óculo-orbitario indolente según. *Goda y col, 2011; Stefanovic y col, 2016*. oscila entre los 45 a 70 años, en nuestro estudio el 72% representó el rango mencionado (14, 15). Sin embargo, el LNH óculo-orbitario indolente puede verse en pacientes de cualquier edad, incluyendo niños (16). Particularmente en nuestro reporte se encontró al 8,3% de casos menores a 45 años. Esto podría estar relacionado a la prevalencia del factor etiológico, mencionando a la *Chlamydia Psitacci* como principal agente de linfomatogénesis en los LNH indolente de subtipo MALT como lo reportan estudios previos según. *Ferreri y col, 2012; Han y col, 2015*. (17, 18). El hallazgo más relevante como factor pronóstico de supervivencia global en nuestro estudio se trató de la edad \geq de 60 años, reportando una SG menor a diferencia de los pacientes con menos de 60 años al momento del diagnóstico (81,3% vs. 100%, $p < 0.001$), lo que similarmente según. *Bayraktar y col, 2010; Desai A y col, 2017*. reportan en estudios publicados (2, 13, 19).

En el presente estudio el LNH óculo-orbitario indolente estuvo localizado principalmente en la órbita con 39% de los casos, seguido por la conjuntiva con 36% de los casos; Según. *Cahil y col, 1999; Masuda y col, 2019*. estos hallazgos han sido corroborados en sus publicaciones,

encontrando la ubicación orbitaria más frecuentemente afectada (20, 21), sin embargo. *Marina M y col, 2016*. publicó acerca de la localización a nivel conjuntival viéndose mayormente comprometida por el LNH (5, 22, 23). Adicionalmente el compromiso bilateral es infrecuente como lo reporta. *Charlotte y col, 2005*. viéndose en nuestro estudio solo el 11% de casos, lo que fue similar a la literatura reportada sobre la incidencia bilateral por los LNH óculo-orbitarios (24, 25). La mayoría de casos en el presente estudio presentó un estadio clínico según Ann Arbor/AJCC I-II, resultado del cual se describe mayormente en estudios previos reportados (26-28).

El tratamiento estándar aceptado a nivel mundial es la RT, evidenciando respuestas favorables al tratamiento con tasas de recurrencias mínimas a largo plazo (2, 21). Los pacientes que recibieron RT presentaron tasas de respuesta completa mayores a los pacientes tratados con QT, esto se vio reflejado en términos de SG a 5 años (95,7% vs. 84,6%) a pesar de la falta de potencia estadística, existe la tendencia en los casos que recibieron RT como primera línea de tratamiento una supervivencia mayor (2, 4, 29). Asimismo, los casos que fueron tratados con RT como tratamiento de primera línea, recibieron en promedio una dosis de irradiación local en la región óculo-orbitaria de 4000 Gys, se vio una supervivencia global mayor en los casos que recibieron dosis mayor o igual a 4000 Gys a diferencia de los que recibieron menos dosis de radiación. Resultado que se vio reflejado en estudios reportados por. *Hashimoto N y col, 2012; Desai A y col, 2017*. mientras la dosis de radiación sea menor que la promedio empleada en los casos del estudio, menores son los resultados de respuesta completa en los pacientes con LNH óculo-orbitario indolente por lo tanto una menor supervivencia global (2, 30, 31).

El presente estudio incluyó el mayor número de casos reportados de Linfoma no Hodgkin óculo-orbitario primario indolente en un centro oncológico de referencia nacional, sin embargo, tratándose de una enfermedad con muy baja incidencia se contó con un pequeño tamaño poblacional. Adicionalmente, al obtener los datos de historias clínicas el registro de la información puede contener omisiones que podrían afectar la validez de los resultados. Sin embargo, a nuestro conocimiento este es uno de los primeros estudios en el cual se incluyó la mayor cantidad de pacientes que se ha encontrado reportado en la literatura internacional. Finalmente, no se evaluó la agudeza visual e impacto en la calidad de vida de los pacientes ni secuelas posteriores al tratamiento.

En conclusión, en nuestro estudio se demostró que la edad mayor a 60 años es un factor pronóstico implicado en una menor supervivencia global a 5 años en pacientes con LNH óculo-orbitario indolente. No se encontró diferencias entre el tipo de tratamiento de primera línea (RT vs. QT) por lo tanto es necesario realizar estudios prospectivos de seguimiento a largo plazo para confirmar la eficacia y resultados del tipo de tratamiento de primera línea para determinar factores pronósticos de supervivencia global.

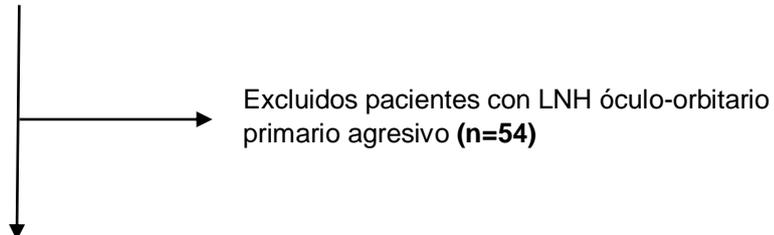
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. World Source: Globocan 2018, Number of new cases in 2018. May, 2019. :1-2.
2. Desai A, Joag MG, Lekakis L, Chapman JR, Vega F, Tibshirani R, et al. Long-term course of patients with primary ocular adnexal MALT lymphoma: a large single-institution cohort study. *Blood*. 2017;129(3):324-32.
3. Oh DE, Kim YD. Lymphoproliferative diseases of the ocular adnexa in Korea. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2007;125(12):1668-73.
4. Ozkan MC, Palamar M, Tombuloglu M, Hekimgil M, Ozsan N, Saydam G, et al. Ocular Adnexal Lymphomas: Single-Center Experience. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2015;15 Suppl:S158-60.
5. Kirkegaard MM, Rasmussen PK, Coupland SE, Esmali B, Finger PT, Graue GF, et al. Conjunctival Lymphoma--An International Multicenter Retrospective Study. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(4):406-14.
6. Fung CY, Tarbell NJ, Lucarelli MJ, Goldberg SI, Linggood RM, Harris NL, et al. Ocular adnexal lymphoma: clinical behavior of distinct World Health Organization classification subtypes. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;57(5):1382-91.
7. Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L, Lucarelli MJ, Hasserjian RP, Preffer FI, et al. Lymphoma of the ocular adnexa: A study of 353 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(2):170-84.
8. Ministerio de Salud, INEN. Indicadores de Gestión Hospitalaria DICIEMBRE – 2018. Diciembre – 2018(Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer):1-77.
9. Beatriz Albarrán DC, Miguel Cabezudo, Erik de Cabo, Borja Cidoncha, Francisco Javier Díaz, . GUÍA DE LINFOMAS. Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. 2017(AM-22628-2017):12-5.
10. McKelvie PA, McNab A, Francis IC, Fox R, O'Day J. Ocular adnexal lymphoproliferative disease: a series of 73 cases. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2001;29(6):387-93.
11. Auw-Haedrich C, Coupland SE, Kapp A, Schmitt-Gräff A, Buchen R, Witschel H. Long term outcome of ocular adnexal lymphoma subtyped according to the REAL classification. Revised European and American Lymphoma. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(1):63-9.
12. Suh CO, Shim SJ, Lee SW, Yang WI, Lee SY, Hahn JS. Orbital marginal zone B-cell lymphoma of MALT: radiotherapy results and clinical behavior. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;65(1):228-33.
13. Bayraktar S, Bayraktar UD, Stefanovic A, Lossos IS. Primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT): single institution experience in a large cohort of patients. *British journal of haematology*. 2011;152(1):72-80.
14. Ben Simon GJ, Cheung N, McKelvie P, Fox R, McNab AA. Oral chlorambucil for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the orbit. *Ophthalmology*. 2006;113(7):1209-13.
15. Goda JS, Le LW, Lapperriere NJ, Millar BA, Payne D, Gospodarowicz MK, et al. Localized orbital mucosa-associated lymphoma tissue lymphoma managed with primary radiation therapy: efficacy and toxicity. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(4):e659-66.
16. Amit S, Purwar N, Agarwal A, Kanchan S. Primary orbital non-Hodgkin's lymphoma. *BMJ case reports*. 2012;2012.
17. Ferreri AJ, Govi S, Pasini E, Mappa S, Bertoni F, Zaja F, et al. Chlamydomydia psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(24):2988-94.
18. Han JJ, Kim TM, Jeon YK, Kim MK, Khwarg SI, Kim CW, et al. Long-term outcomes of first-line treatment with doxycycline in patients with previously untreated ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma. *Annals of hematology*. 2015;94(4):575-81.
19. Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood*. 2009;114(3):501-10.
20. Cahill M, Barnes C, Moriarty P, Daly P, Kennedy S. Ocular adnexal lymphoma-comparison of MALT lymphoma with other histological types. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(6):742-7.

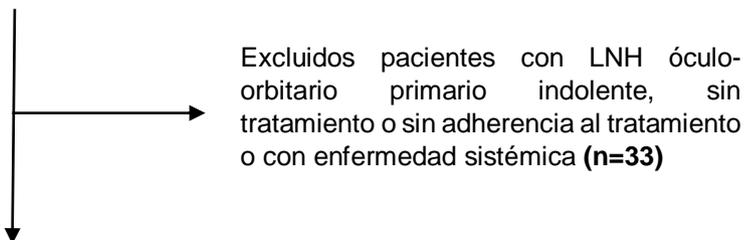
21. Masuda Y, Takeuchi K, Kodama T, Fujisaki T, Imaizumi Y, Otsuka E, et al. Treatment-associated outcomes of patients with primary ocular adnexal MALT lymphoma after accurate diagnosis. *International journal of clinical oncology*. 2019;24(12):1620-8.
22. Knudsen MKH, Rasmussen PK, Coupland SE, Esmaeli B, Finger PT, Graue GF, et al. Clinicopathological Features of Ocular Adnexal Mantle-Cell Lymphoma in an International Multicenter Cohort. *JAMA ophthalmology*. 2017;135(12):1367-74.
23. Woo JM, Tang CK, Rho MS, Lee JH, Kwon HC, Ahn HB. The clinical characteristics and treatment results of ocular adnexal lymphoma. *Korean journal of ophthalmology : KJO*. 2006;20(1):7-12.
24. Charlotte F, Doghmi K, Cassoux N, Ye H, Du MQ, Kujas M, et al. Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma: a clinical and pathologic study of 23 cases. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2006;448(4):506-16.
25. Uno T, Isobe K, Shikama N, Nishikawa A, Oguchi M, Ueno N, et al. Radiotherapy for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue originating in the ocular adnexa: a multiinstitutional, retrospective review of 50 patients. *Cancer*. 2003;98(4):865-71.
26. Cho EY, Han JJ, Ree HJ, Ko YH, Kang YK, Ahn HS, et al. Clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas: extranodal marginal zone b-cell lymphoma constitutes the vast majority of ocular lymphomas among Koreans and affects younger patients. *American journal of hematology*. 2003;73(2):87-96.
27. Tran KH, Campbell BA, Fua T, MacManus M, Ryan G, Chesson B, et al. Efficacy of low dose radiotherapy for primary orbital marginal zone lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54(3):491-6.
28. Coupland SE, White VA, Rootman J, Damato B, Finger PT. A TNM-based clinical staging system of ocular adnexal lymphomas. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(8):1262-7.
29. Shi YY, Jia RB, Fan XQ. [The progress in the diagnosis and management of orbital lymphoma]. [*Zhonghua yan ke za zhi*] *Chinese journal of ophthalmology*. 2017;53(8):632-6.
30. Hashimoto N, Sasaki R, Nishimura H, Yoshida K, Miyawaki D, Nakayama M, et al. Long-term outcome and patterns of failure in primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(4):1509-14.
31. Nam H, Ahn YC, Kim YD, Ko Y, Kim WS. Prognostic significance of anatomic subsites: results of radiation therapy for 66 patients with localized orbital marginal zone B cell lymphoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009;90(2):236-41.

Anexo 1. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio.

Pacientes con LNH óculo-orbitario en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas del 2000 a 2017 **(n=123)**



Pacientes con LNH óculo-orbitario primario indolente **(n=69)**



Pacientes con LNH óculo-orbitario primario indolente tratados con Quimioterapia o Radioterapia con adherencia adecuada (incluidos en el estudio) **(n=36)**

Anexo 2. Aprobación Académica.



Fernando Miguel Runzer Colmenares <frunzer@cientifica.edu.pe>
to Helbert, me, Elfer ↵

Sun, Jul 7, 2019, 10:25 PM ☆ ↶ ⋮

Estimado alumno:

El presente correo tiene como fin informarle que su proyecto "Factores pronósticos de supervivencia global y libre de progresión en pacientes con linfoma no Hodgkin orbitario indolente tratados con radioterapia versus quimioterapia en el INEN del 2000 a 2017", con código "265-2019-PRE15", ha sido APROBADO por la Carrera de Medicina Humana.

Atentamente,

Saludos cordiales / best regards,

Fernando M. Runzer-Colmenares

Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación

Coordinador de Investigación

Carrera de Medicina Humana

Facultad de Ciencias de la Salud

frunzer@cientifica.edu.pe

T // (511) 610 6400 anexo 1284

www.cientifica.edu.pe

Panamericana Sur

Km. 19 - Lima 42

Anexo 3. Aprobación por comité de ética.

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



CONSTANCIA N° 149-CIEI-CIENTÍFICA-2019

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) da constancia que el proyecto de investigación, cuyos datos se registran a continuación, ha sido **aprobado** por el CIEI-CIENTÍFICA.

Código de registro: **265-2019-PRE15**

Título: **Factores pronósticos de supervivencia global y libre de progresión en pacientes con linfoma no Hodgkin orbitario indolente tratados con radioterapia versus quimioterapia en el INEN del 2000 a 2017**

Investigador(a): **Renato Gustavo Luque Benavides**

La aprobación del proyecto de investigación implica que el documento presentado a evaluación cumple con los lineamientos de Universidad en materia de investigación y ética, los cuales se sustentan en la normativa internacional vigente.

En tal sentido, esta aprobación carecerá de valor si es que el proyecto de investigación arriba indicado es modificado de cualquier forma. Toda enmienda, añadido, eliminación o eventualidad (eventos adversos, etc.) posterior a la fecha de aprobación debe ser reportado al CIEI-CIENTÍFICA.

La vigencia de la aprobación de este documento es de dieciocho (18) meses (**hasta el 24 de enero del 2021**), periodo en el que puede desarrollarse el proyecto. Cualquier trámite para su renovación deberá ser enviado antes del término de la vigencia de este documento, debiendo suspenderse todo desarrollo hasta que la renovación sea

Atentamente,



Dr. Fernando Runzer Colmenares
Coordinador de Investigación
Universidad Científica del Sur
Facultad de Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina Humana

Anexo 4. Acta de sustentación.



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 29 de enero del 2020

Los integrantes del jurado de tesis:

Presidente: Mg. JORGE ENRIQUE OSADA LIY
Integrante: Mg. JORGE LUIS MAGUIÑA QUISPE
Integrante: Esp. JIMENA DE NORIEGA MADALENGOITIA

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:
FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN ÓCULO-ORBITARIO INDOLENTE TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (INEN) DURANTE EL PERIODO 2000 A 2017

Presentada por el bachiller:

- RENATO GUSTAVO LUQUE BENAVIDES

Para optar el Título Profesional de **Médico Cirujano**.

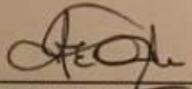
Asesorado por:

- Biol. ELFER DANIEL VALDIVIA PAZ SOLDAN

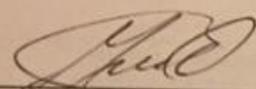
Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de los estudiantes en la sustentación, concluyeron de manera unánime por mayoría simple () calificar a:

Integrante 1: RENATO GUSTAVO LUQUE BENAVIDES	Nota (Escrito) 17
Aprobado () Aprobado – Muy buena <input checked="" type="checkbox"/> Aprobado – Sobresaliente () Desaprobado ()	

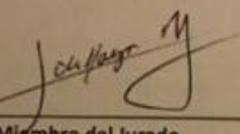
Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



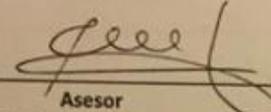
Presidente del Jurado
 Mg. JORGE ENRIQUE OSADA LIY



Miembro del jurado
 Mg. JORGE LUIS MAGUIÑA QUISPE



Miembro del Jurado
 Esp. JIMENA DE NORIEGA MADALENGOITIA



Asesor
 Biol. ELFER DANIEL VALDIVIA PAZ SOLDAN

Tel: 051 940 6400
 opción 2
www.cientifica.edu.pe

Campus
 Panamericana Sur
 km 13 - Lima J2