

**PRONÓSTICO DEL COMPROMISO DE MÉDULA ÓSEA EN
PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN HOSPITAL MILITAR
BOGOTÁ**

**MILTON ALBERTO LOMBANA QUIÑONEZ
LUIS EDUARDO PINO**

**DOCENTE - REVISOR
DR.JAVIER SEGOVIA**

**ASESOR METODOLÓGICO
DR.HECTOR POSSO**

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA CLÍNICA**

BOGOTÁ, 24 DE SEPTIEMBRE DE 2012

TABLA DE CONTENIDO

<u>PRONÓSTICO DEL COMPROMISO DE MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN HOSPITAL MILITAR BOGOTÁ.....</u>	<u>1</u>
<u>TABLA DE CONTENIDO.....</u>	<u>2</u>
<u>1 PROBLEMA.....</u>	<u>6</u>
<u>2 INTRODUCCIÓN.....</u>	<u>8</u>
<u>3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</u>	<u>9</u>
<u>EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LNH, DEL HMC DE BOGOTÁ, EL COMPROMISO TUMORAL DE MÉDULA ÓSEA ES UN FACTOR PRONÓSTICO EN LA SOBREVIDA GLOBAL EN ESTA POBLACIÓN?.....</u>	<u>9</u>
<u>4 JUSTIFICACIÓN.....</u>	<u>9</u>
<u>5 MARCO TEORICO.....</u>	<u>10</u>
<u>6 OBJETIVOS</u>	<u>16</u>
<u>7 HIPÓTESIS.....</u>	<u>17</u>
<u>8 PROPÓSITOS.....</u>	<u>17</u>
<u>9 ASPECTOS METODOLÓGICOS.....</u>	<u>18</u>
<u>10 MATERIALES Y MÉTODOS.....</u>	<u>29</u>
<u>11 PLAN DE ANÁLISIS.....</u>	<u>30</u>
<u>12 ASPECTOS ETICOS.....</u>	<u>32</u>
<u>13 RESULTADOS.....</u>	<u>33</u>
<u>14 DISCUSIÓN.....</u>	<u>52</u>
<u>15 CONCLUSIONES.....</u>	<u>58</u>
<u>16 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</u>	<u>59</u>
<u>17 ANEXOS.....</u>	<u>67</u>

**PRONÓSTICO DEL COMPROMISO DE MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES CON
LINFOMA NO HODGKIN, HOSPITAL MILITAR BOGOTÁ
RESUMEN**

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin pueden tener un comportamiento diferente de acuerdo a la presencia de compromiso tumoral en la médula ósea, sin embargo no todos los estudios han reportado hallazgos similares en este aspecto. No existen estudios en población latinoamericana sobre el valor pronóstico del compromiso de médula ósea en la sobrevida global.

OBJETIVO GENERAL

Determinar el pronóstico en sobrevida global a 5 años en pacientes con linfoma y médula ósea con comprometida tumoral comparado con pacientes sin compromiso.

METODOLOGÍA

Estudio de cohorte pronóstica, de pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin del Hospital Militar Central de Bogotá, Colombia en quienes se determinó la presencia de compromiso en médula ósea y su asociación con sobrevida global, sobrevida libre de recaída y respuesta al tratamiento. El análisis de sobrevida se realizó por medio de curvas de Kaplan Meier, con asociación por Log-Rank, y análisis multivariado por regresión de Cox, estableciendo un nivel de significancia del 5% con intervalos de confianza del 95%.

RESULTADOS

Se incluyeron 124 pacientes entre diciembre de 1999 y diciembre de 2011. La prevalencia de compromiso de médula ósea difirió significativamente entre los subtipos histológicos ($p < 0,0001$ Fisher), siendo más frecuente el compromiso entre pacientes con linfomas del manto, folicular, Burkitt y marginal; y menos frecuente en pacientes con linfomas B de célula grande difuso. La respuesta completa, parcial y no respuesta fueron 81,2%, 1,8% y 7,3% en pacientes sin compromiso de médula ósea y de 43,5%, 30,4% y 26,1% en pacientes con médula comprometida respectivamente ($P < 0,001$). El modelo de regresión logística confirmó la fuerte asociación entre la presencia de compromiso de médula ósea (OR 10,66 $p = 0,004$) y enfermedad bultosa (OR 5,8, $p = 0,04$) con la no respuesta al tratamiento. La sobrevida libre de recaída se asoció de manera significativa con el sexo masculino, la presencia de comorbilidades, histología indolente, y la respuesta completa al tratamiento (HR 2,70 IC95% 1,19-6,12; $P = 0,017$). El análisis de supervivencia bivariado demostró que el compromiso de médula ósea afectó la sobrevida global de manera significativa (HR 3,74; Log-rank=0,0034), pero el análisis multivariado por regresión de Cox (Tabla 9) demostró que sólo la respuesta al

tratamiento (HR 5,66 IC95%1,93-16,54; P=0,002) y el IPI alto (HR 7,78 IC95%1,59-37,97; P=0,011 se asociaron con riesgo de muerte.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio confirma un valor predictivo significativo del compromiso de médula ósea y enfermedad bultosa para la respuesta al tratamiento, pero no en sobrevida global que sólo fue impactada por el puntaje IPI y la respuesta al tratamiento.

ABSTRACT

Prognosis of bone marrow involvement in Colombian patients with non-Hodgkin lymphomas

INTRODUCTION

Non-Hodgkin lymphomas can have a different behavior according to the presence of tumor involvement in the bone marrow, but not all studies have reported similar findings in this regard. There aren't studies with Latin American patients about the prognostic value of bone marrow involvement in overall survival.

OBJETIVE

Determining prognosis in overall survival at 5 years in patients with lymphoma and bone marrow tumor compromised compared to patients without it.

METHODOLOGY

Prognostic cohort study of patients with NHL of Hospital Militar Central of Bogotá Colombia, who was determined in the presence of bone marrow involvement and its association with overall survival, relapse-free survival and response to treatment. Survival analysis was performed using Kaplan Meier curves with log-rank association, and multivariate Cox regression, establishing a level of significance of 5% and 95% confidence intervals.

RESULTS

We included 124 patients between December 1999 and December 2011. The prevalence of bone marrow involvement differed significantly among histologic subtypes ($p < 0.0001$ Fisher), being more frequent among patients with mantle lymphomas, follicular, Burkitt and marginal, and less frequent in patients with B-cell lymphomas diffuse large. Complete response, partial response and no response were 81.2%, 1.8% and 7.3% in patients without bone marrow involvement and 43.5%, 30.4% and 26.1% in patients with involvement respectively ($P < 0.001$). The logistic regression model confirmed the strong association between the presence of bone marrow involvement (OR 10.66 $p = 0.004$) and bulky disease (OR 5.8, $p = 0.04$) with no response to treatment. The relapse-free survival was significantly associated with male gender, presence of comorbidities, histology indolent, and complete response to treatment (HR 2.70 95% CI 1.19 to 6.12, $P = 0.017$). The bivariate survival analysis showed that bone marrow involvement affected significantly overall survival (HR 3.74, log-rank = 0.0034), but

multivariate analysis by Cox regression (Table 9) showed that only response to treatment (HR 5.66 95% CI 1.93 to 16.54, P= 0.002) and high IPI (HR 7.78 95% CI 1.59 to 37.97, P = 0.011) were associated with risk of death .

CONCLUSIONS

Our study confirms a significant predictive value of bone marrow involvement and bulky disease for treatment response, but not in overall survival, that was only impacted by the IPI score and treatment response.

1 PROBLEMA

La incidencia por linfomas no Hodgkin reportada en Colombia para el 2008 fue de 2309 casos por cada 100.000 habitantes/año y 986 muertes anuales secundarias a esta enfermedad [2]. Dependiendo de la histología solo entre el 15 y 80% de los pacientes con linfomas no Hodgkin en estadios avanzados (III o IV) pueden tener compromiso tumoral en médula ósea [31], sin

embargo en los estadios tempranos solo un 3-4% de los pacientes tiene este tipo de infiltración, e inclusive en estos estadios, si los pacientes no tienen alteraciones en el recuento de leucocitos, presencia de anemia o enfermedad Bulky, esta probabilidad es menor del 1% [32].

La biopsia y aspirado de médula ósea son métodos invasivos con morbilidades importantes en cuanto al dolor y ansiedad generada por el procedimiento, si bien con pocas complicaciones mayores, las cuales son menores al 0,05% [50] las principales complicaciones incluyen hemorragia, trauma de tejidos blandos, lesión de estructuras vasculares e infección [51]. Además es importante considerar su costo económico, dado por el valor del procedimiento y los diferentes reactivos usados para un adecuado estudio histopatológico e inmunohistoquímico.

Por lo tanto estos procedimientos estarían solo justificados si la proporción de estudios positivos fuesen considerables y si estos estudios positivos realmente tienen un valor pronóstico relevante e impacto en la toma de decisiones terapéuticas.

A la luz de los estudios reportados, el compromiso de médula ósea en pacientes con linfoma parece ser deletéreo en cuanto a la sobrevida global y probabilidad de recaída, pero es controversial en diferentes poblaciones reportadas, especialmente en la era actual con uso de rituximab como parte del tratamiento estándar [33-40, 45-49].

A nuestro conocimiento no existen estudios actuales que evalúen el valor pronóstico de la evaluación de médula ósea en pacientes de población latinoamericana ni colombiana en pacientes con linfomas no Hodgkin en pacientes de estadios tempranos y avanzados

2 INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin son neoplasias malignas que incluyen un grupo de diferentes enfermedades con histologías características, que comprometen las células linfoides B o T/NK y que se originan principalmente en los ganglios linfáticos o en cualquier órgano que tenga tejido linfoide en su estructura [1].

En Estados Unidos (EUA), la incidencia de linfomas no Hodgkin fue de 70.130 casos para el año 2011, con 18.940 muertes asociadas [2]. En Colombia, los últimos datos oficiales son los de Globocan-Colombia 2008, en cuyo informe constituyen la 8ª causa de incidencia por cáncer con 2309 casos (3,9%) y una mortalidad de 986 (2,9%) de todos los casos de cáncer para ese año [3]. El pronóstico en cuanto a sobrevida global y a la sobrevida libre de recaída depende de diferentes factores relacionados tanto al tumor como al paciente, estableciéndose grupos de pacientes con una probabilidad de sobrevida a 3 años de 91% en pacientes con riesgo bajo y de apenas un 59% en pacientes con riesgo alto [5,15-19]. Existen diferentes factores pronósticos que predicen de manera apropiada este riesgo, pero no todos son consistentes en los diferentes estudios. Dentro de estos, se encuentra la realización de la biopsia y aspirado de médula ósea. Este procedimiento se usa con el fin de determinar si existe compromiso tumoral por células del linfoma en la médula ósea de estos pacientes, y si este compromiso o infiltración tumoral se asocian a un peor pronóstico en sobrevida y en la probabilidad de recaída. La asociación con sobrevida global es controversial y no existen estudios que hayan evaluado este aspecto en población latinoamericana en la época actual con la quimioterapia moderna.

3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes con diagnóstico de LNH, del HMC de Bogotá, el compromiso tumoral de médula ósea es un factor pronóstico en la supervivencia global en esta población?

4 JUSTIFICACIÓN

Conocer la asociación entre el compromiso tumoral en pacientes con linfomas no Hodgkin y la supervivencia global, en población Colombiana, orientará la utilización rutinaria del estudio de médula ósea para definir si es útil al predecir pronóstico en este tipo de enfermedades. Además el estudio debe ser capaz de determinar si esta asociación es independiente o está relacionada a la presencia de otros factores de riesgo identificables.

Conociendo que existen registros de historias clínicas con los datos necesarios para el análisis de información, la realización de un estudio de cohortes históricas sería el diseño más apropiado para responder esta pregunta al proporcionar resultados rápidos, confiables y de bajo costo; con facilidad logística para su desarrollo. De la misma manera, la información registrada en las historias clínicas del servicio de Hematología y Oncología del Hospital Militar Central de Bogotá, al ser un centro de referencia nacional, y centro académico formativo de especialistas, brinda datos confiables, que deben aprovecharse para obtener respuestas a este tipo de preguntas clínicas.

Los beneficiarios de este estudio serán todos los pacientes con linfomas no Hodgkin del Hospital Militar Central, la población colombiana con este tipo de enfermedades, y cualquier población con características demográficas y condiciones de diagnóstico y manejo similares a las de este estudio. Además los médicos, el personal de salud y administrativo involucrados en

el manejo de este tipo de enfermedades obtendrán información que ayude en la toma de decisiones.

5 MARCO TEORICO

Los linfomas no Hodgkin constituyen un grupo de diferentes entidades nosológicas, caracterizadas por ser neoplasias de origen linfoide de células maduras B o T/NK y que se originan principalmente en los ganglios linfáticos o en cualquier órgano que tenga tejido linfoide en su estructura [1].

En Estados Unidos (EUA), la incidencia de linfomas no Hodgkin fue de 70.130 casos para el año 2011, con 18.940 muertes asociadas [2]. En Colombia, los últimos datos oficiales son los de Globocan-Colombia 2008, en cuyo informe constituyen la 8ª causa de incidencia por cáncer con 2309 casos (3,9%) y una mortalidad de 986 casos (2,9%) por linfoma para ese año [3].

La edad promedio de diagnóstico es de 66 años, con el 22,5% de los casos diagnosticados entre los 75 y 84 años y solo el 9,1% después de los 85 años [4]. La incidencia ajustada por edad entre 2005-2009 en EUA fue de 19,6 casos por 100.000 habitantes año, con una mayor incidencia en hombres que en mujeres. La tasa de mortalidad es de 6,6 por cada 100.000 habitantes año, con una media de muerte de 75 años, de los cuales el 53% ocurre después de los 75 años [4].

La supervivencia promedio depende de diferentes factores pronósticos relacionados con el paciente, el tumor y el tipo de tratamiento recibido. En pacientes de riesgo bajo, la supervivencia global a 3 años es de 91,4% (88,9% - 93,9%), y en aquellos con riesgo más alto es de 59% (49,2% - 68,8%) [5].

La clasificación etiológica de este grupo de neoplasias ha evolucionado desde 1996, cuando Rappaport [6] publicó un sistema de clasificación basado en datos morfológicos; hasta el sistema de clasificación actual de la OMS de 2008 cuya integración de datos moleculares, citogenéticos, inmunológicos y morfológicos ha orientado de manera más adecuada la individualización del manejo [1]. De acuerdo a esta clasificación, la distribución de estas enfermedades es aproximadamente la siguiente para el grupo de células B: Linfoma de célula B grande difuso 37%, Linfoma folicular 29%, Linfoma linfocítico pequeño 12%, Linfoma MALT 9%, Linfoma de células del Manto 7%, linfoma primario mediastinal de células B grandes 3%, linfoma de alto grado B, no especificado 2,5%, Linfoma de zona marginal nodal 2%, Linfoma linfo-plasmocítico 1,4%, linfoma marginal esplénico 0,9% y linfoma de Burkitt 0,8% [1,7].

Para el grupo de linfomas de células T/NK, el linfoma de células T periférico no especificado constituye el 25,9%, linfoma angio-inmunoblástico 18,5%, linfoma de células T/NK extranodal 10,4%, leucemia linfoma de células T 9,6%, linfoma de células grandes ALK positivo 6,6%, linfoma de células grandes anaplásico ALK negativo 5,5%, linfoma de células T enterohepático 4,7%, linfoma primario cutáneo 1,7%, linfoma de células T hepatoesplénico 1,4%, linfoma paniculitis like subcutáneo 0,9%, linfoma no clasificable 2,5% y otras entidades 12,2% [1,7].

Desde el punto de vista clínico, estas enfermedades se caracterizan por el crecimiento anormal y excesivo de los ganglios linfáticos y del tejido linfoide, relacionado con sintomatología loco-regional dada por la invasión tumoral y en algunos casos con síntomas constitucionales como fiebre, escalofrío y pérdida de peso. También se destacan manifestaciones inmunológicas que van desde la inmunosupresión hasta fenómenos autoinmunes, muchas veces siendo estos coincidentes [8].

Dentro de los factores etiológicos relacionados con el desarrollo de este tipo de neoplasias están infecciones por virus como el Epstein Barr, HTLV1, Herpes virus tipo 8, virus de hepatitis C y VIH; bacterias como el Helicobacter pylori, campilobacter jejuni, borrelia burgdorferi, clamidia psittaci, entre otros. La exposición repetida a compuestos químicos organoclorados como el DDT y ácidos fenoxiacéticos se han relacionado de manera positiva con un riesgo mayor de desarrollar linfomas [9,10,11,12]. De la misma forma existe un riesgo mayor en personas que tengan la presencia de condiciones inmunosupresoras ya sean congénitas como la ataxia telangiectasia, síndrome de Wiskott Aldrich, inmunodeficiencia severa combinada, entre otros; o estados de inmunosupresión adquiridos como la infección por VIH, medicamentos inmunosupresores, enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, Lupus eritematoso sistémico, entre otros [8].

Una vez se presenta el paciente con sospecha clínica de linfoma, el diagnóstico definitivo es con confirmación histopatológica por biopsia de la lesión. Este proceso diagnóstico y de clasificación se realiza por medio de coloraciones básicas de hematoxilina y eosina, tinciones especiales de inmuno histoquímica, citometría de flujo, estudios citogenéticos y moleculares específicos [13].

Una vez diagnosticado el linfoma, realizada su clasificación histológica y molecular, se debe acompañar de una adecuada estadificación anatómica y pronóstica con el objetivo de planear, un tratamiento apropiado e individualizado al riesgo de progresión y mortalidad en cada paciente. Dentro de la estadificación anatómica, el sistema de Ann Arbor es el más ampliamente usado en la actualidad. Se basa en las zonas anatómicas comprometidas por tumor, incluyendo órganos extranodales como la médula ósea y clasifica a los linfomas en grupos del I a IV dependiendo de los sitios comprometidos por tumor. [14]. Sin embargo esta

clasificación anatómica no tiene una correlación directa con la carga del tumor y no es el factor pronóstico mas importante en este tipo de tumores. Dentro de los sistemas pronósticos que han intentado mejorar esta falta de correlación, se destaca el sistema pronóstico internacional (IPI), que incluye el estado funcional del paciente, el número de órganos con compromiso extranodal, el estadio Ann Harbor III/IV, la edad mayor de 60 años y el valor de LDH, proporcionando un puntaje, que originalmente definió 4 categorías, y con algunas modificaciones posteriores que se ajustan a diferentes histologías. Este sistema, antes del uso de la quimioterapia actual, daba una probabilidad de sobrevida global a 5 años de 73% en el grupo de riesgo bajo y 23% en el grupo de alto riesgo. En la época actual con esquemas basados en rituximab, la sobrevida global a 3 años se estima en 91% y 59% en pacientes del grupo de riesgo alto [5,15-19].

Existen sin embargo otras características clínicas asociadas al pronóstico en sobrevida global, sobrevida libre de recaída y la tasa de respuesta. Estas características son entre otras, la presencia de enfermedad bulky (bultosa) [20-22], enfermedad por VIH [23,24], características de la inmunohistoquímica como el Ki67 [22], STAT3, p53 [25] recuento de macrófagos con anticuerpos monoclonales específicos de linaje [26], CD10, Bcl-6, Bcl-2, MUM1 [27], la respuesta en PET al final del tratamiento [28 y la infiltración por médula ósea [8, 29]. Estos factores pronósticos, sin embargo no han sido ampliamente aceptados como decisivos al momento de definir una conducta terapéutica específica y no están disponibles en la mayoría de centros clínicos, por lo cual la recomendación de estadificación y estratificación pronóstica descansa aún en los factores clásicos de acuerdo a las actuales recomendaciones internacionales, con la inclusión adicional del PET/CT en centros con disponibilidad de este método [30].

Dentro de estos factores pronósticos, el uso de la biopsia y aspirado de médula ósea para determinar si existe compromiso tumoral por linfoma a este nivel, ha sido tradicionalmente recomendado en estadios avanzados de manera rutinaria [30,31] encontrándose una prevalencia que va desde un 10% hasta un 70-80% dependiendo de la histología del linfoma, siendo mayor en las histologías indolentes, y menor en histologías agresivas [31]. La prevalencia en estadios tempranos (I-II) también ha sido baja, reportándose un 3,6% en general, con un 8,3% de prevalencia si se documenta compromiso de los leucocitos, anemia o enfermedad bulky y menor de 1% si el paciente no tiene ninguno de estos hallazgos [32].

El significado pronóstico de este compromiso tumoral, no ha sido constantemente reproducido en los diferentes estudios, a pesar que el razonamiento biológico y estudios de correlación inmunofenotípica sugieren que puede ser un factor adverso para sobrevida y recaída [33-40].

De la misma manera que estos métodos pronósticos han evolucionado, el tratamiento ha presentado notables progresos, tales como nuevas combinaciones de esquemas de quimioterapia [41,42] y especialmente con la adición de inmunoterapia con anticuerpos monoclonales como rituximab que han llevado a un incremento mayor al 50% en la respuesta al tratamiento, una disminución en la probabilidad de recaída del 30% y un beneficio en sobrevida global de un 10% mayor que la sola quimioterapia [43,44] .

En este sentido la mayoría de estudios sobre la utilidad pronóstica del compromiso de médula ósea por linfoma, se han realizado en la era previa al rituximab.

De la era previa al rituximab y a los esquemas de quimioterapia actualmente utilizados, uno de los estudios iniciales más grandes publicados, evaluó el valor pronóstico del compromiso de médula ósea en pacientes con linfomas no Hodgkin. Este estudio incluyó 502 pacientes con diferentes histologías no Hodgkin, diagnosticados y tratados entre 1974 y 1983 y no encontró

que el compromiso de médula ósea fuese un factor pronóstico en pacientes con estadios avanzados [33].

Con los esquemas de tratamiento actual, pero sin el uso de rituximab, Gronich y cols. demostraron un peor pronóstico en sobrevida global en un grupo de pacientes con Linfomas no Hodgkin de bajo grado, tratados con protocolo CHOP, pero sin rituximab [45]. En un grupo de 291 pacientes con VIH, el compromiso de médula ósea no afectó la sobrevida global, excepto en el subgrupo de pacientes con extenso compromiso medular [46], un hallazgo similar al reportado por Cambell y cols. en un grupo de 172 pacientes, todos tratados con CHOP sin rituximab [47]. En una era más reciente Chung y cols. reportaron que el pronóstico del compromiso en médula ósea, solo era significativo si esta infiltración tumoral era concordante con el fenotipo de linfoma de célula B grande difuso, y no en casos de infiltración tumoral pero con fenotipos discordantes [48]. En la era actual de tratamiento, Gaudio y cols. compararon un grupo de 111 pacientes en Italia con linfoma de célula B grande difuso tratados con CHOP con y sin rituximab, y reportaron que el compromiso tumoral en médula ósea no fue un factor pronóstico independiente en el grupo de pacientes tratados con rituximab en el análisis multivariado [48]. De igual manera un estudio en población de China, reportado por Sh y cols reportó que el uso de rituximab eliminaba el valor pronóstico negativo en sobrevida global y sobrevida libre de progresión en pacientes con médula ósea comprometida, convirtiendo este factor como menos relevante en su población [49]. Contrario a este reporte, un gran estudio cooperativo con población canadiense y de Nueva Zelanda, demostró que en pacientes que recibieron tratamiento con rituximab, el compromiso de médula ósea concordante afecta de manera significativa la sobrevida global y la sobrevida libre de recaída, mientras que el compromiso discordante afecta únicamente la sobrevida libre de recaída [35]. Este estudio a

diferencia de los previamente mencionados tuvo como objetivo principal determinar el valor pronóstico del compromiso de médula ósea en la sobrevida global en una gran población con esquemas de manejo modernos.

6 OBJETIVOS

6.1 *Objetivo general*

Determinar el papel del compromiso tumoral de médula ósea como factor pronóstico en pacientes con LNH en términos de sobrevida global a 5 años.

6.2 *Objetivos específicos*

1. Determinar el pronóstico en sobrevida libre de recaída en pacientes con linfoma y médula ósea con compromiso tumoral comparado con pacientes con linfoma sin compromiso en médula ósea.
2. Determinar el pronóstico en la tasa de respuesta en pacientes con linfoma y médula ósea con compromiso tumoral comparado con pacientes con linfoma sin compromiso en médula ósea.
3. Determinar el valor pronóstico en sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta del compromiso de médula ósea ajustado por género, edad, IPI, tipo histológico, grado histológico, enfermedad Bulky, enfermedad por VIH, respuesta completa y tipo de tratamiento.
4. Describir y analizar la prevalencia del compromiso tumoral en médula ósea en pacientes con linfoma no Hodgkin de acuerdo a los estadios imaginológicos de Ann Arbor.

5. Describir y analizar la prevalencia de compromiso tumoral en médula ósea de acuerdo al tipo histológico de linfomas.

7 HIPÓTESIS

7.1 Hipótesis nula (H0)

No existe diferencia en el pronóstico (igual sobrevida global) de pacientes con linfoma y médula ósea con infiltración tumoral comparada con pacientes con linfoma y sin infiltración tumoral

7.2 Hipótesis alterna (H1)

Existe un pronóstico diferente (menor sobrevida global) en pacientes con linfoma y médula ósea con infiltración tumoral comparada con pacientes con linfoma y sin infiltración tumoral

8 PROPÓSITOS

El propósito de este estudio era establecer si en la población colombiana con linfomas no Hodgkin del Hospital Militar Central de Bogotá, la infiltración tumoral de médula ósea detectada por biopsia constituía un pronóstico diferente en cuanto a sobrevida global independiente de otros factores pronósticos conocidos y si los resultados garantizaban la realización rutinaria de este procedimiento o si por el contrario la presencia de otros factores pronósticos más relevantes haría innecesaria la realización de la biopsia en cierto tipo de pacientes en quienes el compromiso de médula ósea no establecía un pronóstico diferente.

9 ASPECTOS METODOLÓGICOS

9.1 *Tipo de estudio*

Estudio de cohorte pronóstica

9.2 *Lugar de investigación*

Hospital Militar Central de Bogotá, Colombia

9.3 *Población blanco*

Pacientes del Hospital Militar Central de Bogotá (HOMIC) con diagnóstico de Linfomas no Hodgkin

9.4 *Población accesible*

Pacientes del HOMIC de 2000 a 2011 que tengan historia clínica para consultar ya sea en el área de estadística o en el servicio de hematología y oncología del HOMIC.

9.5 *Población elegible*

Pacientes del HOMIC de 2000 a 2010 con diagnóstico de linfoma registrado en el libro de pacientes de hematología del Servicio de Hematología y Oncología Clínica, que tengan historia clínica para consultar ya sea en el área de estadística o en el servicio de hematología y oncología del HOMIC.

9.6 *Selección de la cohorte*

Criterios de inclusión

Pacientes del HOMIC de 2000 a 2011 con diagnóstico de linfoma no Hodgkin que tengan historia clínica para consultar los datos requeridos.

Pacientes a quienes se les haya realizado estudio de médula ósea, y de quienes se dispongan de estos reportes

| :

Criterios de exclusión

Pacientes con datos perdidos al seguimiento y de quienes no sea posible obtener contacto telefónico para complementarlos.

Pacientes con diagnóstico de linfoma primario de médula ósea.

Pacientes con linfoma linfoblástico mediastinal.

Pacientes con diagnóstico de linfoma linfocítico pequeño en ganglios, pero con infiltración de médula ósea que sean compatibles con leucemia linfocítica crónica con compromiso ganglionar asociado.

Pacientes con linfoma primario de sistema nervioso central

9.7 Cálculo del tamaño de muestra

Considerando un nivel de confianza del 95% (1-alfa), un poder del 90% (1-beta) y una supervivencia estimada a 5 años en la población expuesta de 10,3% y del 46,9% en la población no expuesta se determinó un tamaño de muestra de 115 pacientes, considerando que la prevalencia de compromiso tumoral de médula ósea es variable, pero en promedio de entre 15-20%, se escogió una razón de no expuestos/expuesto de 4:1 (23 expuestos: 92 no expuestos con corrección de Yates, calculado con el programa Epidat versión 3.1). Este cálculo se incrementó en 10% (126 pacientes) por posibles pérdidas al seguimiento. La información tomada para

estos datos de sobrevida global en pacientes con compromiso versus aquellos sin compromiso fue originada de una revisión sistemática de la literatura (Anexo 2) en la cual se identificaron 3 estudios con población similar e información apropiada para este cálculo. El estudio de Sehn y cols [35] determinó la sobrevida a 3 años en el grupo de expuestos de 49% vs 78% en los no expuestos; el estudio de Sh Y y cols [49] estimó una sobrevida a 3 años de 67,3% en la población expuesta y de 57,1% en la población no expuesta. Solo el estudio de Chug y cols [47], describió una sobrevida estimada a 5 años, con una probabilidad en el grupo de expuestos de 10,3% y de 46,9% en el grupo no expuestos. Por lo tanto los datos del reporte de Chug y cols fueron los usados para estimar el tamaño de muestra, considerando que el seguimiento de 5 años fue el único similar al de nuestro estudio.

9.8 Plan de reclutamiento de los pacientes-muestreo

El muestreo inicialmente se consideró aleatorio, sin embargo considerando la población total de pacientes del hospital militar con diagnóstico de linfoma durante el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2011, las pérdidas de seguimiento por casos perdidos e historias incompletas se tomo toda la población resultante, que finalmente fue por conveniencia coincidiendo con el cálculo original del tamaño de la muestra, en total 124 pacientes elegibles de 126 pacientes estimados. La realización del estudio de médula ósea se realiza en nuestra institución como protocolo de la estadificación a todos los pacientes con diagnostico nuevo de linfomas, independiente de su estadio imaginológico. La figura 1 en los resultados describe las razones de elegibilidad y exclusión de los pacientes identificados. _

9.9 Definición operativa de variables

TIPO	VARIABLES	DEFINICIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORIZACIÓN
INDEPENDIENTES	EDAD	Edad en años	DE RAZÓN CONTINUA	Edad en años
	EDAD 65	Edad desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico	NOMINAL DICOTÓMICA	0=<65años 1=>65 años
	EDAD 80	Edad desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico	NOMINAL DICOTÓMICA	0=<80años 1=>80 años
	GÉNERO	Sexo del individuo	NOMINAL DICOTÓMICA	0=femenino 1 = masculino
	COMPROMISO DE MÉDULA ÓSEA	Reporte histopatológico de presencia de cualquier número células tumorales de linfoma en MÉDULA ósea.	NOMINAL DICOTÓMICA	0=no 1= si
	PRESENCIA DE COMORBILIDADES	La presencia de cualquier enfermedad sistémica crónica que presente el paciente al momento del diagnóstico del linfoma, de acuerdo al registro de la historia clínica.	NOMINAL DICOTÓMICA	0=no 1= si
	ENFERMEDAD POR VIH	De acuerdo al registro en historia clínica o de estadística	NOMINAL DICOTÓMICA	0=no 1= si
	LINFOMA B DE CELULA GRANDES DIFUSO	Reporte oficial del patólogo al momento del diagnóstico en la biopsia confirmatoria y	NOMINAL DICOTÓMICA	0=no 1= si

TIPO	VARIABLES	DEFINICIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORIZACIÓN
		correlacionado con el diagnóstico final de trabajo por el hematólogo tratante		
	LINFOMAS T	Reporte oficial del patólogo al momento del diagnóstico en la biopsia confirmatoria y correlacionado con el diagnóstico final de trabajo por el hematólogo tratante	NOMINAL DICOTÓMICA	0=no 1= si
	BURKITT	Reporte oficial del patólogo al momento del diagnóstico en la biopsia confirmatoria y correlacionado con el diagnóstico final de trabajo por el hematólogo tratante	NOMINAL DICOTÓMICA	0=no 1= si
	FOLICULAR	Reporte oficial del patólogo al momento del diagnóstico en la biopsia confirmatoria y correlacionado con el diagnóstico final de trabajo por el hematólogo tratante	NOMINAL DICOTÓMICA	0=no 1= si
	MANTO	Reporte oficial del patólogo al momento del diagnóstico en la biopsia confirmatoria y correlacionado con el diagnóstico final de trabajo por el hematólogo tratante	NOMINAL DICOTÓMICA	0=no 1= si
	MARGINAL LINFOCITICO DE	Reporte oficial del	NOMINAL	0=no 1= si

TIPO	VARIABLES	DEFINICIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORIZACIÓN
	CÉLULAS PEQUEÑAS	patólogo al momento del diagnóstico en la biopsia confirmatoria y correlacionado con el diagnóstico final de trabajo por el hematólogo tratante	DICOTÓMICA	
	TIPO HISTOLÓGICO	Categorización de acuerdo a la clasificación de REAL/WHO. Indolentes: Linfoma folicular, marginal, linfocítico de célula pequeña; Agresivos: linfomas T, linfoma B de célula grande difuso, linfoma de Burkitt, Linfoma del manto, Linfoma folicular grado III	NOMINAL DICOTÓMICA	0=indolente 1 = agresivo
	SÍNTOMAS B	Presencia de uno o más de los siguientes síntomas registrados en la historia clínica, Pérdida inexplicable >10% del peso corporal en los últimos 6 meses antes de efectuar la estadificación Fiebre inexplicable, persistente o recidivante con temperaturas >38°C en el mes anterior, Diaforesis profusa nocturna y recidivante en el mes anterior de acuerdo al registro en la historia clínica del momento del diagnóstico	NOMINAL DICOTÓMICA	0= no 1 = si

TIPO	VARIABLES	DEFINICIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORIZACIÓN
DEPENDIENTE PARA RESPUESTA , INDEPENDIENTE PARA SOBREVIDA	BULKY	De acuerdo al registro del médico en la historia clínica o un diámetro mayor del tumor evidenciado por imágenes, examen clínico ó cirugía, mayor de 10cm.	NOMINAL DICOTÓMICA	0= n0 1 = si
	IPI ALTO	Score pronóstico (IPI) en linfomas no Hodgkin que incluye edad >60 años, LDH mayor del limite superior, ECOG, estadio, y compromiso extranodal asignándose 1 punto a la presencia de cada variable. Se categoriza IPI alto como un puntaje > 3 e IPI bajo 0-2 Se realizan modificaciones de acuerdo a la histología para linfoma folicular (FLIPI) y linfoma del manto (MIPI)	NOMINAL DICOTÓMICA	0= n0 1 = si
	TRATAMIENTO CON RITUXIMAB	quimioterapia convencional mas la adicción de rituximab como parte del esquema de primera línea.	NOMINAL DICOTÓMICA	0= n0 1 = si
	RADIOTERAPIA AL TTO	uso de radioterapia como parte del esquema de primera línea	NOMINAL DICOTÓMICA	0= n0 1 = si
	TIPO DE RESPUESTA AL TTO	Reporte de datos imaginológicos confirmados por médico hematólogo y/o oncólogo que	NOMINAL POLITÓMICA	1=completa 2= parcial 3 = sin respuesta

TIPO	VARIABLES	DEFINICIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORIZACIÓN
		<p>sean compatibles con la definición establecida de desaparición toda la enfermedad medible al terminar el tratamiento para respuesta completa (RC); disminución mayor del 50% sin crecimiento de otras lesiones define respuesta parcial (RP); falla en obtener RC/RP o incremento mayor al 50% en otros ganglios comprometidos define no respuesta que incluye las DEFINICIONES de enfermedad estable o progresiva de acuerdo a los criterios actualizados de The International Working Group response criteria for Malignant Lymphomas 2007. En caso de no encontrarse registro específico, se revisaran los reportes imaginológicos originales de la historia clínica y se calcularan de acuerdo a los criterios previamente definidos.</p>		
	RESPUESTA OBJETIVA	Presencia de datos imaginológicos compatibles con	NOMINAL DICOTÓMICA	0=si 1 = no

TIPO	VARIABLES	DEFINICIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORIZACIÓN
	RESPUESTA COMPLETA	<p>respuesta completa o respuesta parcial al final del tratamiento</p> <p>Reporte de datos imaginológicos confirmados por médico hematólogo y/o oncólogo que sean compatibles con la definición establecida de desaparición toda la enfermedad medible al terminar el tratamiento. En caso de no encontrarse registro específico, se revisaran los reportes imaginológicos originales de la historia clínica</p>	NOMINAL DICOTÓMICA	0=si 1 = no
DEPENDIENTE	TIPO DE CENSURAS EN MUERTE	Diferenciación del tipo de censura definiendo censura administrativa como aquella que tuvo la última consulta dentro del último mes de la fecha última de recolección de datos (Julio de 2012) o dentro de los meses de espera (no más de 3) al siguiente control registrados en la historia o que completaron 5 años de seguimiento sin muerte y censura por pérdida al seguimiento como aquellos que tuvieron su último control más de un mes antes de	NOMINAL POLITÓMICA	0= muerte 1 = administrativa 2 = muerte

TIPO	VARIABLES	DEFINICIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORIZACIÓN
		finalizar la recolección de datos o más allá de los meses de espera al siguiente control registrados en la historia (mínimo 3), y en quienes no se obtuvo información telefónica o en el registro de fallecidos del servicio de hematología y oncología del hospital.		
DEPENDIENTE	MUERTE	Registro de muerte confirmada por médico tratante o no tratante en la historia clínica. En aquellos pacientes perdidos al seguimiento se confirmará con llamada telefónica de acuerdo al número telefónico registrado en la historia clínica, cuya información debe ser confirmada por familiar y en los datos del registro de pacientes fallecidos del servicio de hematología y oncología del hospital	NOMINAL DICOTMICA	0 = no 1 = si
DEPENDIENTE	RECAIDA	Presencia de datos imaginológicos y/o patológicos confirmados por medico hematólogo y/o oncólogo que sean compatibles con actividad tumoral por linfoma confirmada por	NOMINAL DICOTÓMICA	0 = no 1 = si

TIPO	VARIABLES	DEFINICIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORIZACIÓN
		biopsia luego de obtener respuesta completa o parcial al finalizar el tratamiento, o definida como un incremento >50% en el tamaño de las lesiones o una lesión nueva mayor de 1,5cm confirmado por el médico tratante en la historia clínica.		
DEPENDIENTE	TIEMPO DE SOBREVIDA GLOBAL	Tiempo desde el diagnóstico del Linfoma no Hodgkin hasta la fecha de confirmación de muerte.	DE RAZÓN	AÑOS
DEPENDIENTE	TIEMPO DE SOBREVIDA LIBRE RECAIDA	Tiempo desde la confirmación de respuesta objetiva al tratamiento, hasta la fecha de la confirmación de recaída.	DE RAZÓN	AÑOS

9.10 Procedimientos para la recolección de información

Se determinó la población objeto por medio de la revisión de libro de registros de pacientes del servicio de Hematología y Oncología clínica del Hospital Militar Central, cuyo diligenciamiento es obligatorio por parte del personal de enfermería para cada paciente que ingresa al servicio o asiste a consulta.

Los datos de las variables dependientes e independientes se tomaron de la historia clínica del servicio de hematología y se complementaron por la historia clínica del área de estadística cuando fue necesario.

Los reportes originales de patología y mielograma se tomaron de la historia clínica, y en caso de no encontrarse se obtuvieron directamente del área de patología.

Los datos faltantes de las variables se tomaron por medio de entrevista telefónica o personal cuando fue posible, en caso contrario, se excluyeron del análisis.

10 MATERIALES Y MÉTODOS

El paso inicial del estudio consistió en la identificación de los pacientes con diagnóstico de linfoma atendidos en el servicio de Hematología y Oncología del Hospital Militar Central de Bogotá, entre el año 2000 y 2011. Para esto se revisó el libro de registros de pacientes del servicio, en el cual se registran todos los pacientes atendidos por el servicio, asignándoles un número de historia clínica única de ese servicio. Se realizó una lista que incluían todos los pacientes con diagnóstico de linfoma durante ese periodo y posteriormente se realizó una revisión de las historias clínicas de manera manual con el fin de excluir aquellas historias cuyo diagnóstico no correspondía o que fueran historias clínicas de pacientes menores de 17 años. A las historias clínicas restantes se les aplicó el instrumento de recolección de datos. Cuando se presentaron datos faltantes en la historia clínica del servicio se procedió a la revisión de la historia clínica central del departamento de estadística y en algunos casos se acudió a las llamadas telefónicas a aquellos pacientes o familiares, explicándoles previamente el motivo del estudio y obteniendo un consentimiento informado verbal del mismo. Aquellas historias de las cuales no se pudo obtener la información necesaria por ninguno de estos métodos se excluyeron del análisis. Posteriormente se procedió a introducir la información en una base de datos creada en Excel de acuerdo al protocolo establecido. Quincenalmente se realizó un análisis parcial y depuración de la base de datos con el fin de verificar la información y corregir

errores de digitación o clasificación. Finalmente se procedió al análisis estadístico de acuerdo a los objetivos establecidos con el programa STATA versión 11 y a la redacción del protocolo final con los resultados respectivos.

11 PLAN DE ANÁLISIS

-El análisis de datos se realizó en una cohorte dinámica. La fecha de inicio de seguimiento de la cohorte total fue el primero de enero de 2000 y con un seguimiento estimado de 5 años o hasta presentar muerte. En el caso de recaída sin muerte se siguieron hasta la fecha de muerte o completar los 5 años de seguimiento. Considerando que la cohorte fue dinámica y los sujetos ingresaron a diferentes puntos de tiempo del periodo de observación, la cohorte inicio en momentos diferentes para cada paciente y se censuró al completar 5 años de seguimiento, hasta la fecha de la última consulta o hasta presentar muerte. El punto 0 de ingreso a la corte de cada paciente fue la fecha del diagnóstico histopatológico del linfoma, la fecha de la recaída se calculó desde la fecha de la comprobación de la respuesta objetiva al tratamiento hasta la fecha de comprobación imaginológica y/o histológica de recaída del linfoma; y la fecha de muerte desde el diagnóstico hasta la fecha de comprobación de muerte. Considerando que existen sujetos que aun no han completado 5 años de seguimiento hasta el momento de la última recolección de datos para este informe, se realizó un análisis de sensibilidad por peor escenario en aquellos pacientes censurados sin evento con menos de 60 meses de seguimiento. La cohorte se seguirá hasta completar 5 años para todos los sujetos y se realizará el análisis final con dicha información.

-Se realizó una descripción general de las cohortes para establecer su comparabilidad mas allá de la característica principal a evaluar en cuanto a compromiso de medula ósea y determinar desbalances entre los grupos. El contraste de hipótesis y pruebas de independencia, se hizo

mediante chi cuadrado (variables dependientes cualitativas) t student (variables dependientes cuantitativas). En los casos con menos de 5 datos en una de las casillas de las tablas de contingencia, se usó prueba exacta de Fisher. Se determinó un nivel de significancia del 5% con cálculo de intervalos de confianza del 95%.

-La asociación entre variables dependientes e independientes de respuesta al tratamiento se realizó por Odds Ratio. El análisis multivariado de variables cualitativas dicotómicas, de respuesta al tratamiento se realizó por regresión logística.

-Se realizó además un análisis estratificado de acuerdo a variables de relevancia clínica y para controlar desbalances entre los grupos de comparación.

-La recaída y mortalidad se calcularon por medio de Tasas de incidencia de recaídas y tasas de mortalidad.

-El análisis de supervivencia se realizó por el método no paramétrico de Kaplan-Meier . La comparación de probabilidad de supervivencia entre los grupos se hizo con el test de long-rank o Wilcoxon de acuerdo a la probabilidad de evento por periodo de tiempo en las curvas de Kaplan-Meier.

-La asociación entre las variables dependientes de tiempo e independientes se realizó por medio de Hazard Ratio con regresión de cox.

-El análisis multivariado para variables dependientes de tiempo se realizó por regresión de cox y comparada con regresión de Poisson en caso de número de eventos esperados menores de 5.

-Se realizó un análisis de sensibilidad por pérdidas al seguimiento y censuras con seguimiento menor de 60 meses para el objetivo principal de sobrevida global.

-Se realizó prueba de bondad de ajustes post estimación de los modelos de regresión logística y de cox.

-Se utilizó el programa EXCEL 2010, EPIDAT 3.1 Y STATA 11.1 para el análisis estadístico.

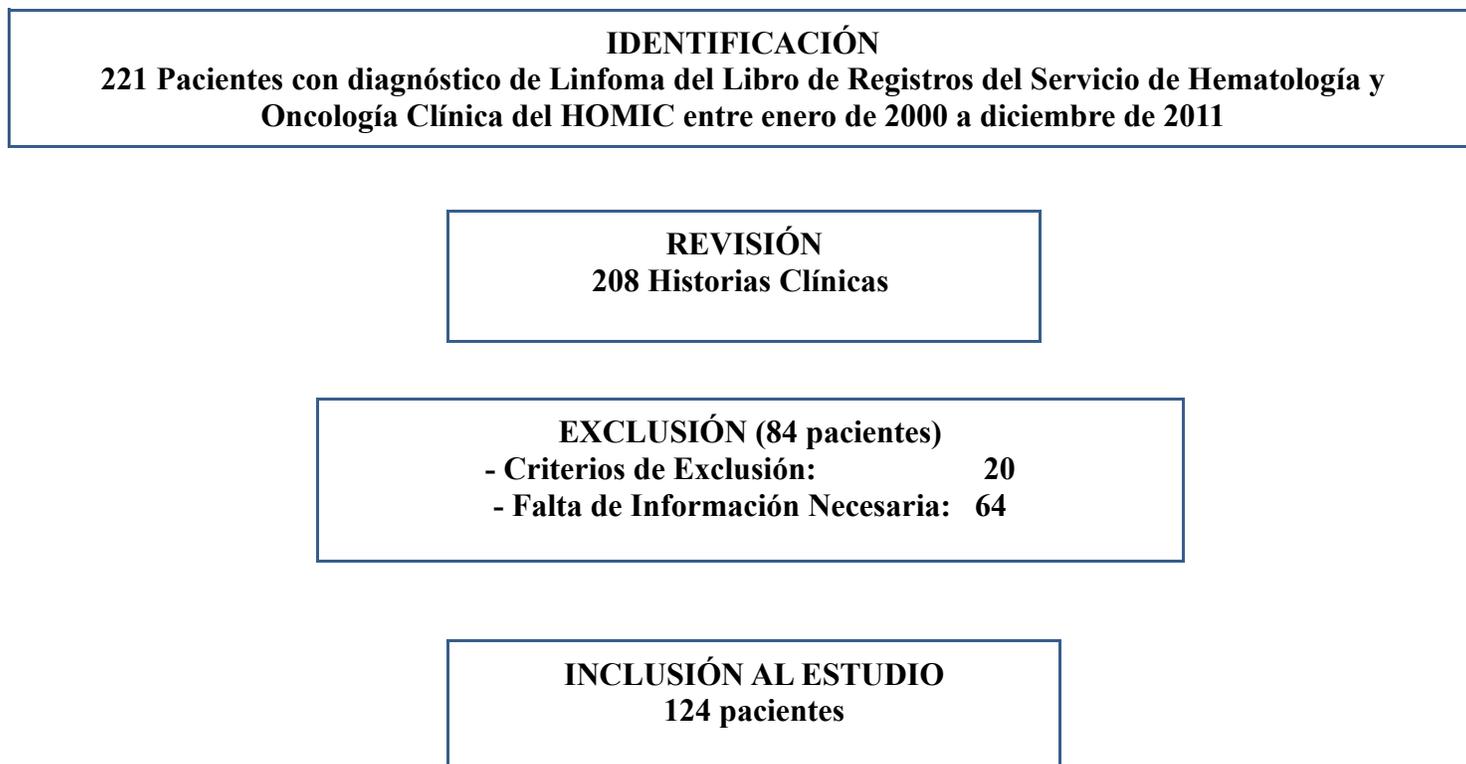
12 ASPECTOS ETICOS

Según la resolución 008430 de 1993, artículo 11 y teniendo en cuenta el respeto a la dignidad, protección de los derechos y bienestar del sujeto; este estudio se consideró de tipo observacional analítico, sin intervenciones directas sobre la población, por lo cual no existe ningún tipo de riesgo sobre la población estudiada. Además se guardó la confidencialidad de cada paciente con el fin de asegurar la privacidad de cada persona y respetar el secreto profesional. El estudio se presentó para aprobación en el Instituto de Investigaciones y Postgrados de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada con las consideraciones éticas respectivas dictadas por el comité, además se presentó al jefe del servicio de Hematología y Oncología de la institución para el aval del desarrollo del trabajo.

13 RESULTADOS

Se incluyeron 124 pacientes con linfomas no Hodgkin diagnosticados entre diciembre de 1999 y diciembre de 2011 (Figura 1).

Figura 1 IDENTIFICACIÓN E INCLUSIÓN DE PACIENTES



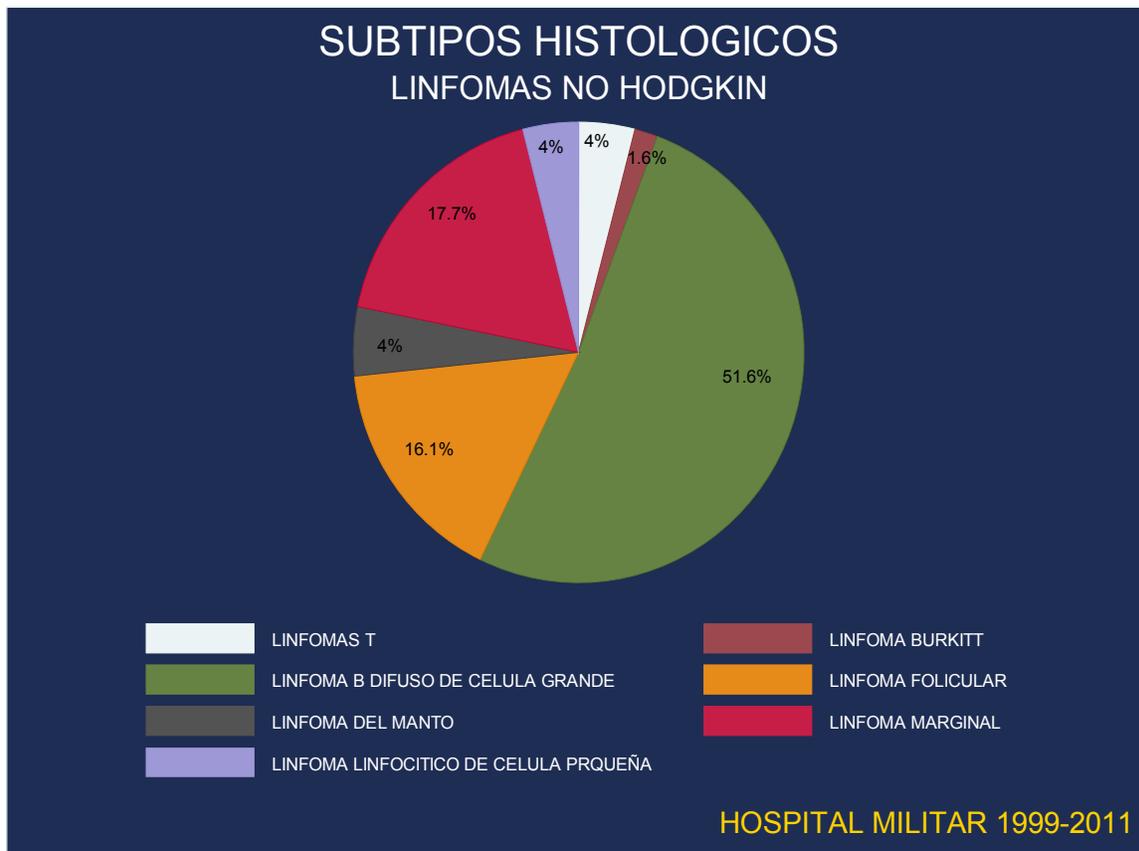
Las características demográficas de la población se describen en la tabla 1. La prevalencia del compromiso de médula ósea fue de 18,5%. La mayoría de pacientes eran menores de 65 años (68,5%) y de sexo masculino (62%). Se encontraron diferencias significativas en algunas características entre la cohorte de pacientes con y sin compromiso de médula ósea. Evidenciándose un peor estado funcional, mayor prevalencia de comorbilidades, estadio avanzado e IPI alto en el grupo de pacientes con compromiso de médula ósea.

Tabla 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN

CARACTERÍSTICA (n=124)	TOTAL	SIN COMPROMISO DE M.ÓSEA (n=101)	CON COMPROMISO DE M.ÓSEA (n=23)	VALOR DE P
GRUPO DE EDAD				
<64 años	68,5%	70(69,3%)	15(65,2%)	p=0,8 (Fisher)
64-79 años	25,8%	25(24,8%)	7(30,4%)	
>80 años	5,6%	6(5,9%)	1(4,3%)	
SEXO				
Femenino	37,9%	39(38,6%)	8(34,8%)	p=0,7
Masculino	62,1%	62(61,4%)	15(65,2%)	
E. FUNCIONAL ECOG				
0-1	59,7%	65(64,4%)	9(39,1%)	p=0,02
>2	40,3%	36(35,6%)	14(60,9%)	
COMORBILIDADES				
No	56,5%	63(62,4%)	7(30,4%)	p=0,005
Si	43,5%	38(37,6%)	16(69,6%)	
INFECCIÓN CON VIH				
No	97,6%	100(99%)	21(91,3%)	p=0,08
Si	2,4%	1(1%)	2(8,7%)	
SINTOMAS B				
No	47,6%	53(52,5%)	6(26,1%)	p=0,02
Si	52,4%	48(47,5%)	17(73,9%)	
ESTADIO				
I	21,8%	27(26,7%)	0(0%)	p<0,0001 (Fisher)
II	18,5%	21(20,8%)	2(8,7%)	
III	30,6%	34(33,7%)	4(17,4%)	
IV	29%	19(18,8%)	17(73,9%)	
ENFERMEDAD BULTOSA(BULKY)				
No	75%	78(77,2%)	15(65,2%)	p=0,23
Si	25%	23(22,8%)	8(34,8%)	
IPI ALTO				
0-2	52,4%	59(58,4%)	6(26,1%)	p=0,005 (Fisher)
>3	47,6%	42(41,6%)	17(73,9%)	

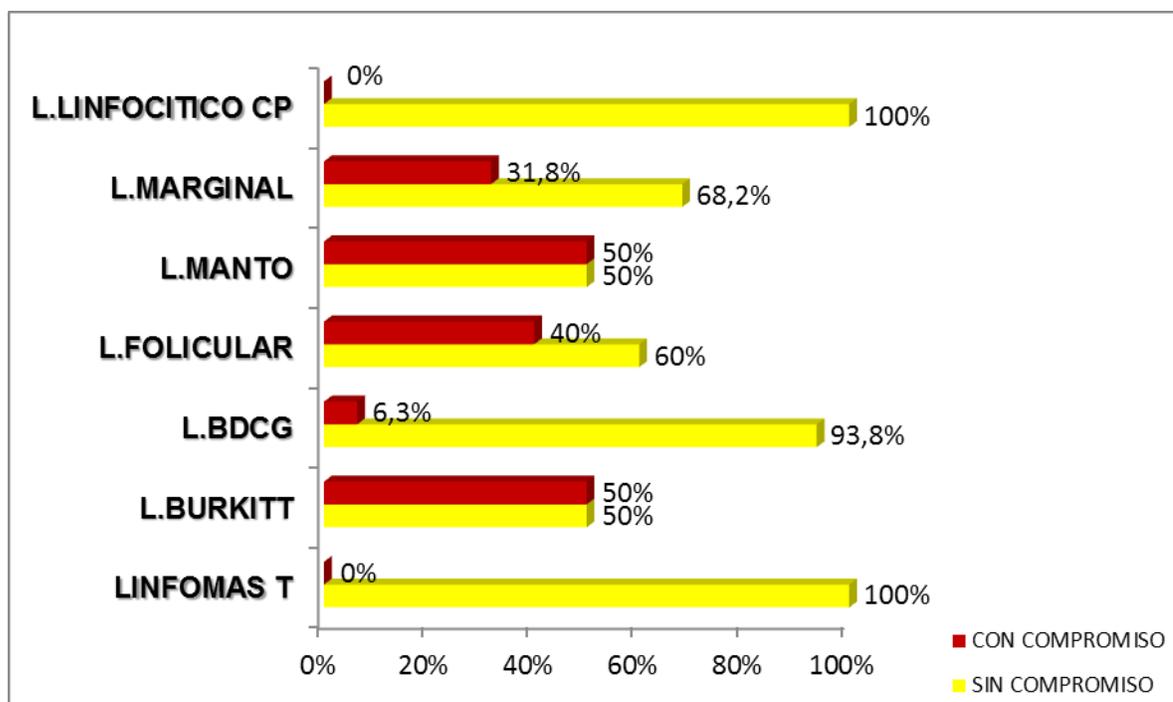
El subtipo histológico más prevalente fue el linfoma de célula B grande difuso, seguido por linfoma marginal y linfoma folicular (Figura 2).

Figura 2 DISTRIBUCIÓN DE SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE LINFOMAS NO HODGKIN



La prevalencia de compromiso de médula ósea difirió significativamente entre los subtipos histológicos ($p < 0,0001$ Fisher), siendo más frecuente el compromiso entre pacientes con linfomas del manto, folicular, Burkitt y marginal; y menos frecuente en pacientes con linfomas B de célula grande difuso en quienes el compromiso fue de 6,3% (Figura 3).

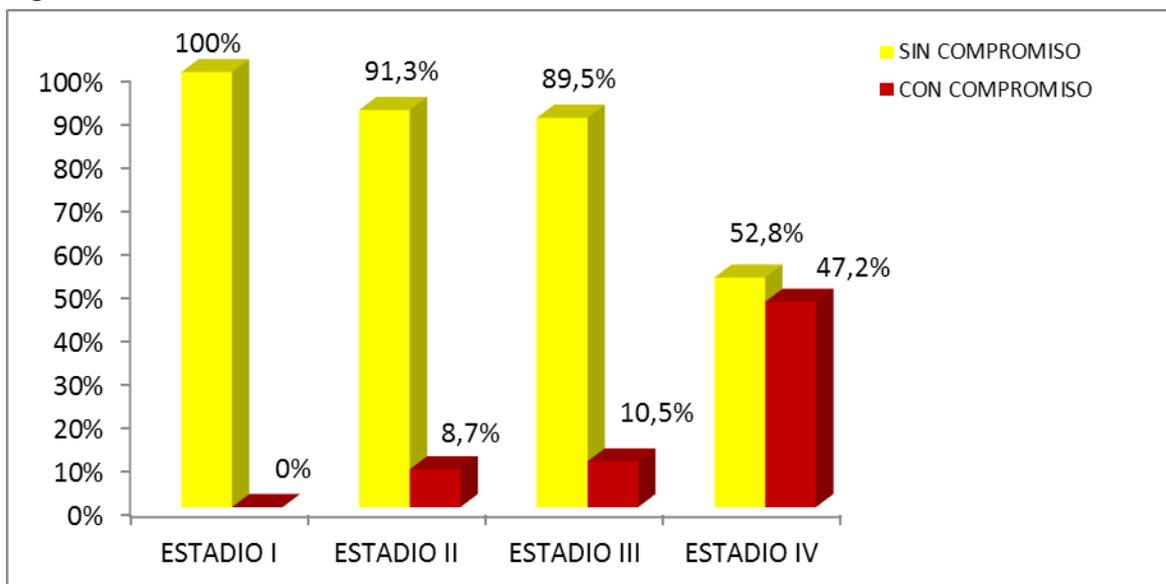
Figura 3 DISTRIBUCIÓN DEL COMPROMISO DE MÉDULA ÓSEA POR SUBTIPOS HISTOLÓGICOS



P<0,0001 (Fisher)

Al considerar el estadio clínico por Ann Arbor, ningún paciente con estadio I, tenía compromiso de médula ósea y el 47,2% de los pacientes con estadio IV lo presentaban (Figura 4), esta diferencia en la prevalencia entre el estadio clínico fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$ Fisher).

Figura 4 PREVALENCIA DEL COMPROMISO DE MÉDULA ÓSEA POR ESTADIO ANN ARBOR



P<0,0001 (Fisher)

13.1 Respuesta al tratamiento

En la población total, la respuesta completa fue del 74,19%, la parcial de 18,55% y no respuesta en 7,26%. El análisis bivariado, demostró que el compromiso de médula ósea y la enfermedad bultosa fueron predictores significativos de respuesta al tratamiento, con fuerte tendencia no significativa en histología burkitt, VIH, IPI alto y sexo masculino (Tabla 2).

Tabla 2 ANÁLISIS BIVARIADO PARA FALLO AL TRATAMIENTO (NO RESPUESTA)

VARIABLE	OR	IC95%	P (Fisher)
Con compromiso médula ósea vs sin compromiso	11,52	2,14-75,69	0,0013
Enfermedad bultosa vs no bultosa	7,2	1,39-46,66	0,007
Sexo masculino vs femenino	2,25	0,4-23,0	0,48
Linfomas agresivos vs indolentes	1,23	0,24-8,03	1
Con comorbilidades vs sin comorbilidades	0,62	0,09-3,12	0,73
VIH+ vs VIH-	7,06	0,10- 145,00	0,20
IPI>3 vs IPI 0-2	2,33	0,46-15,05	0,30
Quimioterapia con rituximab vs sin rituximab	1,80	0,27-19,65	0,69
Linfomas T vs otros linfomas	2,2	0,43-22,64	0,41
Linfoma Burkitt vs otros linfomas	14,2	0,16-1127,5	0,14
Linfoma B de célula grande difuso vs otros linfomas	1,1	0,24-6,28	1
Linfoma folicular vs otros linfomas	1,53	0,14-8,98	0,63
Linfoma marginal vs otros linfomas	0,55	0,01-4,59	1,0
Síntomas B vs no síntomas	0,70	0,13-3,48	0,73

El subgrupo de comparación entre pacientes que recibieron rituximab vs aquellos que recibieron quimioterapia sin este medicamento, demostró desbalance entre los grupos siendo más frecuente la presencia de enfermedad bultosa (15,2% vs 34,8% p=0,02) y de compromiso de médula ósea(13% vs 22,7% p=0,19) entre aquellos que recibieron rituximab. Por lo tanto se

realizó un análisis estratificado sobre el impacto en la respuesta objetiva de acuerdo a estas 2 variables, evidenciándose interacción estadísticamente significativa entre enfermedad bultosa (OR crudo 1,8, Combinado 1,1, Chic2 M-H: 0,01) y con fuerte tendencia por compromiso de medula ósea no significativa (OR crudo 1,8, Combinado 1,2, Chi2 M-H: 0,07).

El modelo de regresión logística (Tabla 3) confirmó la fuerte asociación entre la presencia de compromiso de medula ósea (OR 10,66 p=0,004) y enfermedad bultosa (OR 5,8, p=0,04) con la no respuesta objetiva al tratamiento. La prueba de bondad de ajuste del modelo confirmo el supuesto (P=0,449). La sensibilidad del modelo fue de 33,3%; especificidad 99,13%; y se espera que clasifique correctamente al 94,35% de los sujetos evaluados.

Tabla 3 REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA NO RESPUESTA AL TRATAMIENTO

VARIABLE	OR	IC95%	Valor P
Compromiso de médula ósea	10,66	2,09-54,28	0,004
Enfermedad bultosa	5,84	1,05-32,23	0,043
Linfoma de Burkitt	4,22	0,12-144,05	0,423
IPI alto	0,74	0,13-4,11	0,732
VIH positivo	2,07	0,11-36,45	0,617
Sexo masculino	1,14	0,17-7,54	0,889

P=0,002(Chi2)

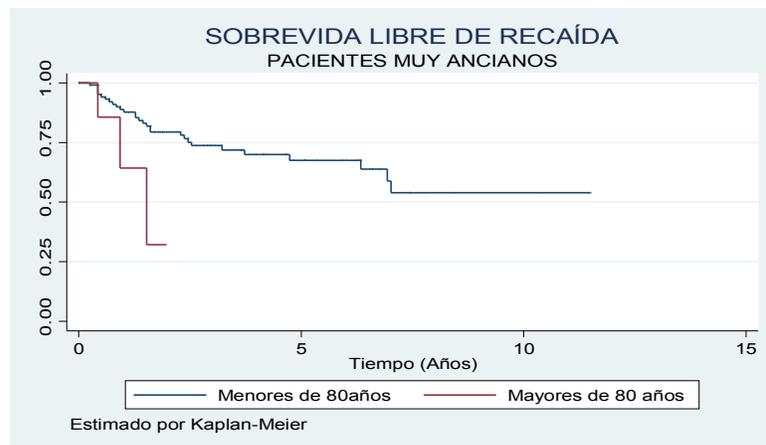
13.2 Sobrevida libre de recaída

La probabilidad de supervivencia libre de recaída a 5 años fue de 58% (IC95% 44%-69%) en la población total, la media de fue de 2,36años (DE 1,8años).

El análisis de supervivencia demostró que el compromiso de médula ósea no afectó la probabilidad de recaída (Log-Rank=0,99).

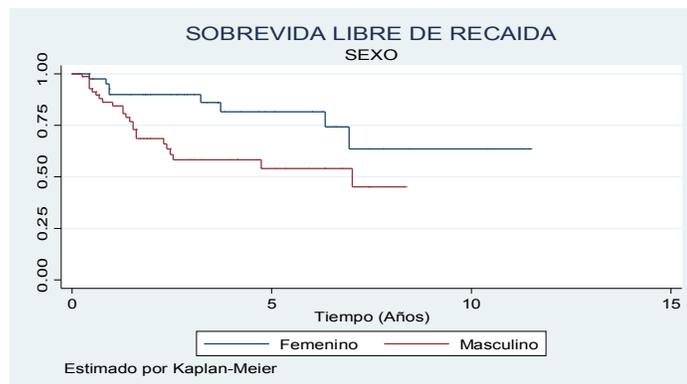
El análisis bivariado por Kaplan-Meier demostró asociación significativa entre sexo, edad >80 años, histología de linfoma linfocítico pequeño y respuesta completa al tratamiento con la probabilidad de recaída (Figura 5a-5t), (Tabla 4).

Figura 5 SOBREVIDA LIBRE DE RECAÍDA POR EDAD MAYOR DE 80



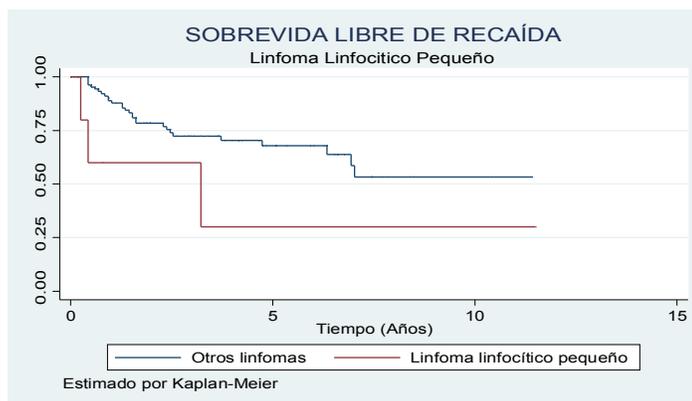
Log-Rank=0,028; Wilcoxon=0,048. Log-Rank=0,448 para edad >65 vs <65 años

Figura 6 SOBREVIDA LIBRE DE RECAÍDA POR SEXO



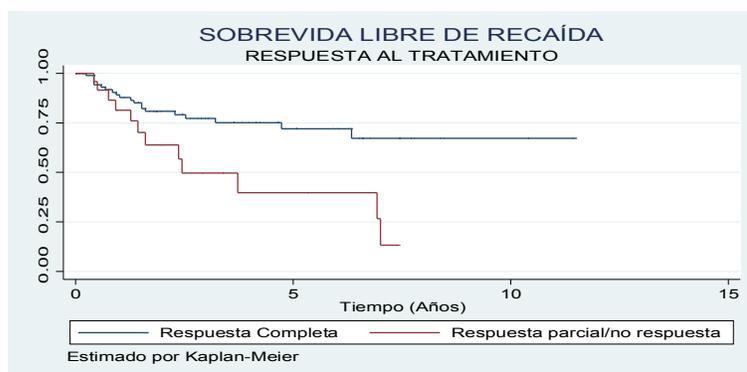
Log-Rank=0,015; Wilcoxon=0,012

Figura 8 SOBREVIDA LIBRE DE RECAÍDA - HISTOLOGÍA LINFOMA LINFOCÍTICO CÉLULA PEQUEÑA



Log-Rank=0,074; Wilcoxon=0,014

Figura 9 SOBREVIDA LIBRE DE RECAÍDA- RESPUESTA COMPLETA VS PARCIAL/NO RESPUESTA



Log-Rank=0,005; Wilcoxon=0,060

Tabla 4 ANÁLISIS BIVARIADO- SOBREVIDA LIBRE DE RECAÍDA (KAPLAN-MEIER)

VARIABLE	P valor Log-Rank	HR	IC95%
Con compromiso médula ósea vs sin compromiso	0,99	0,99	0,34-2,84
Enfermedad bultosa vs no bultosa	0,538	1,3	0,55-3,01
Sexo masculino vs femenino	0,015; 0,012(Wilcoxon)	2,59	1,15-5,79
Edad >80 años vs <80 años	0,028; 0,048(Wilcoxon)	3,59	1,05-12,32
Estadio avanzado III/IV vs I/II	0,122; 0,092(Wilcoxon)	1,7	0,84-3,77
Linfomas agresivos vs indolentes	0,627; 0,269(Wilcoxon)	0,84	0,41-1,69
Con comorbilidades vs sin comorbilidades	0,115	1,73	0,86-3,49

VIH+ vs VIH-	0,355; 1,0(Wilcoxon)	2,47	0,33-18,33
IPI>3 vs IPI 0-2	0,547; 0,339(Wilcoxon)	1,23	0,61-2,48
Quimioterapia con rituximab vs sin rituximab	0,396; 0,427(Wilcoxon)	1,4	0,63-3,08
Uso de radioterapia vs no radioterapia	0,238; 0,354(Wilcoxon)	1,58	0,73-3,43
Respuesta completa vs respuesta parcial/no respuesta	0,005; 0,060(Wilcoxon)	2,67	1,30-5,49
Linfomas T vs otros linfomas	0,799; 0,694(Wilcoxon)	1,29	0,17-9,58
Linfoma Burkitt vs otros linfomas	0,781	1,2	No calculable
Linfoma B de célula grande difuso vs otros linfomas	0,456; 0,209(Wilcoxon)	0,76	0,38-1,54
Linfoma folicular vs otros linfomas	0,433	1,42	0,58-3,46
Linfoma marginal vs otros linfomas	0,379; 0,675(Wilcoxon)	0,65	0,25-1,70
Linfoma del manto vs otros linfomas	0,648; 0,938(Wilcoxon)	1,39	0,32-5,93
Linfoma linfocítico de célula pequeña vs otros linfomas	0,074; 0,014(Wilcoxon)	2,58	0,85-9,34
Síntomas B vs no síntomas B	0,327; 0,494(Wilcoxon)	0,70	0,35-1,42

El análisis multivariado por regresión de Cox (Tabla 5) demostró que el sexo masculino, la presencia de comorbilidades, la respuesta completa al tratamiento y la histología de linfoma linfocítico de célula pequeña se asociaron de manera significativa e independiente con la supervivencia libre de recaída. La evaluación del modelo con prueba de asunción del supuesto de riesgos proporcionales, utilizando los residuos de Schoenfeld cumplió de forma global el supuesto (P=0,854)

Tabla 5 REGRESIÓN DE COX PARA SOBREVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDA

VARIABLE	HR	IC95%	Valor P
Sexo	3,02	1,18-7,73	0,021
Comorbilidades	3,55	1,61-7,82	0,002
Enfermedad bultosa	0,87	0,33-2,24	0,777
IPI alto	0,90	0,41-1,97	0,794
Respuesta completa al tratamiento	2,70	1,19-6,12	0,017

Linfoma linfocítico de célula pequeña	10,8	2,63-	0,001
	7	44,82	
Quimioterapia con rituximab	2,02	0,84-4,89	0,115

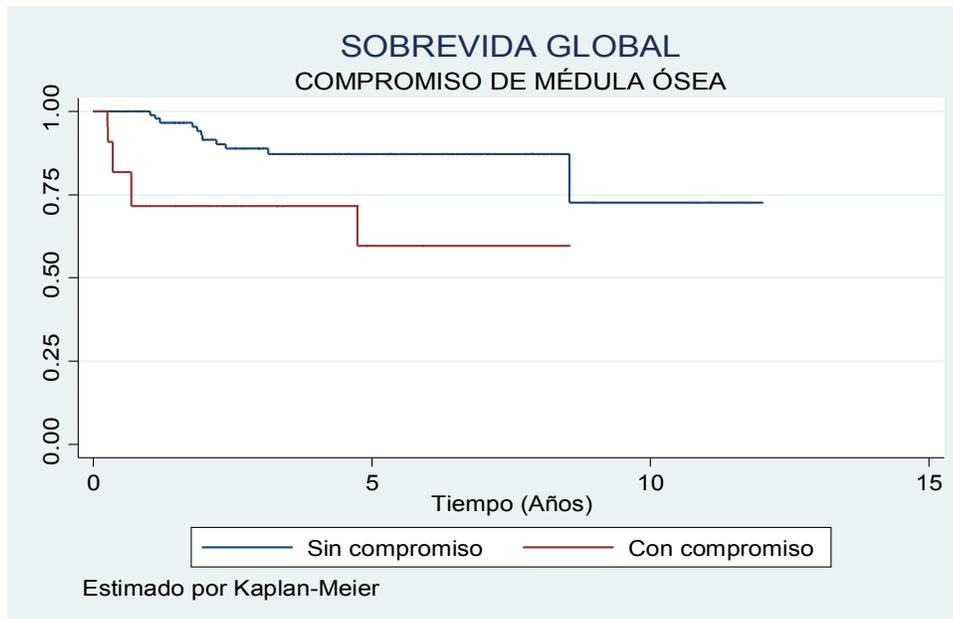
P=0,0022(Chi2)

13.3 Sobrevida global

En los pacientes con compromiso de médula ósea la proporción de sobrevida a 5 años fue de 59,6% (IC95% 29-80%) y de 84,7% (IC95% 73-91%) en los pacientes sin compromiso.

El análisis de supervivencia bivariado demostró que el compromiso de médula ósea afectó la sobrevida global de manera significativa (HR 3,74; Log-rank=0,0034) (Figura10), (Tabla 7).

Figura10. SOBREVIDA GLOBAL POR COMPROMISO DE MÉDULA ÓSEA



Log-Rank= 0,0034; Wilcoxon=0,0004

Tabla 6 ANÁLISIS BIVARIADO SOBREVIDA GLOBAL (KAPLAN-MEIER)

VARIABLE	Log-Rank	HR	IC95%
Con compromiso médula ósea vs sin compromiso	0,0034; Wilcoxon=0,0004	3,74	1,45-9,68
Enfermedad bultosa vs no bultosa	0,022; Wilcoxon=0,019	2,94	1,11-7,80
Sexo masculino vs femenino	0,158; Wilcoxon=0,204	2,12	0,73-6,15
Edad>65años vs <65años	<0,00001	6,83	2,43-19,21
Estadio avanzado III/IV vs I/II	0,005	6,43	1,46-28,34

VARIABLE	Log-Rank	HR	IC95%
Linfomas agresivos vs indolentes	0,483; Wilcoxon=0,991	1,42	0,52-3,84
Con comorbilidades vs sin comorbilidades	0,166; Wilcoxon=0,300	1,92	0,74-4,97
VIH+ vs VIH-	0,138; Wilcoxon=0,057	4,10	0,53-31,25
IPI>3 vs IPI 0-2	0,0002	7,59	2,15-26,80
Quimioterapia con rituximab vs sin rituximab	0,177; Wilcoxon=0,335	2,07	0,70-6,13
Uso de radioterapia vs no radioterapia	0,874; Wilcoxon=0,717	0,90	0,26-3,13
Respuesta al tratamiento vs no respuesta	<0,00001	5,36	2,66-10,81
Respuesta completa vs respuesta parcial	0,0741; Wilcoxon=0,035	2,66	0,87-8,18
Linfomas T vs otros linfomas	0,099; Wilcoxon=0,094	3,24	0,73-14,25
Linfoma Burkitt vs otros linfomas	0,003; Wilcoxon=0,001	11,63	1,44-93,76
Linfoma B de célula grande difuso vs otros linfomas	0,666; Wilcoxon=0,402	0,81	0,32-2,07
Linfoma folicular vs otros linfomas	0,494; Wilcoxon=0,170	1,46	0,48-4,46
Linfoma marginal vs otros linfomas	0,107; Wilcoxon=0,131	0,21	0,02-1,65
Linfoma del manto vs otros linfomas	0,280; Wilcoxon=0,754	2,21	0,50-9,68
Linfoma linfocítico de célula pequeña vs otros linfomas	0,781; Wilcoxon=0,620	1,33	0,17-10,20
Síntomas B vs no síntomas B	0,999; Wilcoxon=0,992	0,99	0,39-2,53
Recaída vs no recaída	0,024; Wilcoxon=0,057	2,77	1,09-7,05

El análisis estratificado evidenció una interacción significativa con la histología de célula B grande difuso, en quienes se encontró un riesgo mayor de muerte con esta histología si tenían médula ósea comprometida comparada con otras histologías (IRR 6,36 IC95%2,23-18,13; P=0,023). El uso de rituximab disminuyó el riesgo de muerte (IRR M-H 3,93 vs 5,15Crudo) pero sin significancia estadística (P=0,33). Similar observación se encontró entre aquellos pacientes que con compromiso de médula ósea obtenían respuesta objetiva al tratamiento, con

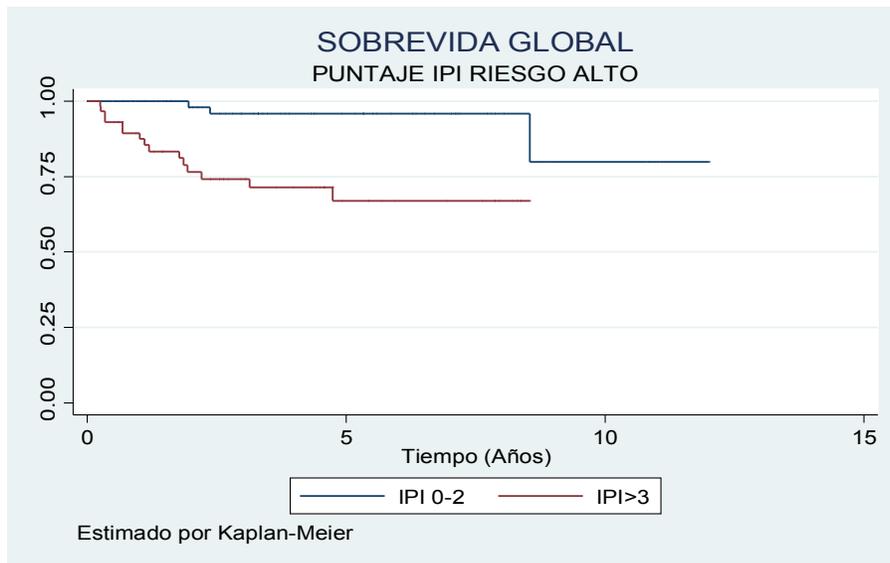
disminución del riesgo de muerte (IRR M-H 3,84 vs 5,15 Crudo), sin significancia estadística (P=0,224) (Tabla 8).

Tabla 7 ANÁLISIS ESTRATIFICADO PARA COMPROMISO DE MÉDULA ÓSEA Y SOBREVIDA GLOBAL

VARIABLE	IRR	IC95%	Valor P (M-H)
Compromiso de médula ósea	5,15	1,79-14,06	crudo
Quimioterapia con rituximab	3,93	1,48-10,43	0,33
Linfomas agresivos	7,83	2,81-21,77	0,705
Respuesta objetiva al tratamiento	3,84	1,32-11,17	0,224
Linfomas T	5,49	2,23-13,49	0,07
Linfoma B de célula grande difuso	6,36	2,23-18,13	0,023

El análisis multivariado por regresión de Cox (Tabla 9) demostró que la respuesta al tratamiento (HR 5,66 IC95%1,93-16,54; P=0,002) y el puntaje IPI alto (HR 7,78 IC95%1,59-37,97; P=0,011) fueron las variables más fuertemente asociadas de manera significativa con la probabilidad de muerte (Figura 11-12).

Figura 7. SOBREVIDA GLOBAL POR PUNTAJE IPI RIESGO ALTO



Log-Rank=0,0002; Wilcoxon=0,0002

Figura 8 SOBREVIDA GLOBAL POR RESPUESTA AL TRATAMIENTO



Log-Rank<0,00001; Wilcoxon<0,00001

Tabla 8 REGRESIÓN DE COX PARA SOBREVIDA GLOBAL

VARIABLE	HR	IC95%	Valor P
IPI alto	7,78	1,59-37,97	0,011
Respuesta al tratamiento	5,66	1,93-16,54	0,002
Linfoma B de célula grande difuso	0,60	0,12-2,88	0,525
Enfermedad bultosa	0,88	0,26-2,97	0,845
Linfoma de Burkitt	4,82	0,37-62,01	0,227
Uso de rituximab	2,04	0,64-6,44	0,223
Compromiso de médula ósea	0,89	0,17-4,52	0,888
Recaída	1,13	0,36-3,53	0,830

P<0,00001 (Chi2) del modelo de regresión

La evaluación del modelo con prueba de asunción del supuesto de riesgos proporcionales, utilizando los residuos de Schoenfeld cumplió de forma global el supuesto (P=0,382) al excluir la variable recaída (P=0,013) y determinar la valoración de la respuesta como respuesta objetiva al tratamiento (P=0,240), en lugar de respuesta al tratamiento como variable ordinal (P=0,0005).

El análisis de sensibilidad por censuras con menos de 60 meses de seguimiento (9,6% de los sujetos con <12 meses de seguimiento; 44,3% con >2 años y <5 años de seguimiento; 30,6% completaron 5 años de seguimiento sin el evento; y 15,3% con evento de muerte antes de los 5 años.) demostró hallazgos similares con la regresión de cox, confirmando a la respuesta objetiva HR 9,24 (IC95% 3,9-21,78; P<0,0001); e IPI alto HR 1,57 (IC95% 1,00-2,48; P=0,049) como las únicas variables significativamente asociadas con sobrevida global. Al incluir el control por variables de histología, el linfoma de Burkitt fue un factor pronóstico deletéreo adicional con un HR de 4,9 (IC95% 1,07-22,67; p=0,039) , disminuyendo ligeramente la significancia estadística del IPI alto HR 1,54 (IC95% 0,97-2,43; P=0,064).

La probabilidad de sobrevida a 5 años fue de 92% (IC95% 76%-97%) entre el grupo de pacientes con IPI bajo y con respuesta objetiva al tratamiento; de 73% (IC95% 54%-85%) entre aquellos con IPI alto, pero que obtuvieron respuesta al tratamiento ; y ningún paciente con IPI alto y sin respuesta al tratamiento se encontraba vivo a los 5 años; evidenciándose en este último grupo que todos los pacientes fallecieron antes del año desde la fecha de diagnóstico. El grupo de pacientes con IPI bajo que no obtuvieron respuesta al tratamiento fue muy raro en nuestra población (3 pacientes), por lo cual no se realizó análisis de este subgrupo (Grafica 13).

Estos datos son del análisis interino no definitivos, los cuales se evaluarán al completar los 5 años de seguimiento de la cohorte total, pero un análisis de sensibilidad de peor escenario evidenciaría una sobrevida a los 3 años de 70% y a los 5 años de 45% en el grupo de pacientes con IPI bajo y respuesta al tratamiento, comparada con una sobrevida de 53% a los 3 años y 24% a los 5 años en aquellos con IPI alto y respuesta al tratamiento; en el grupo de IPI alto y sin respuesta, ningún paciente viviría más allá de 1 año (Grafica 14). Esta estimación guarda relación con el análisis interino actual del estudio.

Figura13. SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS DE ACUERDO A PUNTAJE IPI Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO (ANÁLISIS INTERINO)

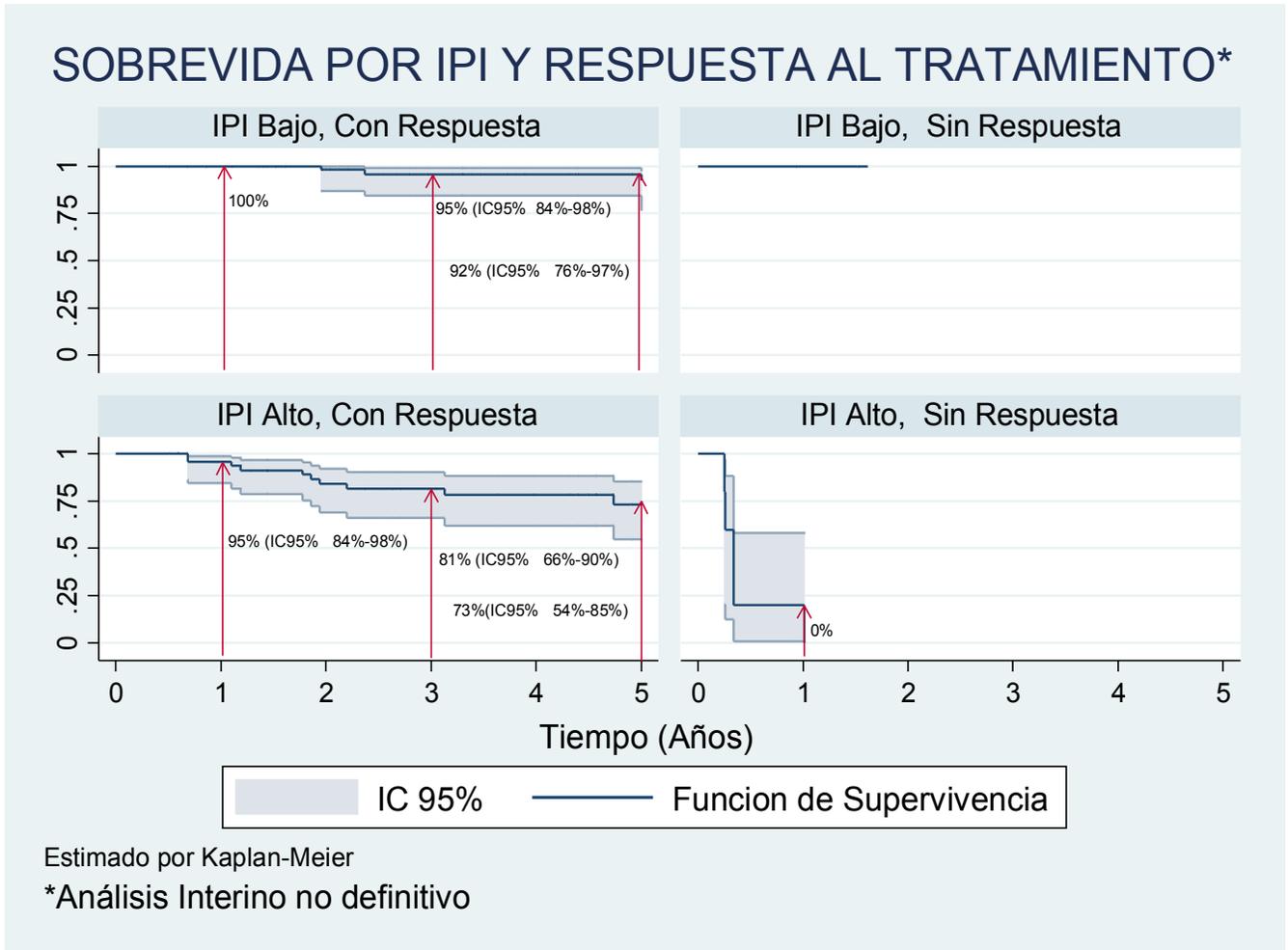
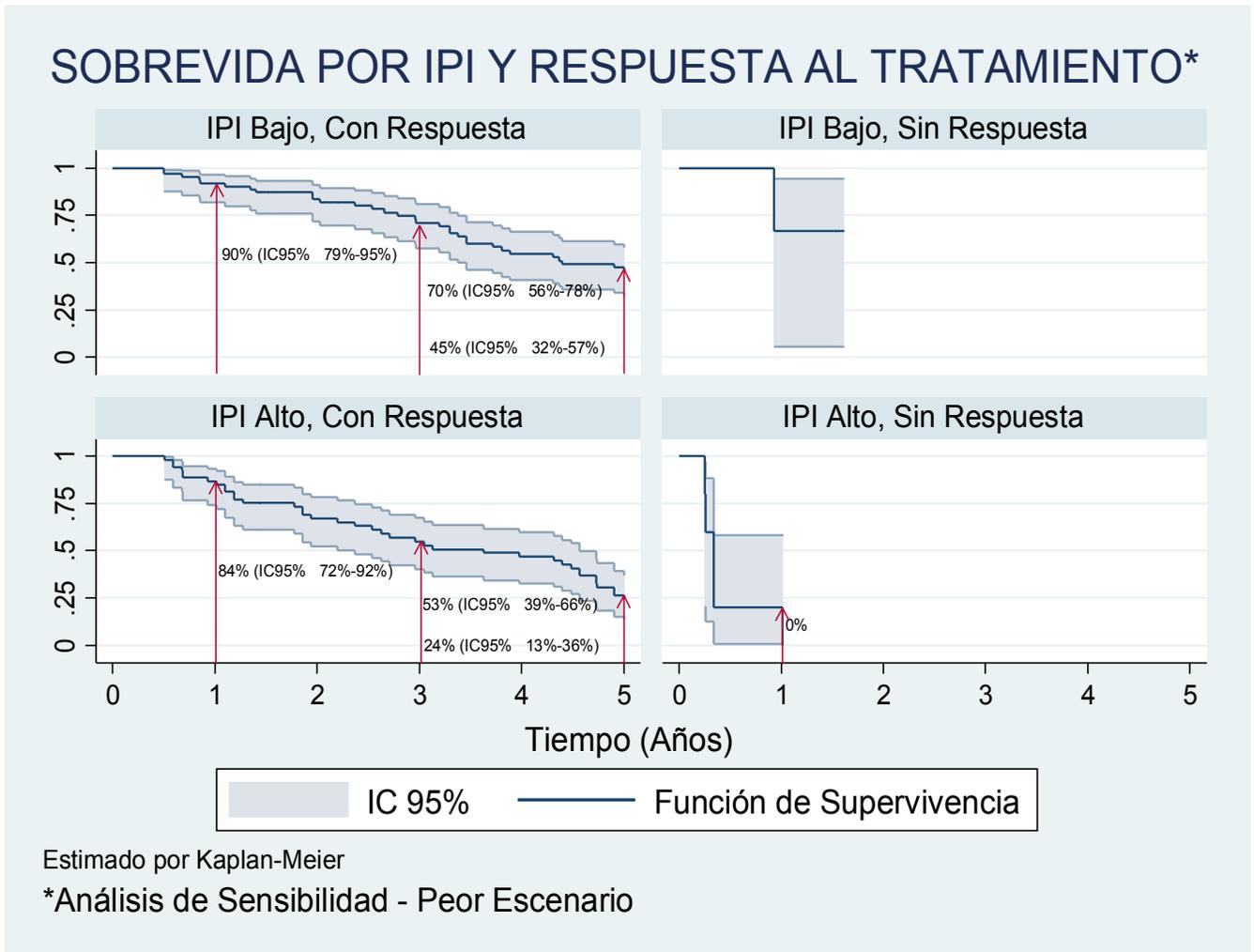


Figura14. SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS DE ACUERDO A PUNTAJE IPI Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO (ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD POR PEOR ESCENARIO)



14 DISCUSIÓN

Desde la publicación inicial del Proyecto Internacional en Factores Pronósticos de Linfomas no Hodgkin en 1993, se estableció al Índice Pronóstico Internacional (IPI), como el mejor predictor de sobrevida y recaída [15]. En este estudio que incluyó más de 2000 pacientes, tanto el compromiso de médula ósea como la enfermedad bultosa se asociaron de manera significativa y desfavorable con la sobrevida global, tasa de respuesta y sobrevida libre de recaída en el análisis bivariado, pero no se demostró un valor pronóstico independiente en el modelo predictivo final. Sin embargo en una publicación reciente, Sehn y cols. en un estudio con casi 800 pacientes, encontraron que el compromiso de médula ósea sí fue un factor pronóstico independiente para sobrevida global y recaída en pacientes con linfoma B de célula grande difuso, incluso controlando el análisis multivariado por el puntaje IPI [35]. A pesar de esto, los resultados no son consistentes entre todos los estudios que han analizado este punto en particular [33, 35,45-49].

A la luz del conocimiento, los resultados de este estudio son los únicos publicados con población exclusivamente latinoamericana que evalúan el valor pronóstico y predictivo de la médula ósea comprometida además del IPI y otros factores clínicos relevantes. En esta población analizada demostramos que el compromiso de médula y la enfermedad bultosa fueron factores predictivos de pobre respuesta al tratamiento. El análisis bivariado para sobrevida global demostró asociación similar, sin embargo en el análisis multivariado, los únicos factores asociados de manera significativa con sobrevida global fueron el IPI y la respuesta al tratamiento; y ni el compromiso de médula ósea ni la presencia de enfermedad bultosa fueron factores pronósticos independientes. Nuestro análisis multivariado incluyó variables de histología como linfoma de Burkitt y linfoma B de célula grande, debido a que

nuestra población tenía diferentes subtipos histológicos, lo cual es diferente a la población analizada por Sehn y cols. exclusivamente con linfomas B de célula grande. Además se incluyó la respuesta al tratamiento y la recaída como posibles factores asociados a sobrevida, características que no se ha evaluado de manera regular en los estudios pronósticos previamente publicados. A pesar de esto, al excluir del modelo estas variables de histología y respuesta; y dejando el análisis de regresión multivariado sólo con compromiso de médula ósea, IPI, enfermedad bultosa e infección por VIH; fue solo el puntaje de IPI el único factor pronóstico independiente estadísticamente significativo asociado con mortalidad. No podemos excluir falta de poder en nuestro estudio como una explicación a esta ausencia de significancia estadística con las otras variables, a pesar del poder estimado del 90%, este pudo verse disminuido por la dilución que pudo ejercer la mezcla de diferentes histologías analizadas. Sin embargo el análisis bivariado, multivariado y estratificado no encontró asociación entre linfomas agresivos versus indolentes y sobrevida global, que explicaran un efectos confusor por esta variable. De la misma forma, diferentes estudios han demostrado que el compromiso de médula ósea afecta de manera similar el pronóstico tanto en linfomas agresivos [33] como indolentes [34].

Un aspecto importante del estudio es que incluimos en el análisis multivariado la respuesta al tratamiento como factor pronóstico para sobrevida, y se demostró una fuerte asociación con sobrevida global. Los estudios que han evaluado factores pronósticos clínicos como el compromiso de médula ósea, no han analizado la respuesta al tratamiento dentro del modelo multivariado y esto quizá podría llevar a descubrir un efecto confusor, en el que algunas características clínicas relevantes pudieran ser en sí más factores predictores de la respuesta al tratamiento, que factores directamente relacionados con sobrevida.

En este estudio se evidenció, que tanto el compromiso de médula ósea y la enfermedad bultosa fueron las variables más fuertemente asociadas con pobre respuesta al tratamiento, especialmente para linfomas B de célula grande y pacientes con IPI alto, para quienes el análisis estratificado demostró una interacción positiva (p M-H=0,006).

Este dato es de gran relevancia clínica para nuestra población porque entre aquellos pacientes con IPI alto y que no tenían respuesta objetiva al tratamiento, prácticamente el 100% fallecieron antes del año desde el diagnóstico.

El uso de rituximab en esta población disminuyó el riesgo de muerte tanto con el compromiso de médula ósea como con enfermedad bultosa, pero sin eliminar el riesgo incrementado comparado con la población sin estos factores presentes. La pequeña muestra de pacientes analizados y el diseño de este estudio impiden sacar conclusiones definitivas al respecto. Tampoco existen datos de estudios clínicos aleatorizados que evalúen específicamente este interrogante. En el estudio pivote del grupo GELA por Coiffier y cols, sólo 56 pacientes (28%) tenían compromiso de médula ósea en el grupo aleatorizado a rituximab y no se han publicado datos sobre la diferencia en respuesta y pronóstico en este subgrupo [52]. Un reciente estudio [55] demostró menores concentraciones valle de rituximab en pacientes con linfoma folicular con compromiso tumoral en médula ósea o enfermedad bultosa, comparado con aquellos sujetos sin estas características, lo cual esta acorde con la eficacia disminuida reportada en nuestro estudio. Otros factores como la expresión disminuida de CD20 y la expresión aumentada de CD19 que han demostrado respuesta reducida a los esquemas con rituximab [53], tampoco se analizaron en nuestra población.

Las principales limitaciones de nuestro estudio a parte de la inclusión de diferentes histologías, ya previamente comentado, son la recolección retrospectiva de información, el pequeño

número de pacientes incluidos, y la no finalización del seguimiento de 5 años para todos los sujetos de la cohorte que aún no han desarrollado el evento.

Sin embargo a pesar de ser retrospectivo, nuestro estudio incluyó de manera cuidadosa aquellos pacientes con información adecuadamente registrada en su historia clínica que garantizó al menos una mayor confiabilidad de los datos analizados. El control de errores aleatorios en nuestro estudio se basó en establecer un tamaño de muestra con un poder del 90% para evitar un error β y una significancia del 5% para disminuir el riesgo de error α , de acuerdo a información clínica previa, con resultados obtenidos de una revisión sistemática de la literatura para este punto en particular, este sin embargo se disminuyó con la inclusión de diferentes histologías. El sesgo de información y mala clasificación no diferencial, frecuente en este tipo de estudios se intentó disminuir con la definición clara de las variables dependientes e independientes incluidas, con base en estudios previos y algunas recomendaciones internacionales al respecto al seguimiento y monitoreo de pacientes con linfomas no Hodgkin. El potencial sesgo de mala clasificación no diferencial dado principalmente por la falta de completación de los 5 años estimados para toda la cohorte, se intentó controlar parcialmente con un análisis de sensibilidad de peor escenario, lo cual sin embargo no lo elimina, y obliga a un seguimiento completo de la población, tal como actualmente sucede con los pacientes, el análisis aún continua. El fenómeno de confusión de muy difícil control, se intentó minimizar con el uso de análisis multivariados y estratificados considerando para estos la inclusión de variables derivadas no solo de los datos descriptivos y bivariados desde el punto de vista estadístico, sino teniendo en cuenta con igual importancia la plausibilidad biológica y relevancia clínica de las variables analizadas, a pesar de esto no se excluye de manera absoluta las limitaciones que se presentan en los estudios retrospectivos.

En cuanto a la no compleción del seguimiento estimado de 5 años para toda la cohorte sin el evento, es importante anotar que si bien un 9,6% de los pacientes aun no han completado 1 año de seguimiento, mas del 80% de los pacientes tienen al menos 3 años de seguimiento y el análisis de sensibilidad por peor escenario para los pacientes censurados con menos de 5 años de seguimiento encontró conclusiones similares que el análisis inicial. Sin embargo, este análisis de sensibilidad es solo un argumento adicional de la confiabilidad de los hallazgos, pero la cohorte aun esta en seguimiento y se realizará un análisis adicional al completar 5 años desde el inicio de la cohorte.

La validez externa de nuestros resultados con posibilidad de inferencia a otras poblaciones, está limitada por las características particulares de los sujetos estudiados en una institución única de IV nivel en Colombia con posibilidad de sesgos de selección, y requiere confirmación en estudios clínicos similares en población Latinoamericana.

Una potencial limitación desde el punto de vista de práctica clínica de nuestro estudio es que nosotros usamos la respuesta al final y no la interina como la variable definitoria de respuesta al tratamiento. En nuestra institución la evaluación interina de respuesta al tratamiento se usa actualmente de manera rutinaria en la mayoría de casos con Tomografía Computarizada y ocasionalmente con PET/CT, sin embargo los datos de muchos pacientes incluidos en este análisis no cuentan consistentemente con dicha información, por lo cual no podemos determinar si encontrar una no respuesta al tratamiento de manera mas temprana cambiara el pronóstico de los pacientes en nuestra población. Sin embargo, si bien algunos datos de la literatura encuentran un valor pronostico especialmente con el uso de PET/CT [56-60] todos los reportes no son consistentes en este aspecto y existen resultados divergentes, especialmente

| [para la histología de célula B grande difuso \[61-63\]](#) y [linfomas del manto \[64\]](#), y su aplicación como guía de tratamiento tampoco ha demostrado utilidad [65].

Debido a que no todos los pacientes de nuestra población tenían de manera constante la realización de otros marcadores de inmunohistoquímica complementarios o técnicas de imagen funcionales, este análisis no tuvo en cuenta otros factores pronósticos actualmente considerados potencialmente útiles, tal como el Ki67 elevado [22], alteraciones de STAT3, sobre expresión de p53 [25], recuento de macrófagos con anticuerpos monoclonales específicos de linaje [26], expresión de CD10, Bcl-6, Bcl-2, MUM1 [27] y la respuesta en PET al final del tratamiento [28]. Sin embargo la capacidad de predicción pronóstica de estos factores ha sido evaluada de manera separada y no existen estudios que validen su utilidad en conjunto, así como tampoco se disponen de datos consistentes con población latinoamericana. En este momento, las guías internacionales de NCCN recomiendan sólo el uso de los métodos de estadificación y estratificación convencionales además del PET/CT [30].

Nuestros datos no confirman, pero si plantean la hipótesis de que aquellos pacientes con IPI alto y compromiso de medula ósea o enfermedad bultosa, que son quienes tienen el mayor riesgo de no respuesta al tratamiento, deberían recibir esquemas más agresivos con mayor probabilidad de respuesta, por la alta letalidad que implica este fallo al tratamiento en esta población.

Esto debería confirmarse idealmente en un ensayo clínico aleatorizado en población latinoamericana. Sin embargo, datos recientes del estudio clínico fase III del grupo GELA LNH03-2B demostraron mejor supervivencia global con esquemas de quimioterapia más intensivos que el R-CHOP [54] en pacientes de riesgo bajo, lo cual podría ser una alternativa muy atractiva a considerar en este grupo de pacientes. Igualmente considerar optimización de la

dosis de rituximab basado en predictores farmacocinéticos podría ser una atractiva estrategia terapéutica, que requiere confirmación en experimentos clínicos controlados [55].

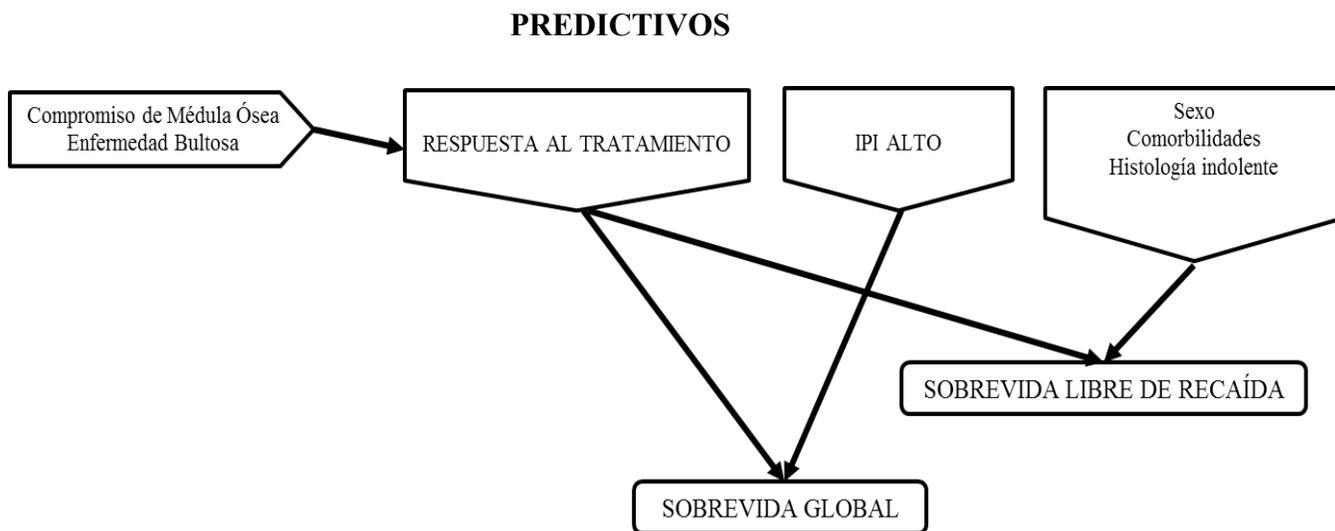
15 CONCLUSIONES

Nuestro estudio confirma un valor predictivo significativo para el compromiso de médula ósea y enfermedad bultosa para la respuesta al tratamiento. La sobrevida global sólo fue impactada por el puntaje IPI y la respuesta al tratamiento; el compromiso de medula ósea si bien significativo en el análisis bivariado, no fue significativo cuando se controló por estas variables de respuesta, quizá por un efecto confusor ejercido entre el compromiso de médula ósea, la respuesta al tratamiento y la sobrevida global; efecto evidenciado en el análisis multivariado de Cox (Figura 15).

RECOMENDACIONES

1. Nuestro estudio plantea la opción de considerar la estratificación no solo pronostica sino también predictiva de los pacientes con linfomas no Hodgkin, adicionando a demás el compromiso de medula ósea y la enfermedad bultosa como predictores de respuesta.
2. En pacientes con IPI de riesgo alto y compromiso de medula ósea o enfermedad bultosa sugerimos considerar tratamiento de primera línea más agresivo basando en intensificación del protocolo y optimización de la dosis de rituximab, dentro de un estudio clínico prospectivo.

Figura 15. RELACIÓN HIPOTÉTICA DE FACTORES PRONÓSTICOS Y



16 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jaffe E.S, Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms, Chap 8. Swerdlow S.H, Campo E, Harris N.L, Jaffe E.S, Pireli S.A, Stein H, Thiele J, Vardiman J.W (Eds): WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lyon 2008
2. Siegel R, Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10–29..
3. Globocan IAR 2008:<http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=170> consultado 01 Octubre de 2011.
4. SEER Statitics: <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html#incidence-mortality> Consultado 14 jun 2012.
5. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20 B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010;28(14):2373-2380.

6. Rappaport H: Tumors of the hematopoietic system, in *Atlas of Tumor Pathology*, sec 3, fasc 8, p 97. US Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1966.
7. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89(11):3909-3918.
8. Greer JP, Williams M. Non-Hodgkin Lymphoma un Adults. Greer P, Wintrobe's clinical hematology, 12th ed. 2008; 91: 2144-2194.
9. Scherr PA, Hutchison GB, Neiman RS. Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure. *Cancer Res* 1992;52:5503s-5509s.
10. Zheng T, Blair A, Zhang Y, et al. Occupation and risk of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *J Occup Environ Med* 2002;44:469-474.
11. Colt JS, Davis S, Severson RK, et al. Residential insecticide use and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:251-257.
12. Quintana PJ, Delfino RJ, Korrnick S, et al. Adipose tissue levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Environ Health Perspect* 2004;112:854-861.
13. Kaushansky K et al., Pathology of malignant lymphomas, Chap 98. Williams Hematology, 8a ed. Copyright © 2010, by The McGraw-Hill Companies.
14. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1861.
15. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329: 987-994.

16. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998;16:2780–2795.
17. Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Bosch F, et al. Applicability of the International Index for Aggressive Lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 1994;12:1343–1348.
18. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004;104:1258–1265.
19. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004;103:2474–2479.
20. Pfreundschuh M, et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol*. 2008 May;9(5):435-44. Epub 2008 Apr 8.
21. Ribera JM. Adverse prognosis of bulky disease in good-risk DLBCL. *Lancet Oncol* 2008 May;9(5):406-07
22. Gaudio F et al. High Ki67 index and bulky disease remain significant adverse prognostic factors in patients with diffuse large B cell lymphoma before and after the introduction of rituximab. *Acta Haematol*. 2011;126(1):44-51. Epub 2011 Mar 24

23. Mounier N, Spina M, Gabarre J, et al. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: Final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood* 2006;107:3832–3840.
24. Marti-Carvajal AJ, Cardona AF, Lawrence A. Interventions for previously untreated patients with AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD005419.
25. Cabanillas F. Non-Hodgkin's lymphoma: the old and the new. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011 Jun;11 Suppl 1:S87-90. Epub 2011 Apr 28.
26. Wada N, et al. Tumour-associated macrophages in diffuse large B-cell lymphoma: a study of the Osaka Lymphoma Study Group. *Histopathology*. 2012 Jan;60(2):313-9. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04096.x.
27. Seki R, et al. Prognostic impact of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci*. 2009 Oct;100(10):1842-7. Epub 2009 Jul 1.
28. Zanoni I et al, Use of PET/CT to evaluate response to therapy in lymphoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Dec;55(6):633-47
29. Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1990;17:43–50.
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non Hodgkin Lymphomas. V2.2011
31. Zhang Q, Foucar K. Bone Marrow Involvement by Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009) 873–902
32. Lim ST, et al. Can patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma be treated without bone marrow biopsy? *Annals of Oncology* 16: 215–218, 2005

33. Bennett JM, Cain KC. The significance of bone marrow involvement in Nond Hodgkin's lymphoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Experience. *J Clin Onco* 1986; 4: 1462-1469
34. Gronich N, Radnay J. Clinical outcome of low-grade NHL patients with bone marrow involvement. *European Journal of Clinical Investigation* 2007;37, 305–309
35. Sehn L, Scott DW. Impact of Concordant and Discordant Bone Marrow Involvement on Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1452-7. Epub 2011 Mar 7.
36. SH Yi, Y Xu. Prognostic impact of bone marrow involvement (BMI) and therapies in diffuse large B cell lymphoma. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2009 May;30(5):307-12
37. Yan Y et al, Clinical and prognostic significance of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13:1336–1342.
38. Robertson LE, et al. Discordant bone marrow involvement in diffuse large cell lymphoma: a distinct clinicopathological entity associated with a continuous risk of relapse. *J Clin Oncol* 1991;9:236–242.
39. Fisher DE, et al. Diffuse large cell lymphoma with discordant bone marrow histology. Clinical features and biological implications. *Cancer* 1989;64:1879–1887.
40. Hodges GF, et al. Bone marrow involvement in large cell lymphoma. Prognostic implications of discordant disease. *Am J Clin Path* 1994;101:305–311.
41. Tilly H, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003 Dec 15;102(13):4284-9. Epub 2003 Aug 14.

42. Recher C et al, Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Nov 26;378(9806):1858-67
43. Gao G et al. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncologica*, 2010; 49: 3–12
44. Castillo JJ et al. Rituximab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of 15 prospective studies. *Am J Hematol*. 2012 Mar;87(3):330-3. doi: 10.1002/ajh.22275. Epub 2012 Feb 3.
45. Seneviratne L et al. Clinical, immunologic, and pathologic correlates of bone marrow involvement in 291 patients with acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood*. 2001;98:2358-2363
46. Campbell J et al. The prognostic impact of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma varies according to the degree of infiltration and presence of discordant marrow involvement. *Eur J Haematol* 2006; 76: 473–480
47. Chug et al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. *Blood*. 2007;110:1278-1282.
48. Gaudio F et al. High Ki67 Index and Bulky Disease Remain Significant Adverse Prognostic Factors in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma before and after the Introduction of Rituximab. *Acta Haematol* 2011;126:44–51
49. Sh Y et al. Prognostic impact of bone marrow involvement (BMI) and therapies in diffuse large B cell lymphoma. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2009 May;30(5):307-12.

50. Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity and mortality. *Br J Haematol* 2003;121:949-51.
51. Malempati S et al. Bone Marrow Aspiration and Biopsy. *N Engl J Med* 2009;361:e28.
52. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; **346**: 235–42.
53. Johnson NA, Boyle M, Bashashati A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: reduced CD20 expression is associated with an inferior survival. *Blood*. 2009;113(16):3773-3780.
54. Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al, for the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; **378**: 1858–67.
55. Jäger U, Fridrik M, Zeitlinger M, Heintel D, Hopfinger G, Burgstaller S, Mannhalter C, Oberaigner W, Porpaczy E, Skrabs C, Einberger C, Drach J, Raderer M, Gaiger A, Putman M, and Greil R. Rituximab serum concentrations during immuno-chemotherapy of follicular lymphoma correlate with patient gender, bone marrow infiltration and clinical response. *Haematologica*. In press 2012; 97:doi:10.3324/haematol.2011.059246
56. [Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27\(11\):1906-14. Epub 2009 Mar 9](#)
57. [Yang DH, Min JJ, Song HC, Jeong YY, Chung WK, Bae SY, et al. Prognostic significance of interim ¹⁸F-FDG PET/CT after three or four cycles of R-CHOP](#)

- [chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Cancer. 2011 Jun;47\(9\):1312-8. Epub 2011 Feb 18.](#)
58. [Safar V, Dupuis J, Itti E, Jardin F, Fruchart C, Bardet S, et al. Interim \[18F\]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. J Clin Oncol. 2012 Jan 10;30\(2\):184-90. Epub 2011 Dec 12.](#)
59. [Park S, Moon SH, Park LC, Hwang DW, Ji JH, Maeng CH, et al. The impact of baseline and interim PET/CT parameters on clinical outcome in patients with diffuse large B cell lymphoma. Am J Hematol. 2012 Sep;87\(9\):937-40. doi: 10.1002/ajh.23267. Epub 2012 Jun 23.](#)
60. [Lanic H, Mareschal S, Mechken F, Picquenot JM, Cornic M, Maingonnat C, et al. Interim positron emission tomography scan associated with international prognostic index and germinal center B cell-like signature as prognostic index in diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2012 Jan;53\(1\):34-42. Epub 2011 Aug 1.](#)
61. [Pregno P, Chiappella A, Bellò M, Botto B, Ferrero S, Franceschetti S, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. Blood. 2012 Mar 1;119\(9\):2066-73. Epub 2012 Jan 10.](#)
62. [Cox MC, Ambrogi V, Lanni V, Cavalieri E, Pelliccia S, Scopinaro F, et al. Use of interim \[18F\]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography is not justified in diffuse large B-cell lymphoma during first-line immunochemotherapy. Leuk Lymphoma. 2012 Feb;53\(2\):263-9. Epub 2011 Sep 23.](#)

63. [Yoo C, Lee DH, Kim JE, Jo J, Yoon DH, Sohn BS, Kim SW, Lee JS, Suh C, et al. Limited role of interim PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Ann Hematol. 2011 Jul;90\(7\):797-802. Epub 2010 Dec 22.](#)
64. [Mato AR, Svoboda J, Feldman T, Zielonka T, Agress H, Panush D, et al. Post-treatment \(not interim\) positron emission tomography-computed tomography scan status is highly predictive of outcome in mantle cell lymphoma patients treated with R-HyperCVAD. Cancer. 2012 Jul 15;118\(14\):3565-70. doi: 10.1002/cncr.26731. Epub 2011 Dec 16.](#)
65. [Moskowitz CH, Schöder H, Teruya-Feldstein J, Sima C, Iasonos A, Portlock CS, et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in Advanced-stage diffuse large B-Cell lymphoma. J Clin Oncol. 2010 Apr 10;28\(11\):1896-903. Epub 2010 Mar 8.](#)

17 ANEXOS

ANEXO 1

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

HOSPITAL MILITAR CENTRAL, BOGOTÁ

Formulario No. _____ Fecha diligenciamiento (d/m/a) : ___/___/___

Nombre _____ Cedula _____ No.HC _____

Género M__F__ Edad al diagnóstico (años) _____

FECHA DE DIAGNÓSTICO (d/m/a) ___/___/___

FECHA DE TRATAMIENTO d/m/a) ___/___/___

FECHA DE FIN DE TRATAMIENTO d/m/a) ___/___/___

FECHA DE RECAÍDA d/m/a) ___/___/___

FECHA DE ULTIMO CONTROL d/m/a)___/___/___

FECHA DE MUERTE d/m/a)___/___/___

SUBTIPO DIAGNÓSTICO DE LINFOMA: 1. Linfomas T____ 2. Linfoma Burkitt

3. LCBGD____ 4. Linfoma Folicular____ 5. Linfoma Manto____
6.LinfomaMarginal____ 7.Linfoma Linfoma Linfocítico Pequeño _____

GRADO HISTOLOGICO: agresivo ____ indolente ____

ESTADIO: I____ II____ III____ IV____

SINTOMAS B: SI____ NO____

IPI (puntaje):____ MIPI (puntaje) ____ FLIPI (puntaje) _____

VIH: SI____ NO____

ECOG: 0____ 1____ 2____ 3____ 4____ 5____

COMORBILIDADES: SI____ NO____

ENFERMEDAD BULTOSA: SI____ NO____

COMPROMISO DE MÉDULA ÓSEA: SI____ NO____

COMPROMISO DISCONDARTE : SI____ NO____

TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA:

TRATAMIENTO SIN QUIMIOTERAPIA____ QUIMIOTERAPIA SIN RITUXIMAB____

QUIMIOTERAPIA CON RITUXIMAB____

RESPUESTA AL TTO :

RESPUESTA COMPLETA ____ RESPUESTA PARCIAL____ SIN RESPUESTA ____

Diligenciado por _____

ANEXO 2

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA DE LITERATURA

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA (PUBMED, EMBASE)

((#2) AND #7) AND #11) AND #9

#12 Search ((#2) AND #7) AND #11) AND #9 20:34:25 879

#11 Search (infiltr* OR involvement) 20:31:03 403128

#9 Search "Lymphoma"[Mesh] OR "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh] OR "Lymphoma, Follicular"[Mesh] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] OR "Leukemia-Lymphoma, Adult T-Cell"[Mesh] OR "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"[Mesh] OR "Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh] OR "Lymphoma, Large-Cell, Immunoblastic"[Mesh] OR "Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone"[Mesh] OR "Lymphoma, T-Cell, Peripheral"[Mesh] OR "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"[Mesh] OR "Burkitt Lymphoma"[Mesh] OR "Lymphoma, Extranodal NK-T-Cell"[Mesh] OR "Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma"[Mesh] OR "Lymphoma, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell"[Mesh] OR "Lymphoma, T-Cell"[Mesh] OR "Lymphoma, B-Cell"[Mesh] OR "Hodgkin Disease"[Mesh] 20:29:28 136648

#7 Search (biopsy OR myelogram OR immunohistochemistry) 20:27:34 2605754

#2 Search "Bone Marrow"[Mesh] OR "Bone Marrow Examination"[Mesh]

SCIELO-LILACS, GOOGLE: linfoma+medulla+osea. 1 resultado relevante, no evidencio relación con descenlaces, incluyo Leucemia Linfocítica Crónica

AHS; EHA; ASCO;ESMO: Búsqueda en proceedings de los principales congresos de hematología y oncología a nivel mundial de las bases de datos de abstracts disponibles online con los términos Lymphoma, bone marrow.