

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA**



**Proyecto de Investigación para obtener el Título de Segunda
Especialidad Profesional de Médico Especialista en MEDICINA ONCOLÓGICA
Modalidad: Residentado Médico**

**SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA DE ENFERMEDAD EN LINFOMA COLO
RECTAL CON CIRUGÍA ELECTIVA DEL PRIMARIO ASOCIADO A LA
QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA COMPARADO CON SÓLO QUIMIOTERAPIA
SISTÉMICA.
HOSPITAL NACIONAL VIRGEN DE LA PUERTA. DISTRITO DE LA ESPERANZA -
TRUJILLO.**

AUTOR

MC. BORIS RUMENIGE GUANILO ARMAS

ASESOR

Dr. JOSÉ DAVID ZORRILLA SILVERA

TRUJILLO – PERÚ

2020

RESUMEN

Los linfomas son un gran grupo de enfermedades del sistema linfático; también existen los linfomas extralinfáticos como son los linfomas gastrointestinales, con un 40% de los casos¹; siendo el linfoma gástrico el lugar más frecuente seguidos del intestino delgado y el colo rectal². En el Perú la incidencia de linfoma para el 2018 representa un 5.6% de la totalidad de casos de cáncer en el Perú³. No hay datos sobre el registro de linfoma en la Libertad. El tratamiento estándar para los Linfomas es el uso de quimioterapia sistémica, siendo el esquema R CHOP (Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) el tratamiento de elección, el cual ha demostrado mayor tasa de respuesta, tiempo libre de recurrencia de enfermedad y sobrevida global⁴. Los procedimientos quirúrgicos como la resección del segmento intestinal comprometido por linfoma están indicados actualmente para cuadros de obstrucción y hemorragia⁵. Hay muchos estudios retrospectivos los cuales nos indican que la cirugía electiva del primario en el linfoma colorectal resulta en un beneficio en sobrevida libre de recurrencia de enfermedad. Es por eso que nos planteamos que el uso de la cirugía electiva del primario asociado a quimioterapia sistémica brindaría un mayor tiempo libre de recurrencia de enfermedad frente al uso de sólo de quimioterapia sistémica; debido a esto último nos planteamos el presente ensayo clínico paralelo con dos grupos de estudio, de confirmarse nuestra hipótesis esta sería de gran utilidad clínica, ya que se mejoraría el manejo de los linfomas colorrectales, convirtiéndose la cirugía electiva en un estándar de manejo del linfoma colorectal.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES:

1. **TÍTULO DEL PROYECTO:**

SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA DE ENFERMEDAD EN LINFOMA COLO RECTAL CON CIRUGÍA ELECTIVA DEL PRIMARIO ASOCIADO A LA QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA COMPARADO CON SÓLO QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA. HOSPITAL NACIONAL VIRGEN DE LA PUERTA. DISTRITO DE LA ESPERANZA - TRUJILLO.

2. **LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Ensayo Clínico.

REGIMEN DE INVESTIGACIÓN: Libre.

3. **ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO:**

Escuela de Postgrado de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Facultad de Ciencias Médicas. Unidad de Segunda Especialización.

4. **EQUIPO INVESTIGADOR:**

AUTOR:

MC. BORIS RUMENIGE GUANILO ARMAS

Residente de 4to año de Oncología Clínica de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

ASESOR:

Dr. José David Zorrilla Silvera.

Docente de la Especialidad de Medicina Oncológica de la Facultad de Medicina. Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

5. **INSTITUCIÓN DONDE SE DESARROLLARÁ**

Hospital de Alta Complejidad “Virgen de La Puerta” EsSALUD. La Esperanza –Trujillo.

6. **FECHA DE DESARROLLO:**

Comienzo: 2 de marzo 2020

Terminación: 1 de febrero 2022

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los linfomas gastrointestinales son los linfomas extra nodales más frecuentes, con un 40% de los casos¹, siendo el linfoma gástrico el lugar más frecuente seguidos del intestino delgado y el colo rectal². Hay muchos subtipos histológicos, siendo el Linfoma de células B grandes difusas el más agresivo.

The Global Cáncer Observatory reportó que para el 2018, incidencia de linfoma representa un 5.6% de la totalidad de casos de cáncer en el Perú³. No hay datos sobre el registro de linfoma en la Libertad. El tratamiento estándar para los Linfomas es el uso de quimioterapia sistémica, siendo el esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona) el tratamiento de elección, cuando el subtipo de linfoma es de linfocitos B, la asociación de CHOP y Rituximab ha demostrado mayor tasa de respuesta, tiempo libre de recurrencia de enfermedad y sobrevida global⁴.

Los procedimientos quirúrgicos como la resección del segmento intestinal comprometido por linfoma están indicados actualmente para cuadros de obstrucción y hemorragia⁵. Los estudios realizados hasta el momento, todos ellos retrospectivos muestran que la cirugía principalmente se utiliza en los casos descritos, hay un estudio retrospectivo realizado en nuestra ciudad, que evaluó 32 pacientes con linfoma gastrointestinal, cuyos hallazgos indican que los pacientes evaluados y que tuvieron cirugía del primario y tratamiento con quimioterapia tuvieron mayor sobrevida a los 5 años⁶.

No hay mayores estudios que permitan la estandarización de la cirugía en linfomas de colon y recto, como sucede en el caso de tumores sólidos del mismo órgano, siendo fundamental determinar si la cirugía en los casos de estos linfomas brindaría, mayor sobrevida libre de recurrencia.

En el hospital donde se desarrolla el presente, estos tipos de neoplasias son tratados con el estándar internacional quimioterapia sistémica CHOP, reservando la cirugía solo para cuadros de complicación por la neoplasia o secundaria al uso del tratamiento sistémico, no tenemos datos de cuánto podría beneficiar el uso de la cirugía electiva en los pacientes con linfoma colorectal, debido a esto no planteamos si ¿la sobrevida libre de recurrencia de enfermedad en el linfoma colorectal con cirugía electiva del primario asociado a Quimioterapia sistémica es mayor frente al uso de solo quimioterapia sistémica?

2. ANTECEDENTES:

Bairey O., et al². Realizaron un estudio retrospectivo sobre la experiencia en su hospital Rabin Medical Center – Israel, se observó que, de los 17 pacientes con linfoma de colon, 56% tuvieron como principal síntoma de presentación el dolor, 11 pacientes fueron sometidos a cirugía de los cuales 5 pacientes fueron sometidos a cirugía de emergencia por cuadros de perforación intestinal. De la totalidad de pacientes 13 pacientes recibieron Quimioterapia CHOP, la mediana de seguimiento fue 75 meses (rango de 6 a 147) de estos pacientes 5 presentaron respuesta completa, la mediana de sobrevida global fue de 44 meses (rango de 1-147 meses), esta sobrevida fue menor para aquellos que presentaron perforación intestinal; 11 meses para aquellos que tuvieron perforación intestinal, frente a 44 para aquellos que no tuvieron perforación, indicando que la cirugía electiva puede ser beneficiosa para prevenir las complicaciones, optimizando la respuesta de la enfermedad al tratamiento. El estudio presenta la data para cada uno de los pacientes, lo cual permite bosquejar algunas comparaciones del tiempo de sobrevida libre de recurrencia de pacientes con cirugía electiva asociado a quimioterapia sistémica.

Cai S., et al⁵. Un estudio retrospectivo de los pacientes con linfoma no Hodgkin primario gastrointestinal del Roswell Park Cáncer Institute Tumor Registry entre 1973 y 2005, se evaluó un total de 244 pacientes con linfoma gastrointestinal, donde el 18% (43 pacientes) fueron linfomas colorrectales. Se utilizó tratamientos como cirugía, radioterapia y quimioterapia sistémica. La mayoría de pacientes llevaron tratamientos combinados. La intervención quirúrgica fue realizada en 26 pacientes, 14 de estos fueron realizados de emergencia por cuadros de obstrucción, dolor o hemorragia. Luego del seguimiento promedio de

5.3 años, 13 presentaron enfermedad recurrente, 10 de estos pacientes se sometieron a nueva línea de quimioterapia. Los pacientes que se sometieron a la cirugía como primera intención se mostraron libres de enfermedad en mayor porcentaje que aquellos que tuvieron quimioterapia sistémica desde el inicio, dando como explicación que los pacientes quirúrgicos de inicio tuvieron enfermedad limitada a estadios tempranos.

Pascual M., et al⁷. Realizaron un estudio descriptivo retrospectivo entre los años 1944-2011 en el hospital Del Mar- Barcelona. Evaluaron retrospectivamente 7 casos de linfoma colorectal de los cuales 6 tenían linfoma de células B grandes difusas, indicaron que 5 casos debutaron con dolor y 3 casos con hemorragia, 5 pacientes tuvieron resección quirúrgica al diagnóstico; 2 de manera electiva y 3 de emergencia. Los pacientes que recibieron tratamiento sistémico después de la cirugía fueron 4, el seguimiento mediano fue de 52 meses, 3 se mantenían con vida sin signos de recurrencia, 1 murió debido a enfermedad recurrente y progresiva. Concluyendo que el tratamiento combinado brinda mayor tiempo libre de recurrencia.

Kim Y., et al⁸. Evaluaron retrospectivamente 95 pacientes de la base de datos de 13 hospitales universitarios coreanos durante el periodo 1986-2002, 29.5 meses fue promedio de seguimiento. La mayoría de ellos fueron casos de linfomas de células B; 66 pacientes fueron sometidos a cirugía, y 57 de estos pacientes recibieron quimioterapia adicionalmente; 23 casos solo recibieron quimioterapia sin ningún procedimiento quirúrgico, indicando que la sobrevida global al año en los pacientes con linfoma colorectal era de 77.8%, 64% a los 3 años y 55.2% a los 5 años. Al comparar la sobrevida de los pacientes, encontraron peor pronóstico en pacientes con linfomas de células T que con los de células B.

Wong-Hoy S., et al⁹. Realizaron un estudio retrospectivo durante 10 años en un hospital de Hong Kong; se encontró 10 pacientes con linfoma colorectal, de los cuales 7 fueron sometidos a cirugía del primario de primera intención y 3 recibieron solo quimioterapia, después de un seguimiento mediano de 16.5 meses los sometidos a cirugía mostraron una sobrevida mediana de 17 meses frente a 13 meses para los que recibieron solo quimioterapia.

Yi-bo C., et al¹⁰. Realizaron un estudio retrospectivo desde 1973 a 2011, de la base de datos epidemiológicos y de resultados finales (SEER) de China. Se evaluó 2198 pacientes con linfoma primario colorectal. La intervención quirúrgica mostro mejoras en la sobrevida (mediana de 113 meses frente a 74 meses $p=0.006$) a través de las pruebas de Kaplan-Meier y regresión de Cox, sobre

todo en aquellos con estadio clínico temprano; además este beneficio se dio en aquellos pacientes con histología de células B grandes difusas.

3. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Los linfomas colorectal son una patología infrecuente en comparación con linfomas gástrico e intestinal¹¹. El Estándar de manejo es la quimioterapia sistémica, pero se mantiene en controversia si la cirugía electiva del primario es de utilidad, no solo cuando haya complicaciones como hemorragia o perforación¹².

El cáncer tratado podría catalogarse como curado dependiendo del tipo de neoplasia, uno de los cánceres potencialmente curables son los linfomas, es por ello que toda el área oncológica pone especial énfasis en sus tratamientos, debido al potencial curativo de estos.

Como mencionamos anteriormente no hay estudios prospectivos a nivel internacional y local que evalúen si la cirugía electiva del primario en los casos de linfoma colorectal resultan en un mayor beneficio en términos de tiempo de supervivencia libre de enfermedad recurrente y supervivencia global¹³ y curación del linfoma; si confirmamos nuestra hipótesis esta sería de valor incalculable para la salud; ya que permitiría potenciar el esquema de tratamiento de los pacientes con linfoma colorectal, siendo de gran beneficio para la sociedad y sobre todo de aquellos pacientes con dicha enfermedad y sus familias, ya que como sabemos que cuando una persona padece de una enfermedad grave como es el cáncer, toda su familia también se ve afectada.

4. OBJETIVOS:

4.1 GENERAL

- Comparar la supervivencia libre de recurrencia de enfermedad en linfoma colo rectal con cirugía electiva del primario asociado a la quimioterapia sistémica con sólo quimioterapia sistémica.

4.2 ESPECIFICOS:

- Determinar el tiempo de supervivencia libre de recurrencia de enfermedad en linfoma colo rectal con cirugía electiva del primario asociado a la quimioterapia sistémica.
- Determinar el tiempo de supervivencia libre de recurrencia de enfermedad en linfoma colo rectal con sólo quimioterapia sistémica.
- Estimar la supervivencia libre de recurrencia de enfermedad en linfoma colo rectal con cirugía electiva del primario asociado a la quimioterapia sistémica con sólo quimioterapia sistémica comparada con sólo quimioterapia sistémica, ajustada por la edad de los pacientes.

5. MARCO TEÓRICO

Los linfomas son un tipo de cáncer relacionado al sistema linfático (sistema involucrado en la inmunidad de la persona) que se manifiesta por la aparición de ganglios aumentados de tamaño y deficientes funcionalmente en diferentes partes del cuerpo; también existen los linfomas extra linfáticos; es decir de tejidos no linfáticos, dentro de estos están los linfomas gastrointestinales (que como su nombre indica afectan a tejidos que van desde el estómago hasta el recto) como los más frecuentes y de estos los linfomas de colon y recto representa el 20%¹⁴.

El estándar de manejo de los linfomas colo rectales es el uso de quimioterapia sistémica, la cual tiene esa denominación debido a que su efecto es a nivel de todos los tejidos corporales; teniendo como estándar el esquema R-CHOP, el cual consta de varios medicamentos de uso endovenoso como son rituximab, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona, teniendo a la cirugía del primario (segmento intestinal afectado) como método para solución de complicaciones como la hemorragia o perforación intestinal¹⁵; la cirugía de emergencia por dichos cuadros consiste en la resección del segmento intestinal afectado. Dicha cirugía también puede ser planificada, teniendo mayor seguridad para el paciente durante el acto operatorio; a este tipo de cirugía se denomina cirugía electiva.

Hay estudios retrospectivos que indican que el uso de la cirugía electiva previo al uso de quimioterapia sistémica aumenta el tiempo de supervivencia libre de recurrencia de enfermedad, como lo demostró el estudio de Kim y colaboradores⁸.

Así mismo se tiene que el porcentaje de complicaciones como la perforación, hemorragia que pueden presentar estas neoplasias es de al menos 30% con el uso de tratamiento sistémico, esto suma al beneficio que tendría la cirugía electiva del linfoma colo rectal previo al uso de tratamiento sistémico^{17,18}

La mayor parte de estudios, indican que la combinación de tratamiento tiene mejores resultados¹³. Avilés et al¹³ reporta una sobrevida global del 83% a 10 años de seguimiento, esto fue visto en pacientes con estadios clínicos tempranos y que fueron tratados con cirugía del primario asociado a tratamiento sistémico con quimioterapia.

Como se mencionó anteriormente, al momento la cirugía del segmento intestinal colon y recto está reservada para cuadros de emergencia como son los cuadros obstructivos, hemorrágicos o perforación, como se vio en el estudio de Cai et al⁵, donde se encontró que 56% de los pacientes evaluados requirieron cirugía de emergencia.

Desde el uso de Rituximab asociado a la quimioterapia sistémica, se ha mostrado mayores beneficios en términos de sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia de enfermedad, la cirugía se ha dejado de lado sólo para aquellos casos de emergencia como los descritos¹⁵. Teniendo que la sobrevida libre de recurrencia de enfermedad se refiere al tiempo sin que el cáncer retorne después de haber acabado el tratamiento planteado en cada caso de los pacientes¹⁵.

Hangee et al¹⁹ en 2019 realizó un estudio retrospectivo con pacientes de la Clínica Mayo de Arizona con un total de 109 participantes, indicando que los pacientes que fueron sometidos a cirugía y tratamiento adyuvante con quimioterapia tuvieron una sobrevida libre recurrencia de enfermedad a los 5 años de 85.7%, frente a 76% de sobrevida libre de enfermedad recurrente al 5° año para los pacientes que tuvieron tratamiento con quimioterapia sola.

6. HIPÓTESIS

La sobrevida libre de recurrencia de enfermedad del linfoma colo rectal es mayor con cirugía electiva del primario asociado a la quimioterapia sistémica comparado con sólo quimioterapia sistémica.

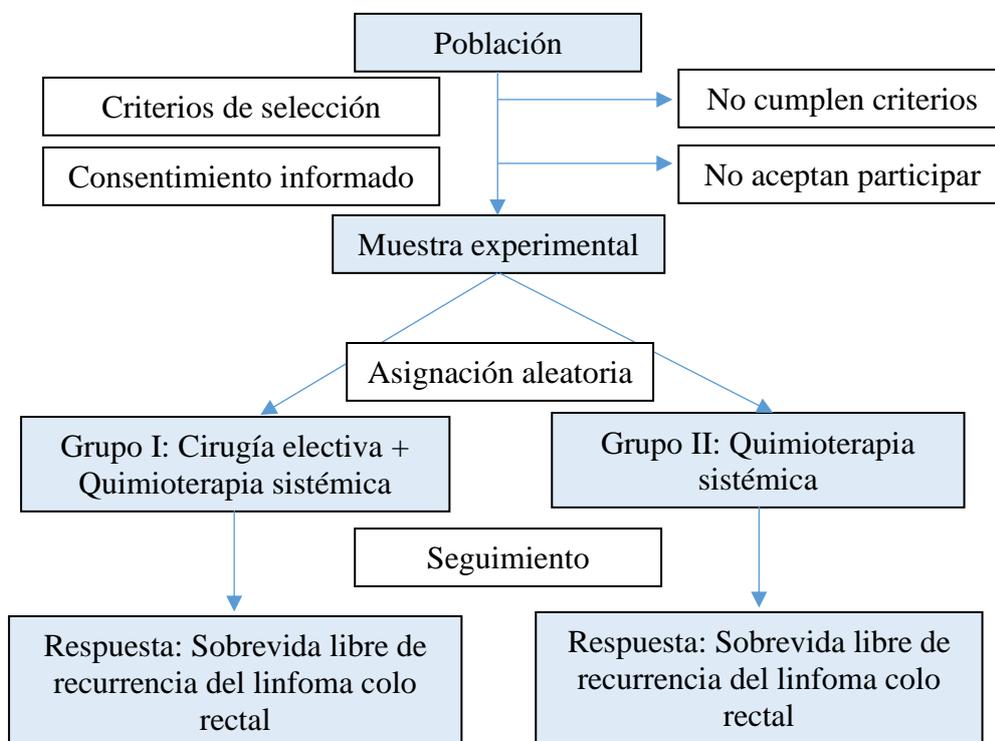
7. METODOLOGÍA

7.1 TIPO DE ESTUDIO:

La presente investigación es experimental, analítica, prospectiva y longitudinal.

7.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

Estudio clínico aleatorio en paralelo, cuyo esquema es:



7.3 POBLACION Y MUESTRA: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

7.3.1 POBLACION:

El presente estudio tendrá como población al total de pacientes con diagnóstico de linfoma primario colo rectal del Servicio de oncología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de La Puerta del distrito de la Esperanza, atendido en el periodo marzo del 2020 a febrero del 2022, que cumplan los criterios de selección.

7.3.2 UNIDAD DE ANALISIS:

Cada paciente con diagnóstico de linfoma primario colo rectal del Servicio de oncología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de La Puerta del distrito de la Esperanza de la población en estudio.

7.3.3 UNIDAD DE MUESTREO.

Cada paciente con diagnóstico de linfoma primario colo rectal del Servicio de oncología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de La Puerta del distrito de la Esperanza de la población en estudio.

7.3.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de nuestra se ha determinado empleando la fórmula de estudios de sobrevivencia, para una prueba unilateral, dada por²⁰:

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{\theta^2 \pi (1 - \pi)}$$

Donde.

$$Z_{\alpha} = 1.645$$

Valor normal con el 5% de error tipo I

$$Z_{\beta} = 1.282$$

Valor normal con el 90% de potencia de la prueba

$$RH = 0.382$$

Razón de Hazard estimada de la supervivencia de pacientes de enfermedad en linfoma colo rectal con cirugía electiva del primario asociado a la quimioterapia sistémica comparado con sólo terapia sistémica, ajustada por la edad de los pacientes.²

$$\theta = -1.114$$

Logaritmo de la razón de Hazard estimada.

$$\pi = 0.5$$

Fracción de pacientes asignada a la cirugía electiva del primario asociado a la quimioterapia sistémica.

Reemplazando se tiene:

$$n = \frac{(1.645 + 1.282)^2}{(-1.114)^2 \cdot 0.5 \cdot (1 - 0.5)}$$

$$n = 28 \text{ pacientes/grupo}$$

7.3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con buen estado general
- Edad de 18 a 60 años.
- Pacientes sin cuadros obstructivos o hemorrágicos asociados al linfoma colo rectal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Sujetos con historias clínicas sin información pertinente o ausencia de datos como la histología de la enfermedad.
- Participantes con otro tipo de neoplasia concomitantemente.
- Pacientes con linfomas no Hodgkin de otra ubicación anatómica.
- Ausencia de voluntad de participar en el estudio.
- Presencia de incapacidad mental o legal.

7.4 VARIABLES OPERACIONALES

VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADORES	ESCALA MEDICIÓN
INDEPENDIENTE			
Tratamiento	Tipo de manejo de linfoma colo rectal	Cirugía + quimioterapia sistémica Sólo Quimioterapia sistémica	Cualitativa Nominal
DEPENDIENTE			
Recurrencia	Reaparición del linfoma colo rectal	Si/no	Cualitativa dicotómica
Sobrevida libre de Recurrencia	Tiempo entre el término del tratamiento y la reaparición del linfoma colo rectal.	meses	Cuantitativa Razón
INTERVINIENTE			
Edad	Tiempo entre el nacimiento y el diagnóstico	años	Cuantitativa Razón

7.5 TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO:

- Se conformarán 2 grupos de estudio, llamados grupo I y grupo II. El grupo I se conformará por los pacientes que tendrán cirugía electiva asociado a quimioterapia, el grupo II se conformaran por los pacientes cuyo tratamiento será sólo quimioterapia sistémica.
- Los participantes de cada grupo se asignarán de forma casual, el primer paciente será asignado al primer grupo (grupo I), el segundo paciente irá al

segundo grupo (grupo II) y así hasta completar el número de pacientes necesarios.

7.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- El servicio de Oncología del Hospital Virgen de La Puerta, autorizará la recolección de datos, se tendrá una lista de historias clínicas a evaluar.
- Los sujetos que cumplan los criterios de selección serán asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de estudio.
- Del sujeto seleccionado, se procederá a llenar el formato de datos del proyecto. (Anexo 1)
- Los pacientes aleatorizados para el grupo I o grupo II, de acuerdo al grupo donde estén ubicados, serán intervenidos quirúrgicamente y luego de ello se les brindará quimioterapia sistémica o sólo serán sometidos a quimioterapia sistémica como manejo definitivamente.
- La selección de pacientes se realiza durante el periodo de marzo 2020 hasta setiembre 2020, fecha en que se hará el seguimiento correspondiente durante un año contados desde el ingreso a la aleatorización.

7.7 ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de datos se realizará empleando IBM SPSS Statistics 26.

7.8 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

- La tabla del tiempo de recurrencia para los pacientes con ambos tipos de tratamientos, determinándose mediana, curvas de supervivencia y de riesgo, Razón de Hazard.
- La media y desviación estándar de la edad de los pacientes.

7.9 ESTADÍSTICA ANALÍTICA:

- Se realizará aplicando la regresión Cox, que permite comparar los grupos de tratamiento del paciente y ajustar por la edad de los mismos, aplicándose las pruebas de Wald para cada factor y la prueba de Ómnibus para ambos factores, al 5% de significancia. Además, se obtendrán estimaciones del 95% de confianza para la razón de Hazard.

7.10 ASPECTOS ÉTICOS:

El presente estudio tendrá permiso del comité de Investigación y Ética del Hospital Virgen de la Puerta y de la Universidad Particular Antenor Orrego.

8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Wong MT, Eu KW. Primary colorectal lymphomas. *Colorectal Dis* 2006;8:586-91.
2. Bairey O, Ruchlemer R, Shpilberg O. Non-Hodgkin's lymphomas of the colon. *Isr Med Assoc J* 2006;8:832-5.
3. Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon. Globocan 2018 [citado 16 de Diciembre de 2019]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-population_group_globocan_id=#collapse-by_country.
4. Morrison VA. Evolution of R-CHOP therapy for older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 1651-1658
5. Cai S, Cannizzo F, Bullard D, et al. The role of surgical intervention in non-Hodgkin's lymphoma of the colon and rectum. *The American Journal of Surgery* 193 (2007) 409–412
6. Albuja P., Diaz Plasencia J., et al. Linfomas gastrointestinales primarias. Cuadro Clínico Patológico y sobrevida. *Revista de Gastroenterología del Peru*. 1995. Vol15, N°2.
7. Pascual M., Sanchez-Gonzales B., et al. Primary Lymphoma of the colon. *Rev Esp Enferm Dig*. Vol. 105. N.º 2, pp. 74-78, 2013.
8. Kim Y., Lee J., Yang S., et al; Primary Colon Lymphoma in Korea: A KASID (Korean Association for the Study of Intestinal Diseases) Study, *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 50, No. 12 (December 2005), pp. 2243–2247
9. Wong-Hoi S., Weida D., Yin-yu Lau P., et al. Primary colorectal lymphoma: Case series and literature review. *Asian Journal of Surgery* (2011). Vol. 34
10. Cai YB, Chen HY, He JJ, et al. The role of surgical intervention in primary colorectal lymphoma: a SEER population-based analysis. *Oncotarget*. 2016;7:72263–72275.
11. Stanojevic G, Nestorovic N., Brankovic B., et al. Primary colorectal lymphoma: An overview. *World J Gastrointest Oncol* 2011 January 15; 3(1): 14-18
12. Chang S., Clinical features and management of primary colonic lymphoma, *Formosan Journal of Surgery* (2012) 45, 73e77.
13. Aviles A., Neri N., Huerta-Guzman J. Large Bowel Lymphoma: An Analysis of Prognostic Factors and Therapy in 53 Patients. *Journal of Surgical Oncology* 2002;80:111–115.

14. Hori Y., Yamamoto H., Yozaki Y., et al Colorectal diffuse large B-cell lymphoma: molecular subclassification and prognostic significance of immunoglobulin gene translocation. *Human Pathology* set 2019.
15. Sharma B., Pavelock N., Antoine M., et al., Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Descending Colon. *Am J Med Sci* 2019;358(2):164–167.
16. Lee, H., Han, J., Kim, T. *et al.* Primary colorectal lymphoma: spectrum of imaging findings with pathologic correlation. *Eur Radiol* **12**, 2242–2249 (2002)
17. Cho MJ, Ha CS, Allen PK, Fuller LM, Cabanillas F, Cox JD. Primary non-Hodgkin lymphoma of the large bowel. *Radiology*. 1997;205:535-539.
18. Zigelboim J, Larson MV. Primary colonic lymphoma. Clinical presentation, histopathologic features, and outcome with combination chemotherapy. *J Clin Gastroenterol*. 1994;18:291–7
19. Hangge P., Calderon E., Habermann E., et al. Primary Colorectal Lymphoma: Institutional Experience and Review of a National Database. *Diseases of the Colon & Rectum*: October 2019 - Volume 62 - Issue 10 - p 1167-1176.
20. Hosmer D., Lemeshow S., May S. *Applied Survival Analysis*. Second edition. Hoboken, Canadá: Wiley-interscience; 2008.

9. CRONOGRAMA DEL TRABAJO

Nº	ACCION	PERSONA A CARGO	DURACIÓN													
			MARZO 2020 - FEBRERO 2022													
			2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24		
1	Planificación y elaboración del proyecto.	RESIDENTE CONSULTOR	X													
2	Presentación del plan de investigación	RESIDENTE		X												
3	Toma de datos	RESIDENTE CONSULTOR			X	X	X	X	X	X	X	X				
4	análisis	RESIDENTE ESTADÍSTICO													X	
5	Elaboración de informe	RESIDENTE														X
TIEMPO DE ESTUDIO			24 MESES													
PROGRAMACIONES BIMESTRALMENTE																

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Tipo de gasto	detalle	Cantidad	costo	costo Total
Bienes				Nuevos Soles
A	Papel A4	1000 unid	0.1	100.00
B	bolígrafos	4	2.50	10.00
C	Resaltador	5	6.00	30.00
D	Corrector	07	3.00	21.00
E	Pen Drive 16gb	1	30.00	30.00
F	File archivador	5	6.00	30.00
G	Perforador	1	4.00	4.00
H	engrapador	1	5.00	5.00
Servicios				
I	Datos móviles	200 horas	1.00	200.00
J	transporte	50	4.00	200.00
K	encuadernados	10	12	120.00
L	copias	200	0.15	30.00
M	Asesoría por Estadístico	1	500	500.00
			Suma total	1230.00

Recursos propios

11. ANEXOS

ANEXO N° 1

FORMATO DE DATOS DEL PROYECTO

**SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA DE ENFERMEDAD EN LINFOMA COLO
RECTAL. USO DE LA CIRUGÍA ELECTIVA DEL PRIMARIO ASOCIADO A LA
QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA COMPARADO CON EL USO DE SÓLO
QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA.**

N°: _____

DETALLES	
HCL N°	
FILIACIÓN	
EDAD	
GENERO	
ECOG	
TIPO DE NEOPLASIA	
INICIO DE TRATAMIENTO	
MANEJO	CIRUGÍA + QT SISTÉMICA
	QT SISTÉMICA
SINTOMA PRINCIPAL:	
FECHA DE DIAGNOSTICO	
FECHA DE RECURRENCIA	