TRABAJO FIN DE GRADO
MEDICINA



Recaída en pacientes que han superado un linfoma folicular tras recibir quimioinmunoterapia de primera línea y presentar un PET-TAC interim positivo frente a aquellos con PET TAC interim negativo durante 5 años de seguimiento

Tutor Clínico: Dra. Carmen Martínez Chamorro

Servicio del Tutor: Hematología

Tutor Metodológico: Dra. Ana Isabel Castillo Varón

Nombre del Alumno: Nora Elizabeth Babst

Hospital: Hospital Universitario Quirónsalud Madrid

4 de mayo 2026

Agradecimientos

Gracias a mi familia, a mis amigos y a mis tutoras.

Le dedico este trabajo a mi Omi, quien lamentablemente no llegó a verlo terminado, pero siempre fue un gran apoyo en mi vida.

Índice

Introducción *1*

Hipótesis y objetivos *4*

Hipótesis: **4**

Objetivos: **4**

Objetivo principal: 4

Objetivos secundarios: 4

Metodología *5*

Diseño **5**

Ámbito y población de estudio **5**

Criterios de inclusión 5

Criterios de exclusión 6

Cálculo de tamaño muestral 6

Procedimientos y recogida de datos **6**

Variables **7**

Análisis estadístico **8**

Aspectos éticos y legales *9*

Resultados *10*

Diagrama de población de estudio **10**

Descripción de la muestra de estudio **11**

Recaída en pacientes con PET-TAC interim positivo frente aquellos con PET-TAC interim negativo **12**

Características clínicas al diagnóstico en pacientes con PET-TAC interim positivo con y sin recaída **15**

Características de la recaída en los pacientes con PET-TAC interim positivo **16**

Estado vital en pacientes con PET-TAC interim positivo con y sin recaída **17**

Características clínicas al diagnóstico en pacientes con PET-TAC interim negativo con y sin recaída **18**

Características de la recaída de pacientes con PET-TAC interim negativo **19**

Estado vital en pacientes con PET-TAC interim negativo con y sin recaída **20**

Supervivencia libre de recaída a 5 años **21**

Recaída a 1,3,5 años 21

Discusión *22*

Resultados **22**

Características sociodemográficas y clínicas de la población 22

Recaída en pacientes con PET-TAC interim positivo frente aquellos con PET-TAC interim negativo 23

Características clínicas al diagnóstico y estado vital en pacientes con PET-TAC interim positivo con y sin recaída. Características de la recaída. 24
Características clínicas al diagnóstico y estado vital en pacientes con PET-TAC interim negativo con y sin recaída. Características de la recaída. 24
Supervivencia libre de recaída a 5 años 25

Fortalezas 25

Limitaciones y sesgos 25

Dificultades encontradas 26

Aportes del estudio 26

Aplicabilidad clínica 27

Conclusiones 27

Bibliografía 29

Anexos I

Anexo 1: Tabla de variables I

Anexo 2: Resolución positiva del protocolo de este estudio. CEIm de la Fundación Jiménez Diaz IV

Anexo 3: Declaración sobre el uso de ChatGPT y herramientas de la IA V

Resumen y palabras claves

Introducción y objetivo: El linfoma folicular es un tumor hematológico derivado de células B. Existe controversia en la literatura acerca de la utilidad de un PET-TAC realizado a mitad del tratamiento (PET-TAC interim). El **objetivo** de este estudio fue comparar el porcentaje de recaída a los 5 años, en pacientes que han superado un linfoma folicular, tratados con quimioinmunoterapia de primera línea según el resultado del PET-TAC interim.

Metodología: Se diseñó un estudio observacional, longitudinal analítico y retrospectivo que incluyó pacientes tratados con quimioinmunoterapia en el Hospital Universitario Quirónsalud Madrid entre 2014-2024 con un PET-TAC interim realizado y mínimo 5 años de seguimiento. Los datos se trataron de forma seudonimizada y se analizaron a través de pruebas de chi-cuadrado, U de Mann-Whitney y supervivencia libre de recaída (Kaplan-Meier).

Resultados: Se incluyeron 81 pacientes de 213 iniciales donde 21 presentaron un PET-TAC interim positivo y 60 un PET-TAC interim negativo. Los pacientes con PET-TAC interim positivo demostraron mayor porcentaje de recaída y menor supervivencia libre de progresión. En los dos grupos no se encontraron relaciones significativas entre las características al diagnóstico y recaída ni tampoco entre estado vital y recaída. Las recaídas ocurrieron en localizaciones nuevas que se trataron mayoritariamente con quimioinmunoterapia con diferencias en el tiempo hasta tratarse.

Conclusiones: El porcentaje de recaídas en pacientes con PET-TAC interim positivo fue mayor que en pacientes con PET-TAC negativo (71,4% vs 40,0%). Los pacientes con PET-TAC interim positivo presentaron una mediana de supervivencia menor (2 meses vs 29 meses). En la comparación de las curvas de supervivencia mediante el test de log-rank se demostraron diferencias significativas entre ambos grupos (p= 0.034) indicando que un PET-TAC interim positivo se asocia con una recaída más precoz.

Palabras claves

Linfoma folicular. Tomografía por Emisión de Positrones - Tomografía Axial Computarizada (PET-TAC). Recidiva. Supervivencia libre de progresión. Quimioinmunoterapia.

Abstract and key words

Introduction and background

Follicular lymphoma is a hematologic malignancy derived from B cells. There is controversy in the literature regarding the usefulness of a mid-treatment PET-CT scan (interim PET-CT). The **objective** of this study was to compare the 5-year relapse rate in patients who achieved remission from follicular lymphoma after first-line chemoimmunotherapy treatment, according to the results of the interim PET-CT.

Methodology

An observational, longitudinal, analytical, and retrospective study was designed, including patients treated with first-line chemoimmunotherapy at Hospital Universitario Quirónsalud Madrid between 2014 and 2024 who had an interim PET-CT performed and at least 5 years of follow-up. Data was pseudonymized and analyzed using chi-square tests, Mann–Whitney U tests, and relapse-free survival analysis (Kaplan–Meier).

Results

Eighty-one patients were included out of 213 initially identified; 21 had a positive interim PET-CT and 60 a negative PET-CT. Patients with a positive interim PET-CT showed a higher relapse rate and lower relapse-free survival. No significant associations were found between baseline clinical characteristics and relapse, and between vital status and relapse. Relapses mainly occurred in new locations and were predominantly treated with chemoimmunotherapy, with differences in time to treatment.

Conclusions

The relapse rate was higher in patients with a positive interim PET-CT compared to those with a negative result (71.4% vs 40.0%). Patients with a positive interim PET-CT had a shorter median survival (2 months vs 29 months). Log-rank test analysis showed significant differences between groups (p=0.034), indicating that a positive interim PET-CT is associated with earlier relapse.

Keywords

Follicular lymphoma. Positron Emission Tomography Computed Tomography (PET-CT). Recurrence. Progression-free survival. Combined modality therapy.

Introducción

El linfoma folicular es una entidad clínicopatológica constituida por tumores derivados del centro germinal de células B incluyendo centrocitos y centroblastos (1). La translocación característica t(14;18) (q32;q21) que produce el reordenamiento de IgH/bcl-2 está presente en el 85% de los pacientes (2).Este reordenamiento produce una sobreexpresión de BCL-2, proteína perteneciente a una familia proteica involucrada en el bloqueo de apoptosis. En su inmunofenotipo destacan marcadores B positivos como CD19, CD20, CD22 y CD79a y marcadores como BCL2, BCL6 y CD10, siendo negativos los marcadores CD5 y CD43 (3,4).

Es el segundo tipo de linfoma más frecuente en el mundo occidental y representa alrededor del 20% de los diagnósticos de linfoma no Hodgkin (LNH) (4). Es la forma indolente más frecuente de los LNH (1). Se produce con la misma frecuencia en todas las razas y localizaciones geográficas del mundo (1). En Europa tiene una incidencia estimada de 2,18 casos por 100,000 habitantes al año (5). La mediana edad al diagnóstico es de 60 años. En general tiene un pronóstico favorable que supera los 20 años (4). No obstante, la primera causa de mortalidad sigue siendo la transformación histológica con una mortalidad del 10% a los 10 años (2).

La mayoría de los pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico. Si hay sintomatología presente la mayoría debutan con una adenopatía periférica indolora en región cervical, axilar, inguinal o femoral. Es una adenopatía fluctuante que no llega a desaparecer del todo. Tan solo un 20% de pacientes presentará síntomas B (fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso). No hay características analíticas que se asocian de forma específica con el linfoma folicular y menos del 25% de pacientes presentan elevación de LDH o citopenias en sangre periférica. Es infrecuente que haya afectación de otros órganos o médula ósea en el momento del diagnóstico (1).

El diagnóstico de confirmación requiere una biopsia excisional de ganglio linfático o del tejido afectado (4). El estadiaje histológico del linfoma folicular depende del número de centroblastos observados por campo microscópico de alta potencia (objetivo x40). El grado 1 contiene entre 0 y 5 centroblastos y el grado dos entre 6 y 15. El grado 3 contiene más de 15 centroblastos. Se subdivide en 3A ante la presencia

de centrocitos y en 3B en casos de ausencia de centrocitos (6). Este estadiaje es importante ya que define el tratamiento.

Ante pacientes asintomáticos se recomienda la estrategia “watch and wait” (7). Los estadios I-II localizados no-bulky pueden ser tratados con radioterapia que tiene potencial curativo. En casos de alta carga tumoral o factores pronósticos adversos se recomienda terapia sistémica. En la mayoría de los casos de estadios III-IV no hay tratamiento curativo establecido y la terapia solo se debe comenzar ante la presencia de síntomas B, función hematopoyética deteriorada, enfermedad tipo bulky, compromiso de órganos vitales, derrame pleural o progresión rápida (8). Cuando se empieza tratamiento se prefieren tratamientos basados en la inmunoterapia destacando el papel clave de agentes anti-CD20 como Rituximab. Los tratamientos más usados son Bendamustina-Rituximab y R-CHOP (7).

El metabolismo de glucosa está aumentado en células cancerígenas y por lo tanto se pueden usar análogos radioactivos del mismo para imágenes PET. Estas imágenes se usan hoy en día para el estadiaje y manejo de linfomas no Hodgkin (9). El uso del PET permite un estadiaje más preciso en la evaluación inicial (9). Se ha demostrado en varios estudios que un PET al finalizar el tratamiento es predictivo de supervivencia libre de progresión (por sus siglas en inglés, PFS o progression free survival) y supervivencia general (por sus siglas en inglés, overall survival u OS). No obstante, hay conclusiones contradictorias acerca de la utilidad del PET-TAC interim.

Hay estudios que llegaron a la conclusión que los resultados del mid-treatment PET no se relacionaba con PFS (9,10). De forma contradictoria, otro estudio llegó a la conclusión de que PET interim valorados con la Deauville Scale (por sus siglas en inglés, DS) sí que era un predictor significativo de PFS ($p=0.003$). Demostraron además en el mismo estudio que ΔSUVmax era una predictor significativo de PFS. En ambos caso, el interim PET positivo era indicativo de una PFS menor (11). Otro estudio llegó a la conclusión que la utilización de la escala DS sí sirve como indicador de PFS mientras que las técnicas basadas en SUVmax no lo eran (12). También se ha llegado a concluir que la supervivencia a dos años en pacientes con un PET temprano (realizado después de dos ciclos) negativo era del 82% comparado con una supervivencia de 43% en pacientes con el PET temprano positivo. En este mismo estudio se demostró además que era predictivo de OS con diferencias

estadísticamente significativas entre pacientes negativos donde la OS era del 90% comparado con la supervivencia total del 61% de pacientes con el PET positivo p=0.006)(13). Finalmente, también se ha demostrado que el iPET era predictor significativo (p=< 0.001) ya que la PFS en pacientes con DS 1-2 era del 89%, DS 3 64% y DS 4-5 la PFS era del 35% (14). En junio de 2025 se publicó además del estudio FOLL12, que el iPET tenía un papel pronóstico sobre todo cuando se analiza el PFS a 5 años. Siendo del 81% (95% CI, 68-89), y 30% (95% CI, 1-72) para iPET-negativo vs iPET-positivo, respectivamente (HR, 6.68; 95% CI, 2.09-21.3; p= .001)(15). El primer metaanálisis de la evaluación de la Deauville Score usado en iPET-TAC en pronóstico del linfoma folicular publicado en 2024 tiene dos grandes conclusiones. Por una parte concluyen un pronóstico significativamente peor de la PFS en pacientes con PET interim positivo comparado con los PET interim negativo y por otra parte una disminución significativa de la OS (16).

Como explicado previamente, el linfoma folicular es el segundo tipo histológico más frecuente, siendo el primero el linfoma difuso de célula grande. En 2013 se realizó un estudio que demostró que, para el linfoma difuso de célula grande, cuando se consideraba ΔSUVmax >75 % como positivo y ΔSUVmax ≤75 % como negativo, la diferencia entre la supervivencia global a cinco años era estadísticamente significativa en los dos grupos (87,5 % para PET positivo y 60% en PET negativo). Se confirmó por lo tanto que el interim PET tiene un valor predictivo para este tipo de linfoma. Sabiendo esto del tipo más frecuente, resulta interesante entonces investigar si se llegan a los mismos resultados en el segundo tipo histológico más frecuente (17).

Al ser una enfermedad no curativa donde recae aproximadamente el 20% de los pacientes dentro de los primeros 24 meses tras finalizar el tratamiento resulta interesante analizar las características clínicas de estos pacientes para identificar los factores que podrían indicar mala evolución de forma precoz (18). Existe además literatura contradictoria lo cual produce interés por el estudio en otra población. Además, aunque es importante, este estudio no se enfoca en conocer el tiempo de supervivencia sino en conocer el porcentaje de pacientes que sufren o no una recaída en función de los resultados del PET-TAC interim y secundariamente en conocer su relación con otros factores. Por ello, este TFG centró su objetivo principal en comparar el porcentaje de pacientes que sufren una recaída durante los primeros 5 años. Se espera que los resultados encontrados quizás puedan ayudar a ampliar información

en futuros estudios de validez diagnóstica del PET-TAC interim como indicador pronóstico en pacientes diagnosticados de linfoma folicular.

Este TFG se alinea con el objetivo 3 de salud y bienestar de los objetivos de desarrollo sostenible de las Naciones Unidas(19).

Hipótesis y objetivos

Hipótesis:

El porcentaje de recaída a los 5 años, en pacientes que han superado un linfoma folicular, tras recibir quimioinmunoterapia de primera línea, es mayor en pacientes con PET-TAC interim positivo (63% (11)) que en aquellos con un PET TAC interim negativo (29%, (11))*.

- El PET-TAC interim se consideró positivo cuando el Δ SUVmax <75% o puntuación ≥ 4 en la Deauville Scale(11)
- El PET-TAC interim se consideró negativo cuando el ΔSUVmax >75% o puntuación ≤ 3 en la Deauville Scale(11)

*Adaptado del protocolo original (se ha modificado redacción, pero no contenido).

Objetivos:

Objetivo principal:

Comparar el porcentaje de recaída a los 5 años, en pacientes que han superado un linfoma folicular, tratados con quimioinmunoterapia de primera línea según el resultado del PET-TAC interim.

*Adaptado del protocolo original (se ha modificado redacción, pero no contenido).

Objetivos secundarios:

- Describir las características sociodemográficas (edad y sexo) y clínicas
- Comparar dentro de cada grupo (PET-TAC interim positivos e interim negativos) presentar o no recidiva y:
    - Características al diagnóstico
        - FLIPI al diagnóstico
        - LDH al diagnóstico
        - Beta-2 microglobulina al diagnóstico

        - Estadios de enfermedad, Ann-Arbor al diagnóstico
        - Áreas nodales afectadas al diagnóstico
        - Infiltración de la médula ósea al diagnóstico
    - De la recaída
        - Forma de recaída
        - Tratamiento de la recaída
        - Tiempo hasta tratarse
        - SUVmax de la recaída
    - Estado vital
- Hacer dentro de cada grupo, un análisis de supervivencia libre de recaída para estudiar la recaída en función del tiempo a lo largo de 5 años/300 meses de seguimiento (Calcular la mediana de meses en que el 50% de los pacientes ha recaído y el 50% no)
    - Evento: Recaída sí/no
    - Tiempo: 5 años posteriores a terminar tratamiento y conseguir remisión completa

Metodología

Diseño

Observacional, longitudinal, analítico, retrospectivo

Ámbito y población de estudio

Pacientes diagnosticados de linfoma folicular tratados con quimioinmunoterapia de primera línea en el Hospital Universitario Quirónsalud Madrid entre 2014 y 2024 con disponibilidad de PET-TAC interim y seguimiento mínimo de 5 años.

Criterios de inclusión

- >18 años
- Diagnosticados de linfoma folicular que han sido tratados con quimioinmunoterapia de primera línea
- PET-TAC interim hecho e informado por los radiólogos con disponibilidad de evaluación metabólica mediante escala Deauville y/o ΔSUVmax en el PET-TAC interim

- Pacientes tratados por el equipo de la Dra. Martínez Chamorro en el Hospital Universitario Quirónsalud Madrid
- Entre 2014-2024 con un seguimiento de al menos 5 años

Criterios de exclusión

- Presencia de otra neoplasia activa concomitante distinta al linfoma folicular en el momento del diagnóstico o durante el seguimiento inicial que pudiera interferir con la evaluación de recaída del linfoma folicular

Cálculo de tamaño muestral

No se encontraron estudios que midieron exactamente lo que se pretende medir en este, pero sí similares. En el estudio titulado “Interim Positron Emission Tomography During Frontline Chemoimmunotherapy for Follicular Lymphoma” se encontró que paciente con un ΔSUVmax <75% tenían una supervivencia libre de progresión a los 5 años del 37% comparado con una supervivencia sin progresión del 71% en pacientes con una ΔSUVmax >75% (11). Se asumió por lo tanto que en los pacientes con un ΔSUVmax <75% el 63% sí ha recaído mientras que en el otro grupo se produjeron cambios en el 29%.

Se calculó empleando la fórmula de estimación de dos proporciones con la calculadora GRANMO (versión 8.0). El tamaño muestral estimado fue de **36 pacientes por grupo**, considerando una diferencia esperada en la proporción de recaídas del **63% en el grupo con iPET-TAC positivo** frente al **29% en el grupo con iPET-TAC negativo**, con un nivel de confianza del 95%, un error alfa del 5% y una potencia estadística del 80%. Finalmente se pudieron incluir 81 pacientes, 21 en el grupo de PET-TAC interim positivo y 60 en el grupo de PET-TAC interim negativo.

Procedimientos y recogida de datos

La fuente de los datos de este estudio fue Casiopea del Hospital Quirónsalud y se hizo una revisión de las historias clínicas. Los datos fueron recogidos por el estudiante estando en todo momento supervisado por el tutor. La recogida se realizó a partir de las historias clínicas de los pacientes y fueron tratados de forma seudonimizada. Para ello, se crearon dos bases de datos que únicamente compartían un código de asignación para cada paciente. Una base contenía dicho código y los datos identificativos, y solo el tutor clínico pudo custodiarla y acceder a la misma. La otra base de datos únicamente contenía, el código de asignación y los datos clínicos

necesarios para la investigación. Esta última fue la empleada por el estudiante para el TFG. El uso de datos se realizó conforme a la legislación de la Unión Europea sobre datos personales (ver apartado de aspectos éticos y legales). Las bases de datos fueron sometidas a los controles de los sistemas del Hospital Universitario Quirónsalud y no se incluyeron en dispositivos móviles externos. La evaluación del PET-TAC interim se realizó según los criterios de interpretación metabólica recogidos en los informes clínicos originales y clasificados posteriormente según la escala Deauville y/o la variación del ΔSUVmax.

Variables

Las dos variables principales fueron 1. Recaída de la enfermedad, definida como reaparición de enfermedad confirmada clínicamente, radiológicamente o histológicamente tras respuesta al tratamiento de primera línea, que fue una variable de resultado cualitativa dicotómica (sí/no) y 2. PET-TAC interim que fue un a variable de agrupación también cualitativa dicotómica (positivo/negativo). El PET-TAC interim se consideró positivo cuando presentó una puntuación ≥ 4 en la Deauville Scale y/o una reducción del ΔSUVmax <75% (11). Se consideró negativo cuando la puntuación fue ≤ 3 en la Deauville Scale y/o la reducción del ΔSUVmax >75%(11).

Las variables secundarias sociodemográficas incluyeron edad y sexo. La edad se registró como años cumplidos en el momento del diagnóstico al ser una variable cuantitativa discreta. El sexo del paciente se registró como hombre/mujer siendo una variable cualitativa nominal.

Las variables secundarias están descritas en la tabla de variables en el anexo 1. Se incluyeron estadio del linfoma, áreas nodales afectadas al diagnóstico, infiltración de la médula ósea al diagnóstico, FLIPI al diagnóstico, LDH al diagnóstico, beta-2 microglobulina al diagnóstico, forma de recaída, tratamiento de la recaída, tiempo hasta tratarse, SUVmax de la recaída y estado vital. El estadio del linfoma se consideró una variable cualitativa. Es la estadificación de Ann Arbor siendo posibles los resultados I, II, III, IV con A, B donde I corresponde a afectación de una única región ganglionar, II corresponde a afectación de 2 o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma, III corresponde a afectación ganglionar a ambos lados del diafragma, IV es afectación extra-ganglionar y A y B denotan la ausencia/presencia de síntomas B respectivamente. El número de áreas nodales afectadas al diagnóstico

se valoró como una variable cuantitativa discreta. La infiltración de la médula ósea se interpretó como variable cualitativa dicotómica con valores sí o no. La variable LDH al diagnóstico se consideró cualitativa dicotómico pudiendo ser normal (<250 U/L) o elevado (>250 U/L). La beta-2-microglobulina al diagnóstico también se consideró como cualitativa dicotómica siendo normal (<3 mg/L) o elevada (>3 mg/L). FLIPI al diagnóstico fue una cuantitativa ordinal con unidades de 0-5 basados en el número de factores de riesgo presentes. La variable forma de recaída se consideró cualitativa nominal siendo las categorías: recaída en localización original, en localizaciones nuevas o transformación a alto grado. El tratamiento tras recaída se registró como una variable cualitativa nominal siendo posible quimioinmunoterapia, solo inmunoterapia, radioterapia, ensayo clínico y quimioinmunoterapia asociado a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE). El tiempo hasta tratarse fueron los meses cumplidos entre el diagnóstico y el comienzo del tratamiento y por lo tanto se consideró una variable cuantitativa discreta. El SUVmax de la recaída se interpretó como una variable cuantitativa continua. El estado vital se valoró como una variable cualitativa dicotómica siendo las categorías posibles vivo/muerto.

Análisis estadístico

Para el análisis de datos se realizaron tres tipos de análisis.

Análisis descriptivo:

Las variables cualitativas como, recaída y sexo, estadio de linfoma al diagnóstico, LDH al diagnóstico, beta-2-microglobulina al diagnóstico, forma de recaída y tratamiento tras recaída, infiltración de la MO al diagnóstico y el estado vital se describieron a través de frecuencias absolutas y relativas. Se calculó el intervalo de confianza del 95% para el objetivo principal. Mientras que para las variables cuantitativas como por ejemplo la edad, número de áreas nodales afectadas al diagnóstico y SUVmax de la recaída dentro del grupo de los pacientes con PET-TAC interim positivo y negativo, se reportaron medidas de tendencia central y dispersión como mediana y rango intercuartílico por la distribución no normal que presentaron. Como prueba de normalidad se utilizó Shapiro-Wilk o Klomogorov-Smirnov.

Análisis bivariado:

Se utilizó la prueba de Chi Cuadrado para el análisis de la relación entre dos variables cualitativas como presentar o no recidiva y PET-TAC interim positivo o negativo o las variables tales como estadio de linfoma, FLIPI, LDH al diagnóstico, beta-2 microglobulina al diagnóstico, infiltración de la médula ósea y estado vital.

Para comparar las variables cuantitativas como por ejemplo tiempo hasta tratarse, áreas nodales afectadas al diagnóstico y valor de SUVmax de la recaída en pacientes con PET-TAC interim positivo o negativo se utilizó la prueba U de Mann-Whitney por la no normalidad de la distribución de la variable cuantitativa.

Análisis de supervivencia:

Se realizó un análisis de supervivencia libre de recaída (RFS) mediante curvas de Kaplan-Meier comparando ambos grupos según el resultado del PET-TAC interim.

Se asumió un valor p menor a 0,05 como estadísticamente significativo para todas las comparaciones o relaciones.

El análisis se realizó con el software de Jamovi v 2.6.2

Aspectos éticos y legales

El proyecto no comenzó hasta tener la aprobación del Comité Ético de Investigación de la Fundación Jiménez Díaz (CEIm Fundación Jiménez Díaz) a quién se solicitó la exención de pedir el consentimiento informado por ser un estudio observacional, retrospectivo y tener riesgo nulo para los sujetos (Ver resolución positiva en anexo 2. Código del informe: TFG076-25_HUQM).

Se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

Se llevó a cabo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley

41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

En el anexo 3 se encuentra la declaración sobre el uso de ChatGP y herramientas de IA.

Resultados

Diagrama de población de estudio

Se identificaron 213 pacientes potencialmente elegibles para su inclusión en el estudio. Tras la aplicación de los criterios, se excluyeron 132 por los siguientes motivos: excluidos por falta de realización de PET-TAC interim (n=101), por límite de fechas (n=28), y por presentar otra patología tumoral (n=3). Finalmente, se incluyeron 81 pacientes en este estudio. De ellos, 21 presentaron un PET-TAC interim positivo y 60 un PET-TAC interim negativo (Figura 1).

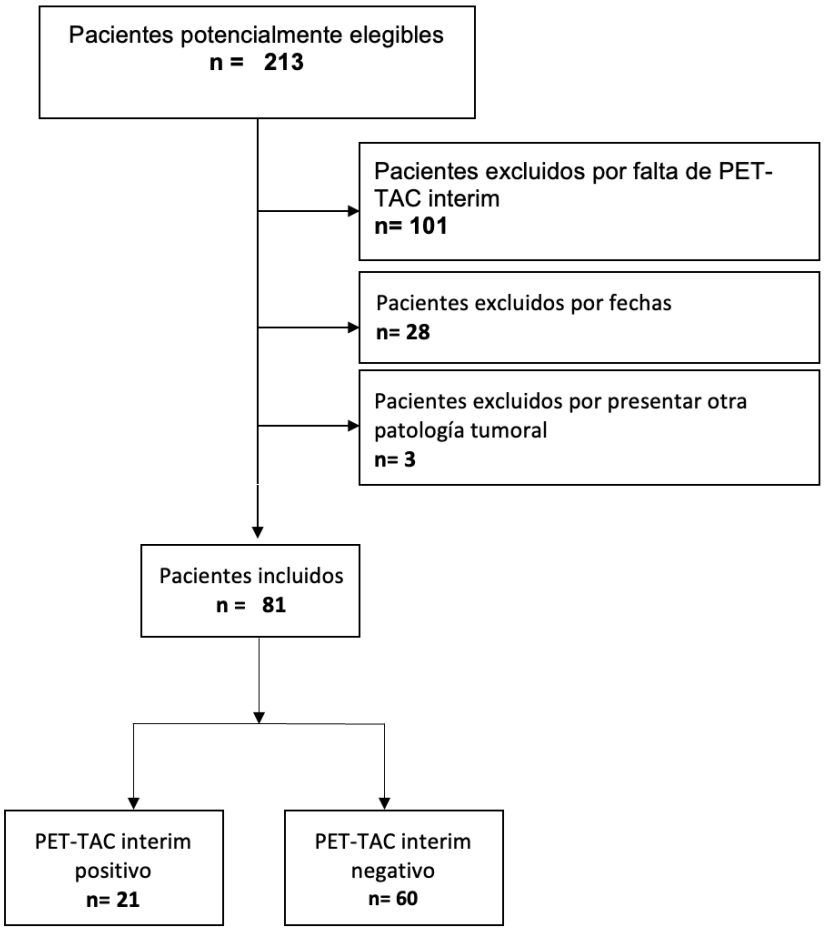


Figura 1: Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes del estudio.

Descripción de la muestra de estudio

Los 81 pacientes incluidos en este estudio se dividieron en dos grupos. De los 21 pacientes con un PET-TAC interim positivo el 42,9% eran mujeres con una mediana [RIC] de 56,3 [22,8] años. De los 60 pacientes con un PET-TAC interim negativo el 56,7% eran mujeres con una mediana [RIC] de 59,5 [14,0] años.

El estadio del linfoma más frecuente al diagnóstico en ambos grupos fue el IV-A, presente en 14 (66,7%) de los pacientes con PET-TAC interim positivo y 29 (48,3%) de los pacientes con PET-TAC interim negativo (p=0.800). En ambos grupos la puntuación de la escala FLIPI más frecuente al diagnóstico fue una puntuación de 3 estando presente en 9 (45,0%) de los pacientes con iPET-TAC positivo y 23 (47,9%) de los pacientes con PET-TAC interim negativo (p=0.246). Los niveles de LDH estaban elevados en ambos grupos con más frecuencia que niveles normales, estando elevados en 11 (91,7%) de los pacientes con iPET-TAC positivo y en 17 (73,9%) de los pacientes con iPET-TAC negativo (p=0.213). La médula ósea estaba infiltrada en 11 (91,7%) de los pacientes con iPET-TAC positivo y en 17 (73,9%) de los pacientes con iPET-TAC negativo (p=0.418).

La tabla 1 recoge además el resto de las características sociodemográficas y clínicas de los dos grupos de pacientes estudiados.

Tabla 1: Descripción y comparación de las características sociodemográficas y clínicas de la población

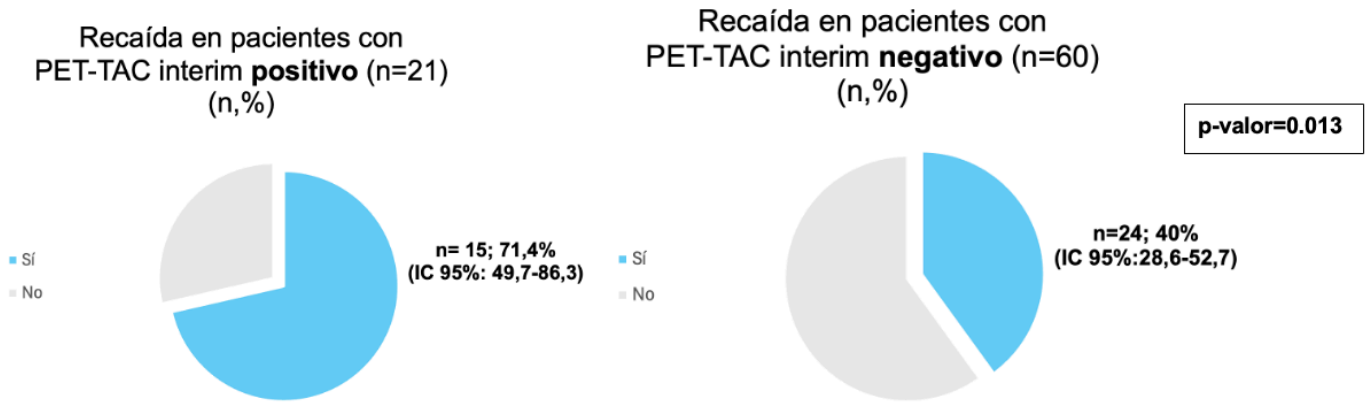
Variable	PET-TAC interim positivo n=21	PET-TAC interim negativo n=60	p-valor
Sexo n (%)			
Femenino	9 (42,9%)	34 (56,7%)	0.275*
Masculino	12 (57,1%)	26 (43,3%)	
Edad Mediana [RIC]	56.3 [22,8]	59.5 [14,0]	p.537†
Estadio del linfoma al diagnóstico n (%)			
I-A	0 (0,0%)	1(1,7%)	0.800*
II-A	2 (9,5%)	5(8,3)	
III	0 (0,0%)	1(1,7%)	
III-A	4 (19,0%)	17 (28,3%)	
III-B	0 (0,0%)	1(1,7%)	
IV-A	14 (66,7%)	29 (48,3%)	
IV-B	1 (4,8%)	6 (10,0%)	
FLIPI al diagnóstico n (%)			
0	0 (0,0%)	3 (6,3%)	0.246*
1	1 (5,0%)	4 (8,3%)	
2	5 (25,0%)	15 (31,3%)	
3	9 (45,0%)	23 (47,9%)	
4	4 (20,0%)	3 (6,3%)	
5	1 (5,0%)	0 (0,0%)	
LDH al diagnóstico n (%)			
Elevado	11 (91,7%)	17 (73,9%)	0.213*
Normal	1 (8,3%)	6 (26,1%)	
Infiltración de la médula ósea al diagnóstico n (%)			
Sí	13 (65,0%)	30 (54,5%)	0.418*
Áreas nodales afectadas al diagnóstico Mediana [RIC]	8 [5]	7 [4]	0.982†

*p-valor con test de chi-cuadrado, † p-valor con test de U de Mann-Whitney

Recaída en pacientes con PET-TAC interim positivo frente aquellos con PET-TAC interim negativo

De los de 81 pacientes incluidos en este estudio 21 presentaron un PET-TAC interim positivo y 60 presentaron un PET-TAC interim negativo. Existieron diferencias

significativas entre pacientes con PET-TAC interim positivo y negativo, siendo mayor el porcentaje de recaída en pacientes con PET-TAC interim positivo que negativo (71,4% (IC 95%: 49,7-86,3) vs 40,0% (IC 95%: 28,6-52,7)). El p-valor de esta prueba de chi-cuadrado fue de 0,013 lo que permite concluir una asociación significativa entre las dos variables sin poder decir la magnitud o dirección. Los resultados se demuestran en la figura 2.



p-valor con test de Chi-cuadrado

Figura 2: Recaída en pacientes con PET-TAC interim positivo (Figura 2A) frente aquellos con un PET-TAC interim negativo (Figura 2B) p-valor con test de chi-cuadrado

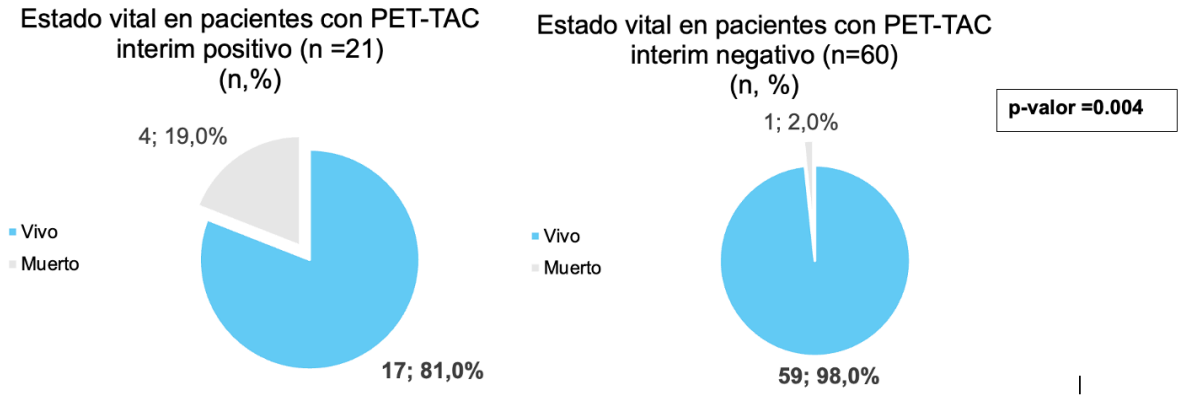
Se compararon además las características de la recaída en los dos grupos. En ambos grupos la forma de recaída más frecuente era en una localización nueva, estando presente en 8 (53,3%) de los 15 pacientes con PET-TAC interim positivo y en 20 (83,3%) de los 24 pacientes con PET-TAC interim negativo (p =0.058). Al igual, el tratamiento de la recaída más frecuentemente empleado fue la quimioinmunoterapia, que se usó en 12 (80,0%) de los pacientes con resultados positivos y en 14 (60,9%) de los pacientes con la prueba negativa (p = 0.428). El SUVmax de la recaída en los pacientes con iPET-TAC positivo presentaba una mediana [RIC] de 8.50 [5.90] mientras que en los pacientes con iPET-TAC negativo fue de 6.80 [3.00] (p = 0.635). Los pacientes con PET-TAC interim positivo fueron tratados de forma inmediata tras el diagnóstico con una mediana [RIC] de 0 [1.00] meses. Los pacientes que presentaron un PET-TAC interim negativo se trataron con una mediana [RIC] de 1.00 [2.00] mes (p=0.021). Los resultados se recogen en la tabla 2.

Tabla 2: Características de la recaída en pacientes con PET-TAC interim positivo y negativo

Variable	PET-TAC interim positivo n=15	PET-TAC interim negativo n=24	p-valor
Forma de recaída n (%)			
Localización original	6 (40,0%)	2 (8,3%)	0.058*
Localizción nueva	8 (53,3%)	20 (83,3)	
Transformación	1 (6,7%)	2 (8,3%)	
Tratamiento de la recaída n (%)			
Quimioinmunoterapia	12 (80,0%)	14 (60,9%)	0.428*
Inmunoterapia	2 (13,3%)	3 (13,0%)	
Ensayo clínico	0 (0,0%)	3 (13,0%)	
Radioterapia	1 (6,7%)	1 (4,3%)	
Quimioinmunoterapia y TASPE	0 (0,0%)	2 (8,7%)	
Tiempo hasta tratarse recaída Mediana [RIC]	0.00 [1.00]	1.00 [2.00]	0.021†
SUVmax de la recaída Mediana [RIC]	8.50 [5.90]	6.80 [3.00]	0.635†

*p-valor con test de chi-cuadrado, † p-valor con test de U de Mann-Whitney

Finalmente resultó ser significativo la comparación del estado vital en los dos grupos donde destacó que el 81,0% los pacientes con PET-TAC interim positivo seguían vivos comparado con el 98,3% de los pacientes con PET-TAC interim negativo (p=0.004) (Figura 3).



p-valor con test de chi-cuadrado

Figura 3: Estado vital en pacientes con PET-TAC interim positivo (Figura 3A) y PET-TAC interim negativo (Figura 3B) p-valor con test de chi-cuadrado

Características clínicas al diagnóstico en pacientes con PET-TAC interim positivo con y sin recaída

En el momento del diagnóstico los pacientes con iPET-TAC positivo que recayeron presentaron valores de FLIPI más elevados que los que no recayeron. En el grupo de recaída 7 pacientes (50,0%) tenían una puntuación de 3, 3 pacientes (21,4%) una puntuación de 4 y 1 paciente (7,1%) una puntuación de 5 mientras que entre los pacientes sin recaída solo hubo 2 pacientes (33,3%) con una puntuación de 3, 1 paciente con una puntuación de 4 (16,7%) y ningún paciente con una puntuación de 5. En ambos grupos el estadio más frecuente al diagnóstico fue el estadio IV-A representando en ambos casos el 66,7% de la muestra, equivalente a 10 pacientes con recaída y 4 sin recaída. No hubo relación significativa entre recaída y el número de áreas nodales afectadas (p=0.393) o presencia de infiltración de la médula ósea (p=0.787) en el momento del diagnóstico. Los resultados se recogen en la tabla 3.

Tabla 3: Características al diagnóstico de los pacientes con PET-TAC interim positivo con y sin recaída

Variable	Recaída Sí n = 15	Recaída No n= 6	p-valor
FLIPI al diagnóstico n (%)			
0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NaN*
1	0 (0,0%)	1 (16,7%)	
2	3 (21,4%)	2 (33,3%)	
3	7 (50,0%)	2 (33,3%)	
4	3 (21,4%)	1 (16,7%)	
5	1 (7,1%)	0 (0,0%)	
LDH al diagnóstico n (%)			
Elevado	11 (91,7%)	0 (0,0%)	NaN*
Normal	1 (8,3%)	0 (0,0%)	
Estadios de enfermedad al diagnóstico n (%)			
I-A	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NaN*
II-A	2 (13,3%)	0 (0,0%)	
III	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
III-A	2 (13,3%)	2 (33,3%)	
III-B	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
IV-A	10 (66,7%)	4 (66,7%)	
IV-B	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
Áreas nodales afectadas al diagnóstico Mediana [RIC]	8.00 [5.50]	5.50 [2.50]	0.393†
Infiltración de la médula ósea n (%)			
Sí	10 (66,7%)	3 (60,0%)	0.787*
No	5 (33,3%)	2 (40,0%)	

*p-valor con test de Chi-cuadrado, †p-valor con test de U de Mann-Whitney

Características de la recaída en los pacientes con PET-TAC interim positivo

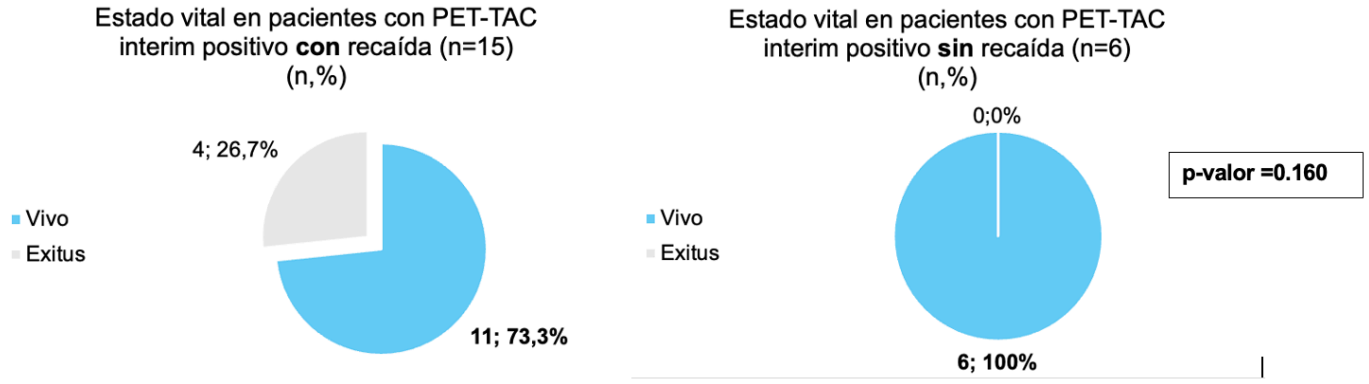
De los 15 pacientes que presentaron un PET-TAC interim positivo y recaída la mayoría (53,3%) presentaron la recaída en una localización nueva. El tratamiento más frecuentemente empleado fue la quimioinmunoterapia (80,0%). Se trataron de forma inmediata tras el diagnóstico y el mediano [RIC] SUVmax de la recaída fue de 8.50 [5.90]. El resto de los resultados se presentan en la tabla 4.

Tabla 4: Características de la recaída de los pacientes con PET-TAC interim positivo

Variable	PET-TAC interim positivo n=15
Forma de la recaída n (%)	
Localización original	6 (40,0%)
Localización nueva	8 (53,3%)
Transformación	1 (6,7%)
Tratamiento de la recaída n (%)	
Quimioinmunoterapia	12 (80,0%)
Inmunoterapia	2 (13,3%)
Ensayo clínico	0 (0,0%)
Radioterapia	1 (6,7%)
Quimioinmunoterapia y TASPE	0 (0,0%)
Tiempo hasta tratarse Mediana [RIC]	0 [1.00]
SUVmax de la recaída Mediana [RIC]	8.50 [5.90]

Estado vital en pacientes con PET-TAC interim positivo con y sin recaída

De los 15 pacientes con PET-TAC interim positivo y recaída 11 (73,3%) seguían vivos. De los 6 sin recaída, todos (100,0%) seguían vivos (Figura 4). No obstante, la relación no resultó ser estadísticamente significativa (p=0.160).



p-valor con test Chi-cuadrado

Figura 4: Estado vital en pacientes con PET-TAC interim positivo con (Figura 3A) y sin recaída (Figura 3B) p-valor con test de chi-cuadrado

Características clínicas al diagnóstico en pacientes con PET-TAC interim negativo con y sin recaída

De los 60 pacientes estudiados que presentaron un PET-TAC interim negativo en ambos grupos (recaída sí y recaída no) el FLIPI más frecuente al diagnóstico fue un valor de 3 (44,4% y 50,0%). 83,3% de los pacientes con recaída presentaron en el momento del diagnóstico un LDH elevado a diferencia de los pacientes sin recaída donde fue solo el 40,0%. En ambos grupos, el estadio de Ann Arbor más frecuente fue el estadio IV-A (58,3% y 41,7% respectivamente). Los pacientes que recayeron presentaron una mediana [RIC] de 6.00 [4.00] áreas nodales afectadas al diagnóstico en comparación con 7,50 [3.50] en el grupo que no recayó. En los pacientes que sí presentaron recaída el 69,9% tenía infiltración de la médula ósea en el momento del diagnóstico mientras que en el grupo sin recaída solo el 43,8% lo tenían. Ninguna de las asociaciones presentó relevancia estadísticamente significativa. Los resultados se recogen en la tabla 5.

Tabla 5: Características clínicas al diagnóstico de pacientes con PET-TAC interim negativo con y sin recaída

Variable	Recaída sí n=24	Recaída no n=36	p-valor
FLIPI al diagnóstico n (%)			
0	0 (0,0%)	3 (10,0%)	NaN*
1	3 (16,7%)	1 (3,3%)	
2	5 (27,8%)	10 (33,3%)	
3	8 (44,4%)	15 (50,0%)	
4	2 (11,1%)	1 (3,3%)	
5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
LDH al diagnóstico n (%)			
Elevado	15 (83,3%)	2 (40,0%)	0.051*
Normal	3 (16,7%)	3 (60,0%)	
Estadio del linfoma al diagnóstico n (%)			
I-A	0 (0,0%)	1 (2,8%)	0.694*
II-A	2 (8,3%)	3 (8,3%)	
III	0 (0,0%)	1 (2,8%)	
III-A	5 (20,8%)	12 (33,3%)	
III-B	0 (0,0%)	1 (2,8%)	
IV-A	14 (58,3%)	15 (41,7%)	
IV-B	3 (12,5%)	3 (8,3%)	
Áreas nodales afectadas al diagnóstico Mediana [RIC]	6.00 [4.00]	7.50 [3.50]	0.659†
Infiltración de la médula ósea n (%)			
Sí	16 (69,6%)	14 (43,8%)	0.058*
No	7 (30,4%)	18 (56,3%)	

*p-valor con test de Chi-cuadrado,†p-valor con test de U de Mann-Whitney

Características de la recaída de pacientes con PET-TAC interim negativo

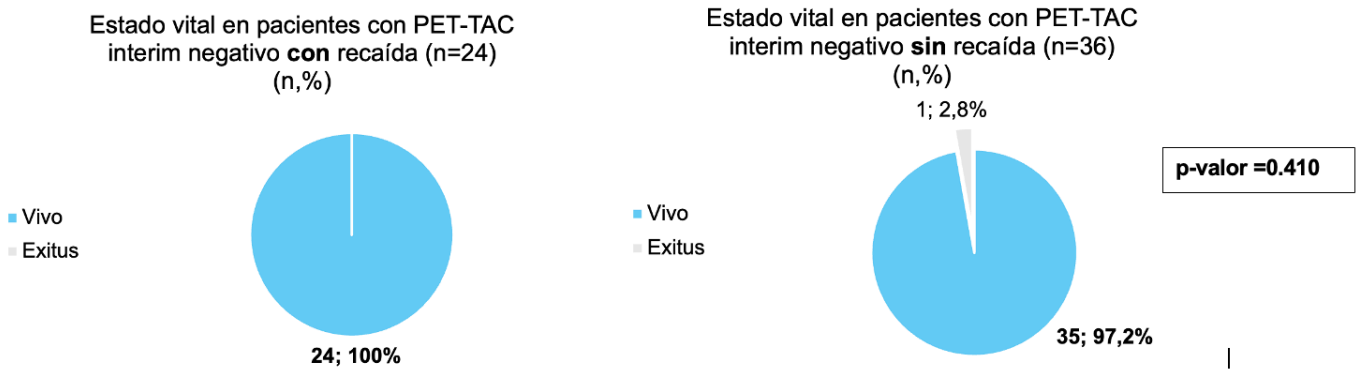
La mayoría de los pacientes recayeron en una localización nueva (83,3%). La quimioinmunoterapia fue el tratamiento más frecuente (60,9%). Fueron tratados de forma precoz con una mediana [RIC] de 1 mes [2 meses]. La mediana [RIC] del SUVmax de la recaída fue de 6,80 [3.00]. Se resumen las demás características en la tabla 6.

Tabla 6: Características de la recaída en pacientes con PET-TAC interim negativo

Variable	PET-TAC interim negativo n=24
Forma de la recaída n (%)	
Localización original	2 (8,3%)
Localización nueva	20 (83,3%)
Transformación	2 (8,3%)
Tratamiento de la recaída n (%)	
Quimioinmunoterapia	14 (60,9%)
Inmunoterapia	3 (13,0%)
Ensayo clínico	3 (13,0%)
Radioterapia	1 (4,3%)
Quimioinmunoterapia y TASPE	2 (8,7%)
Tiempo hasta tratarse Mediana [RIC]	1 [2]
SUVmax de la recaída Mediana [RIC]	6.80 [3.00]

Estado vital en pacientes con PET-TAC interim negativo con y sin recaída

No hubo relación significativa entre el estado vital y presentar o no recaída en los pacientes con PET-TAC interim negativo (p= 0.410) (Figura 5).



p-valor con test de chi-cuadrado

Figura 5: Estado vital en pacientes con PET-TAC interim negativo con recaída (Figura 4A) y sin recaída (Figura 4B) p-valor con test de chi-cuadrado

Supervivencia libre de recaída a 5 años

Se hizo un análisis de supervivencia libre de recaída (RFS) con los siguientes resultados.

En el grupo de PET-TAC interim positivo la mediana de supervivencia libre de recaída fue de 2 (IC 95%: 1-52) meses mientras que en el grupo de pacientes con PET-TAC interim negativo fue de 29 (IC 95%: 20-68) meses. Se exponen los resultados en la Tabla 7.

Tabla 7: Mediana de supervivencia

PET-TAC	n	Eventos (recaída)	Mediana (meses)	Intervalo de confianza 95%
Positivo	15	15	2.00	1.00-52.0
Negativo	26	24	29.00	20.0-68.0

Resultados obtenidos a partir del método Kaplan-Meier.

Recaída a 1,3,5 años

Cuando el PET-TAC interim fue positivo, a los 12 meses el 40,00% (IC 95%: 21,5-73,34) de los pacientes no habían recaído, a los 36 meses el 26,67% (IC 95%: 11,5-61,72) seguían sin recaer y a los 60 meses el 13,33% (IC 95%: 3,7-48,45) seguía libre de recaída (Tabla 8 y figura 6).

Cuando el PET-TAC interim fue negativo a los 12 meses el 76,92% (IC 95%: 62,3-94,95) seguía libre de recaída, a los 36 meses el 38.46% (IC 95%: 23,7-62,5) de los pacientes seguían libre de recaída y a los 60 meses 26,92% (IC 95%: 14,3-50,72) de los pacientes no habían recaída (Tabla 8 y figura 6).

Tabla 8: Supervivencia a 12, 36 y 60 meses

PET-TAC	Tiempo (meses)	Eventos (recaída)	Supervivencia (%)	Intervalo de confianza 95%
Positivo	12	9	40.0%	21,5-74,3
Positivo	36	2	26.7%	11,5-61,7
Positivo	60	2	13.3%	3,7-48,4
Negativo	12	6	76.9%	62,3-94,9
Negativo	36	10	38.5%	23,7-62,5
Negativo	60	3	26.9%	14,3-50,7

Resultados obtenidos a partir del método Kaplan-Meier

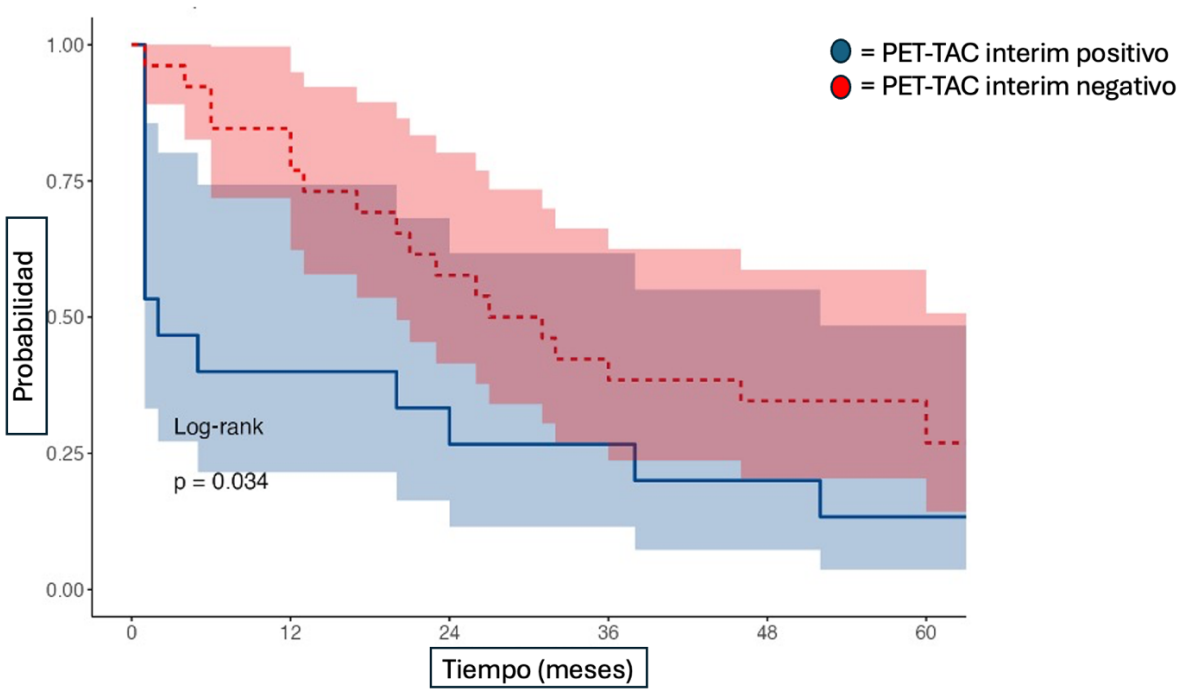


Figura 6: Curva de supervivencia libre de recaída por método Kaplan-Meier según resultado del PET-TAC interim

Discusión

Resultados

Características sociodemográficas y clínicas de la población

Se incluyeron en total 81 pacientes donde 43 fueron mujeres y 38 fueron varones. La mediana [RIC] de edad se situaba en 56.3 [22.8] años en pacientes con

PET-TAC interim positivo y 59.5 [14.0] en pacientes con un PET-TAC interim negativo. Estos datos son consistentes con la literatura ya que la mediana de edad se suele situar alrededor de los 60 años (20). La infiltración de la médula ósea estaba presente en la mayoría de los pacientes en ambos grupos (65,0% en iPET-TAC positivo y 73,9% en iPET-TAC negativo) que también se alinea con la literatura donde se cita que en el 50-60% de los pacientes hay infiltración de médula ósea por el linfoma (20). Según la literatura en el momento del diagnóstico aproximadamente dos tercios de los pacientes presentan estadios avanzados III y IV, lo que también se vio reflejado en esta población(21). Es interesante tener en cuenta también que en ambos grupos (PET-TAC interim positivo y negativo) el estadio IV-A era el más frecuente (66,7% y 48,3% respectivamente), indicando una población con estadios avanzados de enfermedad. La congruencia de las características de los pacientes de este estudio con los de la literatura implica que la población de estudio reflejó la población típica de pacientes con linfoma folicular. A diferencia de la literatura, donde la tasa de recaída se sitúa alrededor del 20% (22), en la población de estudio recidivaron 39 de los 81 pacientes que es igual a 48,1%.

Recaída en pacientes con PET-TAC interim positivo frente aquellos con PET-TAC interim negativo

Se hipotetizó en este estudio que el porcentaje de recaída a los 5 años, en pacientes que han superado un linfoma folicular, tras recibir quimioinmunoterapia de primera línea, es mayor en pacientes con PET-TAC interim positivo que aquellos con un PET-TAC interim negativo. Se concluyó la existencia de diferencias significativas siendo mayor el porcentaje de recaídas en pacientes con PET-TAC interim positivo que negativo (71,4% vs 40,0%) ($p = 0,013$). Se pudo confirmar la hipótesis. Los resultados de este estudio sirven por lo tanto para ampliar la base de conocimiento acerca del uso del PET-TAC como indicador temprano de recaída ya que siguen habiendo inconsistencias en la literatura actual (9,11). Los resultados están en línea con varios estudios y con conclusiones de los últimos años (11,15,16,23).

Las únicas relaciones estadísticamente significativas que se encontraron con el resultado del PET-TAC interim fue con el tiempo hasta tratarse la recaída y el estado vital. Se observó una asociación entre el resultado del PET-TAC interim y el estado vital al final del seguimiento ya que de los pacientes con PET-TAC interim positivo el 81,0% estaba vivo en comparación con el 98,8% de los pacientes con un PET-TAC

interim negativo (p=0.004). No obstante, este resultado debe interpretarse con cautela debido al bajo número de eventos. Podría llegar a tener trascendencia en la clínica para utilizar el PET-TAC interim como un marcador de pacientes con mal pronóstico.

Características clínicas al diagnóstico y estado vital en pacientes con PET-TAC interim positivo con y sin recaída. Características de la recaída.

Dentro de los pacientes que presentaron un PET-TAC interim positivo, ninguna de las características al diagnóstico se relacionó de forma significativa con presentar o no recaída. Esto resultó llamativo ya que una de las variables que se analizó fue el FLIPI al diagnóstico que se creó como herramienta para predecir riesgo, supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes con linfoma folicular (24,25). Estos hallazgos no significativos se oponen también a la literatura ya que se ha encontrado relación entre edad, ECOG, sitios nodales afectados y estadio de enfermedad con peor supervivencia global (26) y por otra parte el sexo masculino, >4 áreas nodales afectadas, LDH elevado, hemoglobina baja y niveles elevados de beta 2 microglobulina se han asociado a mayor riesgo de progresión de la enfermedad (27). En este grupo de pacientes con PET-TAC interim positivo la mayoría de las recaídas (53,3%) ocurrieron en localizaciones nuevas. Estos pacientes fueron tratados casi inmediatamente después del diagnóstico lo que refleja una actitud agresiva en el manejo de la recaída. Dentro de este grupo de pacientes no hubo relación significativa con el estado vital del paciente y la recaída o no.

Características clínicas al diagnóstico y estado vital en pacientes con PET-TAC interim negativo con y sin recaída. Características de la recaída.

Dentro del grupo de pacientes con PET-TAC interim negativo tampoco hubo relaciones estadísticamente significativas entre las características al diagnóstico y la recaída, siendo esto una diferencia llamativa de la literatura (24–27). Como fue también en el otro grupo, la localización más frecuente de la recaída fue una localización nueva (83,3%) siendo también la quimioinmunoterapia el tratamiento más frecuente (60,9%). A diferencia de los pacientes con PET-TAC positivo, aquí sí que hubo pacientes que se incluyeron en ensayos clínicos (13,0%) y que asociaron a la quimioinmunoterapia un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (8,7%). En este grupo tampoco hubo relación significativa entre el estado vital y la recaída

implicando por lo tanto que presentar o no recaída no se asocia con supervivencia o muerte.

Supervivencia libre de recaída a 5 años

En el análisis de supervivencia libre de recaída se objetivaron diferencias en la mediana de supervivencia. El grupo de PET-TAC interim positivo presentó una recaída más precoz, con una mediana estimada de tiempo hasta recaída de 2 meses (IC 95%: 1-52) frente a 29 meses (IC 95%: 20-68) en el grupo de PET-TAC interim negativo. No obstante, es importante remarcar que el intervalo de confianza de los pacientes con PET-TAC interim positivo fue muy amplio (1-52 meses) lo que refleja incertidumbre en la estimación que puede ser debido al tamaño muestral pequeño o censuras. La comparación de las curvas de supervivencia mediante el test de log-rank mostró que las diferencias eran estadísticamente significativas entre ambos grupos($p=0.034$). Los resultados sugieren que un PET-TAC interim positivo se asocia con una aparición más precoz de recaída, en línea con estudios previos publicados(11,15,17,23). Todo esto destaca la importancia de un PET-TAC interim para el manejo de pacientes con linfoma folicular.

Fortalezas

Los dos sexos se representaron casi por igual reflejando la población general y excluyendo sexo como posible factor influyente en los resultados del estudio. Como se discutió previamente, hay varias otras características de la población del estudio que también estaban en acuerdo con la literatura, lo que hizo parecer que la población estudiada fue representativa de una muestra habitual de pacientes con linfoma folicular.

Limitaciones y sesgos

El estudio puede presentar un sesgo de selección ya que los datos fueron recogidos en un único centro privado de Madrid. Es probable entonces que los datos no fuesen totalmente representativos de la población general limitando así la extrapolación de las conclusiones. En un futuro, este sesgo se podría solucionar con una ampliación a incluir otros centros de reclutamiento con la intención de tener una muestra más representativa de la población que se ve afectada por el linfoma folicular.

Por otra parte, al tratarse de un estudio retrospectivo que dependió de historias clínicas hechas por diferentes doctores, este estudio se puso en riesgo de sesgos de información por datos que faltaron para algunos pacientes o posibles errores en la documentación. Por ejemplo, los valores de la variable beta-2-microglobulina solo se encontraron para 3 pacientes por lo que no se incluyó en el análisis estadístico final. Esto se podría minimizar convirtiendo el estudio en prospectivo con una serie de instrucciones claras para los médicos del servicio para garantizar una recogida de datos adecuados y completos.

Aunque se identificaron 81 pacientes válidos para el estudio no se llegó al número de 36 pacientes por grupo. Finalmente, en el grupo de pacientes con PET-TAC interim positivo hubo 21 pacientes y 60 en el de PET-TAC interim negativo. Esto pudo haber influido en los resultados siendo el riesgo de llegar a conclusiones erróneas y no detectar una relación o un efecto verdadero. Además, la diferencia entre ambos grupos pudo haber cambiado los resultados ya que había más información para representar uno de ellos. Para corregir estos sesgos se podría considerar la ampliación a datos de otros centros para poder tener más pacientes y llegar al número necesario.

Dificultades encontradas

A lo largo de esta investigación surgieron varias dificultades sobre todo con la creación de la base de datos. Por el cambio del sistema informático del hospital había muchos datos, informes de consulta e historias de antes de 2023 que fueron más difíciles de acceder o se perdieron por completo. Además, por el amplio rango de tiempo, resultó imposible visualizar algunas de las analíticas y por lo tanto se perdieron algunos valores como LDH y Beta 2-microglobulina al diagnóstico. Como consecuencia la beta-2 microglobulina no se pudo analizar por falta de datos.

Aportes del estudio

Este estudio se propuso con la intención de aportar más información acerca de un debate en la literatura científica. Aporta información para respaldar varios estudios y algunos de ellos muy recientes, que el PET-TAC interim es positivo con más frecuencia en pacientes que recaen y se asocia con recaídas más precoces.

Como se mencionó en la introducción, este trabajo se diseñó con la intención de centrarse en el objetivo 3 de salud y bienestar de la ONU (19). Al estudiar una

prueba que puede ser útil para la identificación de pacientes con peores resultados, este trabajo promueve una atención y un seguimiento más dirigido que puede influir en el tratamiento de los pacientes. Se alinea por lo tanto con los objetivos globales para un mejor cuidado del paciente.

Aplicabilidad clínica

Este estudio puede ser la base para inspirar más investigación. Al proporcionar información que respalda otros estudios retrospectivos podría ser interesante ahora la creación de un análisis prospectivo para confirmar los hallazgos y la utilidad del PET-TAC interim como herramienta de indicador temprano de mal pronóstico. Tendría entonces posibles implicaciones en cambios de tratamientos más tempranos y/o un seguimiento posterior más estrecho de pacientes con este factor de riesgo con intención de captar a los pacientes vulnerables (28).

No obstante, es importante tener en cuenta las limitaciones de la aplicabilidad, siendo en este caso sobre todo el coste económico y personal de hacer pruebas caras y largas que requieren medicamentos especiales.

Conclusiones

Los resultados extraídos de este estudio permiten las siguientes conclusiones:

- El porcentaje de pacientes que sufren una recaída de linfoma folicular tras recibir quimioinmunoterapia de primera línea es mayor en aquellos que presentar un PET-TAC interim positivo (71,4%) (IC 95%: 49,7-86,3) que aquellos con un PET-TAC interim negativo (40,0%) (IC 95%: 28,6-52,7).
- En el grupo de pacientes con PET-TAC interim positivo, no se observaron relaciones estadísticamente significativas entre recaída y las características clínicas al diagnóstico. Tampoco hubo relación entre el estado vital y la recaída.
- En el grupo de pacientes con PET-TAC interim positivo, el 53,3% presentaron recaída en una localización nueva. Estos pacientes iniciaron tratamiento de forma inmediata, siendo la quimioinmunoterapia la estrategia terapéutica más empleada (80,0%). El SUVmax mediano en el momento de la recaída fue de 8,5.

- En el grupo de pacientes con PET-TAC interim negativo, no se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre recaída y las características clínicas al diagnóstico. Tampoco hubo relación significativa entre el estado vital y la recaída.
- En el grupo de pacientes con PET-TAC interim negativo, el 83,3% presentaron recaída en una localización nueva. Estos pacientes iniciaron tratamiento tras una mediana de 1 mes, siendo la quimioinmunoterapia la estrategia terapéutica más empleada (60,9%). El SUVmax mediano en el momento de la recaída fue de 6,80.
- Cuando el PET-TAC interim fue positivo, la mediana de supervivencia libre de recaída fue de 2 meses (IC 95%: 1-52) frente a los pacientes con PET-TAC interim negativo donde la mediana de supervivencia fue de 29 meses (IC 95%: 20-68). La comparación de las curvas de supervivencia mediante el test de log-rank mostró que las diferencias eran estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0.034) sugiriendo que un PET-TAC interim positivo se asocia con una recaída más precoz.

Bibliografía

1. Freedman AS, Aster JC. Clinical manifestations, pathologic features, diagnosis, and prognosis of follicular lymphoma [Internet]. Lister A, Connor RF, editors. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-diagnosis-and-prognosis-of-follicular-lymphoma?search=follicular%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1%7E149&usage_type=default&display_rank=1

2. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. American J Hematol. 2020 Mar;95(3):316–27. doi:10.1002/ajh.25696

3. Caridà G, Martino EA, Bruzzese A, Caracciolo D, Labanca C, Mendicino F, et al. Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Current Advances and Emerging Perspectives. European J of Haematology. 2025 May;114(5):775–84. doi:10.1111/ejh.14401

4. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento del linfoma folicular. Madrid: Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO); 2022.

5. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010 Nov 11;116(19):3724–34. doi:10.1182/blood-2010-05-282632 PubMed PMID: 20664057.

6. Khanlari M, Chapman JR. Follicular lymphoma: updates for pathologists. J Pathol Transl Med. 2022 Jan 15;56(1):1–15. doi:10.4132/jptm.2021.09.29

7. Freedman AS, Friedburg JW. Initial treatment of stage II to IV follicular lymphoma [Internet]. Lister A, Connor RF, editors. 2024 Aug 5. Available from: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-stage-ii-to-iv-follicular-lymphoma?search=follicular%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=2%7E149&usage_type=default&display_rank=2

8. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2014 Sep;25:iii76–82. doi:10.1093/annonc/mdu200

9. Lu Z, Lin M, Downe P, Chong S, Ling S. The prognostic value of mid- and post-treatment [18F]fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in indolent follicular lymphoma. Ann Nucl Med. 2014 Oct;28(8):805–11. doi:10.1007/s12149-014-0874-1

10. Bishu S, Quigley JM, Bishu SR, Olsasky SM, Stem RA, Shostrom VK, et al. Predictive value and diagnostic accuracy of F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography treated grade 1 and 2 follicular lymphoma. Leukemia & Lymphoma. 2007 Jan;48(8):1548–55. doi:10.1080/10428190701422059

11. Merryman RW, Michaud L, Redd R, Mondello P, Park H, Spilberg G, et al. Interim Positron Emission Tomography During Frontline Chemoimmunotherapy for Follicular Lymphoma. HemaSphere. 2023 Feb;7(2):e826. doi:10.1097/HS9.0000000000000826

12. Song GY, Yoon SE, Kim SJ, Kim JS, Koh Y, Moon JH, et al. Prognostic significance of interim PET/CT response for the treatment of advanced-stage marginal zone lymphoma in the post-rituximab era. Sci Rep. 2020 Jul 15;10(1):11649. doi:10.1038/s41598-020-68310-w

13. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. Blood. 2005 Aug 15;106(4):1376–81. doi:10.1182/blood-2005-01-0272

14. Laverdure E, Ethier V, Boisjoly JA, Desaulniers M, Turcotte E. Prognostic Significance of Interim PET/CT in Follicular Lymphoma Treated with Frontline Chemoimmunotherapy. Blood. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):6485–6. doi:10.1182/blood-2022-158271

15. Durmo R, Chauvie S, Fallanca F, Bergesio F, Pinto A, Del Giudice I, et al. Prognostic role of interim PET in follicular lymphoma: a post hoc study of FOLL12 trial by Fondazione Italiana Linfomi. Blood advances. 2025 Dec 6;2927–34. doi:https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014790

16. Fonseca JM, Zloic SK, Ayogu CI, Marole KK, Ingold GC, Moreira SV, et al. Deauville Score-Based Evaluation of Interim PET/CT in Follicular Lymphoma: A Prognostic Factor Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2024 Dec 7. doi:10.7759/cureus.75169

17. Fuertes S, Setoain X, Lopez-Guillermo A, Carrasco JL, Rodríguez S, Rovira J, et al. Interim FDG PET/CT as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2013 Jan 23;40:496–504. doi:https://doi.org/10.1007/s00259-012-2320-8

18. Rodgers TD, Barr PM. Management of relapsed follicular lymphoma. Ann Lymphoma. 2021 Jun;5:14–14. doi:10.21037/aol-21-1

19. United Nations. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development [Internet]. United Nations. Available from: https://docs.un.org/en/A/RES/70/1

20. Mozas P, Sorigué M, López-Guillermo A. Actualización en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del linfoma folicular. Medicina Clínica. 2021 Nov;157(9):440–8. doi:10.1016/j.medcli.2021.03.041

21. Nastoupil LJ, Sinha R, Hirschey A, Flowers CR. Considerations in the initial management of follicular lymphoma. Community Oncology. 2012 Nov;9(11):S53–60. doi:10.1016/j.cmonc.2012.09.015

22. Fernández-Rañada De La Gándara JM. Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (FL) heterogeneity, management and perspectives. an ranm. 2025;142(142(01)):41–50. doi:10.32440/ar.2025.142.01.rev04

23. Lakhwani S, Díaz-López M, Cabello-García D, De Bonis-Braun C, José Rodríguez-Salazar M, Pérez-Pinilla B, et al. Prognostic value of interim PET-CT in follicular lymphoma. Medicina Clínica. 2026 May;166(5):107411. doi:10.1016/j.medcli.2026.107411

24. Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. American J Hematol. 2022 Dec;97(12):1638–51. doi:10.1002/ajh.26737

25. Casulo C. Prognostic factors in follicular lymphoma: new tools to personalize risk. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):269–76. doi:10.1182/asheducation-2016.1.269 PubMed PMID: 27913491; PubMed Central PMCID: PMC6142481.

26. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. JCO. 2015 Aug 10;33(23):2516–22. doi:10.1200/JCO.2014.59.7534

27. Dixon JG, Çağlayan Ç, Chihara D, Nielsen T, Dimier N, Zheng J, et al. Factors Affecting the Clinical Course of Follicular Lymphoma: A Multistate Survival Analysis Using Individual Patient Data from Eight Multicenter Randomized Clinical Trials. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2022 Nov;22(11):e1009–18. doi:10.1016/j.clml.2022.07.015

28. Poza M, Martin-Muñoz A, López-Pereira P, Figaredo G, Zamanillo I, Íñiguez R, et al. Exploratory Study to Evaluate the Impact of Interim PET/CT Assessment in First-Line Follicular Lymphoma. Cancers. 2025 Mar 21;17(7):1065. doi:10.3390/cancers17071065

29. Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Blood. 2004 Sep 1;104(5):1258–65. doi:10.1182/blood-2003-12-4434

Anexos

Anexo 1: Tabla de variables

Variables principales	**Unidades/categorías**	**Tipo**	**Explicación**
Recaída	Sí/no	Cualitativa dicotómica	Variable de resultado
PET-TAC interim	Positivo/negativo	Cualitativa dicotómica	Variable de agrupación iPET-TAC positivo: puntuación Deauville ≥4 y/o reducción del ΔSUVmax <75%. iPET-TAC negativo: puntuación Deauville ≤3 y/o reducción del ΔSUVmax >75%.(11)
Variables secundarias	**Unidades**	**Tipo**	**Explicación**
Sociodemográficas			
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa discreta	
Sexo	Hombre/mujer	Cualitativa nominal	
Clínicas			
Estadio de linfoma	I, II, III, IV con A, B	Cualitativa	Estadificación según Ann-Arbor I: Afectación de una única región ganglionar II: Afectación de 2 o más regiones ganglionares a

			un mismo lado del diafragma III: Afectación ganglionar a ambos lados del diafragma IV: Afectación extraganglionar A: Ausencia de síntomas B B: Presencia de síntomas B
FLIPI al diagnóstico (29)	0-5	Cuantitativa ordinal	El número de factores de riesgo presentes: 1. Edad >60 años 2. LDH sérica >ULN 3. Hb < 12 g/dL 4. Estadio III-IV 5. Número de localizaciones nodales >4
LDH al diagnóstico	Normal/elevada	Cualitativa dicotómica	Depende del laboratorio Normal: <250 U/L Elevado: >250 U/L
Beta-2 microglobulina al diagnóstico	Normal/elevado	Cualitativa dicotómica	Depende del laboratorio Normal <3 mg/L Elevado >3 mg/L
Forma de recaída	1. Recaída en localización original 2. Recaída en localizaciones nuevas 3. Transformación a linfoma de alto grado	Cualitativa nominal	

Tratamiento tras recaída	1. Quimioinmunoterapia 2. Inmunoterapia 3. Ensayo clínico 4. Radioterapia 5. Quimioinmunoterapia y TASPE	Cualitativa nominal	
Tiempo hasta tratarse	Meses cumplidos	Cuantitativa discreta	Meses entre el diagnóstico y el comienzo del tratamiento
Áreas nodales afectadas al diagnóstico	# de áreas nodales afectadas	Cuantitativa discreta	
Infiltración de la MO al diagnóstico	Sí/no	Cualitativa dicotómica	
SUVmax de la recaída	Valor de SUVmax de la recaída	Cuantitativa continua	
Estado vital	Vivo/muerto	Cualitativa dicotómica	

Anexo 2: Resolución positiva del protocolo de este estudio. CEIm de la Fundación Jiménez Diaz

TFG076-25_HUQM

INFORME DEL COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION

Título del proyecto: "Recaída en pacientes que han superado un linfoma folicular tras recibir quimioinmunoterpia de primera línea y presentar un PET-TAC interim positivo frente a aquellos con PET TAC interim negativo durante 5 años de seguimiento".
Documentos con versiones:
PROTOCOLO Versión 1.0, 17 de Octubre de 2025
Investigador Principal: CARMEN MARTINEZ CHAMORRO; ANA ISABEL CASTILLO VARON
Servicio: Hematología
Centro: Hospital Universitario Quirónsalud Madrid
Estudiante:

- NORA ELIZABETH BABAST . Universidad Europea de Madrid.

Este Trabajo de Fin de Grado ha sido evaluado, por procedimiento abreviado, por el Comité de Etica de la Investigación de la Fundación Jiménez Díaz, y se considera que reúne las normas éticas estándar para la realización de este tipo de estudios.

Lo que firma en Madrid a 27/10/2025

Nota: La obtención de la información clínica necesaria para llevar a cabo el TFG se llevará a cabo de acuerdo al procedimiento establecido en cada centro y departamento de Docencia, siempre de acuerdo a la normativa aplicable en materia de protección de datos.

Anexo 3: Declaración sobre el uso de ChatGPT y herramientas de la IA

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE CHATGPT Y HERRAMIENTAS DE IA

Declaración sobre el uso de ChatGPT y herramientas de IA

Yo, NORA BABST, estudiante del Grado en MEDICINA, y autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado:

"RECAÍDA EN PACIENTES QUE HAN SUPERADO UN LINFOMA FOLICULAR TRAS RECIBIR QUIMIOINMUNOTERAPIA DE PRIMERA LINEA Y PRESENTAR UN PET-TAC INTERIM POSITIVO FRENTE A AQUELLOS CON PET-TAC INTERIM NEGATIVO DURANTE 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO",

declaro que:

1. **Uso no permitido:**
   - No he utilizado ChatGPT ni otras herramientas de inteligencia artificial para realizar análisis estadísticos, procesar datos, ni para elaborar de forma automática el contenido principal del Protocolo.
   - El diseño metodológico, la recogida y análisis de los datos, así como la redacción científica del trabajo, son fruto de mi propio esfuerzo académico.
2. **Uso permitido:**
   - Reconozco que he podido emplear ChatGPT y/o herramientas similares exclusivamente como apoyo en:
     - Mejora de la redacción y claridad del texto.
     - Resolución de dudas conceptuales o terminológicas.
3. **Responsabilidad académica:**
   - Soy plenamente responsable de todo el contenido de este Trabajo Fin de Grado.
   - Garantizo que las ideas, aquí presentados reflejan mi propio trabajo, y que cualquier recurso bibliográfico utilizado ha sido adecuadamente citado siguiendo las normas de la universidad.

En Madrid, a 3 de mayo de 2026.

Firma del/de la estudiante: _____