

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

T E S I S

SEGURIDAD Y EFICACIA DE DOS ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA
EN EL TRATAMIENTO DE LINFOMA DE BURKIT
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. EXPERIENCIA DE DIEZ AÑOS
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ (1995-2005)

PARA OBTENER EL GRADO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
PRESENTA:
DRA. GLENDA LISSETTE JUÁREZ CABALLERO

MÉXICO D.F., 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE :
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

Presenta:

Dra. Glenda Lissette Juárez Caballero.

Asesor de tesis:

Dra. Martha Zapata Tarrés.

Médico adscrito a servicio Oncología Pediátrica.

Porque nuestra gloria es ésta: el testimonio de nuestra conciencia, que con sencillez y sinceridad de Dios, no con sabiduría humana, sino con la gracia de Dios, nos hemos conducido en el mundo.

2do Corintios 1:12

Vosotros también, poniendo toda diligencia por esto mismo, añadid a vuestra fe virtud; a la virtud, conocimiento; al conocimiento, dominio propio; al dominio propio, paciencia; a la paciencia, piedad; a la piedad, afecto fraternal; y al afecto fraternal, amor.

2da Pedro 1:5-6

AGRADECIMIENTOS

Así ha dicho Jehová, redentor tuyo, el Santo de Israel:

Yo soy Jehová Dios tuyo, que te enseña provechosamente, que te encamina por el camino que debes seguir.

Isaías 48:17.

Y todo lo que creyeres en oración lo recibiréis.

Mateo 21:22.

“Todas las batallas importantes son libradas dentro de uno”

Sheldon Cop.

Agradezco en primer lugar a Dios, quien me guió en este camino cuando no había grandes motivos para continuar. A mis padres que me apoyaron y que con su sabiduría me instaron a seguir. A mi hermana que me mantuvo alegre a pesar de todo. A mi novio quien con amor me cuidó y protegió en todo momento. A la Dra Rocío Peña y a la Dra. Celia Alpuche quienes como buenas mentoras me ayudaron y respaldaron cuando mas lo necesitaba. Y a todo el equipo de trabajo del servicio de Oncología; especialmente a la Dra. Martha Zapata, quien me apoyó y supo escucharme; y a todos mis compañeros residentes, quienes fueron los mejores amigos que pude desear.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS
ANTECEDENTES
JUSTIFICACIÓN
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
OBJETIVOS
GENERAL
ESPECÍFICOS
HIPÓTESIS
MATERIAL Y MÉTODOS
TIPO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN OBJETIVO
CRITERIOS DE SELECCIÓN
CRITERIOS DE INCLUSIÓN
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN
DEFINICIÓN DE VARIABLES
ANÁLISIS ESTADÍSTICO
RESULTADOS
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
ANEXO I
ANEXO II
BIBLIOGRAFÍA

I. ANTECEDENTES

Los linfomas son la tercera neoplasia mas frecuente en niños y adolescentes en los Estados Unidos. Es responsable de aproximadamente el 13% del cáncer diagnosticado en este grupo de edad. Dentro de este grupo, los linfomas no Hodgkin representan aproximadamente el 60% y la enfermedad de Hodgkin representa el porcentaje restante (1).

Los linfomas se han agrupado de acuerdo a múltiples clasificaciones en base al descubrimiento de nuevas herramientas de inmunohistoquímica así como de biología molecular. Estas clasificaciones también se han modificado de acuerdo a la utilidad clínica de las mismas. Actualmente la clasificación vigente es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en el 2002, que combina las características inmunofenotípicas de los linfomas de acuerdo al riesgo clínico de cada uno (2).

De esta manera los linfomas no Hodgkin se dividen entonces en grado bajo, intermedio y alto de acuerdo a su agresividad clínica. Los linfomas de grado bajo e intermedio predominan en adultos; por el contrario más del 90% de los linfomas no Hodgkin en niños son de alto grado. Se postula que esta distintos comportamientos se deben a las diferencias que existen en los cambios de maduración celular y en el funcionamiento del sistema inmune.

Las diferentes clasificaciones utilizadas son: Rappaport, NCI Working Formulation y actualmente la Clasificación Revisada de Linfomas Europea-Americana (REAL).

Categoría WHO Actualizada REAL	Categoría (Working Formulation)	Inmunofenotipo
Linfoma Linfoblástico	Linfoma Linfoblástico	Célula T
Linfoma de Burkitt y Tipo-Burkitt	Linfoma maligno células pequeñas no hendidas	Célula B madura
Linfoma de Células Grandes Difusa	Linfoma de Células Grandes	Célula B madura
Linfomas de Células Grandes Anaplásico,sistémico	Linfoma maligno inmunoblástico	CD30+ (Ki-1+) Célula T o nula
Linfoma de Células Grandes Anaplásico, cutáneo		Usualmente CD30+

Actualmente se utiliza la Clasificación de la OMS donde existen cuatro subtipos principales de linfomas no Hodgkin en la infancia (de alto grado):

- 1- Linfoma de células pequeñas no hendidas (Burkitt y Burkitt-like),
- 2- Linfoma linfoblástico,
- 3- Linfoma de células B grandes
- 4- Linfoma anaplásico de células grandes.

De los niños y adolescentes diagnosticados con linfoma no Hodgkin, aproximadamente el 40% son Burkitt o Burkitt-like, 30 % linfoma linfoblástico, 20% linfoma de células B grandes y 10% linfoma de anaplásico de células grandes. En este trabajo nos enfocaremos a los Linfomas de Burkitt.

Historia y Epidemiología

Históricamente el Linfoma de Burkitt fue nombrado por Denis Parsons Burkitt en los años 50' quien describió su peculiar distribución anatómica en pacientes africanos. Se considera una de las neoplasias con mas alta tasa de crecimiento lo cual se ha relacionado con complicaciones al diagnóstico o al inicio de tratamiento (1).

A diferencia de la incidencia de Linfoma de Hodgkin que tiene una distribución bimodal, la incidencia del Linfoma No Hodgkin aumenta a lo largo de la vida.

En el grupo de edad menor de 15 años, el Linfoma no Hodgkin se presenta casi el doble en la población blanca que en los negros y ocurre de dos a tres veces mas en los niños que en las niñas. Específicamente en el Linfoma de Burkitt se ha observado una relación hombre:mujer de 2 a 3 :1. Con una edad promedio en Africa de 7 años y en la variedad esporádica a los 11 años (3).

Hay grupos que tienen un riesgo aumentado de presentar linfomas que incluyen los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia congénita (ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich), aquellos que tienen un síndrome de inmunodeficiencia adquirida y los que están recibiendo terapia inmunosupresora (1).

Existe poca información disponible respecto a la epidemiología. La mayor parte es conocida respecto al Linfoma de Burkitt “africano” que se asocia al virus de Epstein Barr (VEB) en prácticamente todos los casos y también tiene una alta incidencia en regiones holoendémicas de malaria como es África sub-sahara y Nueva Guinea Papua (5, 6).

En la forma esporádica, el virus de Epstein-Barr se asocia con la enfermedad en un 20% de los casos.

Entre los factores que se han relacionado con la predisposición a padecer linfomas se incluyen la exposición a químicos del medio ambiente como solventes, insecticidas, herbicidas, aunque existe poca información en niños (7,8).

Patología

El Linfoma de Burkitt es un linfoma difuso (sin patrón nodular), aunque en algunas ocasiones involucra selectivamente folículos germinales que pueden ser observados en preparaciones histológicas, particularmente en los ganglios linfáticos a los que drena un tumor.

Las células del Linfoma de Burkitt tienen una relación núcleo-citoplasma alta, aunque no tan elevada como en los linfoma linfoblástico. Las células son de forma y tamaño uniforme en las preparaciones histológicas, siendo mas evidente la variabilidad en las preparaciones citológicas (8).

El grado de pleomorfismo celular es importante para distinguir entre Linfoma de Burkitt y Linfoma de Burkitt-like; este último con mayor variabilidad en tamaño y forma. El núcleo es redondo u oval y tiene un patrón de la cromatina nuclear fenestrado con múltiples (de 2 a 5) nucleolos discernibles fácilmente. Ocasionalmente las células pueden tener un nucleolo único central, pero la presencia de un nucleolo en varias células es más observado en los Linfomas de Burkitt-like. El borde del citoplasma es muy basófilo debido al alto contenido de ARN y usualmente contiene vacuolas lipídicas (que tiñen con tinciones lipídicas como es el rojo oleoso).

Los macrófagos (también llamados “tingible body macrophages”) se observan de manera esparcida a lo largo de las células del tumor. Esto contiene detritus nuclear, la mayoría

ingeridas por las células tumorales que sufren apoptosis y originando la apariencia característica de “cielo estrellado”. Este patrón no es patognomónico del Linfoma de Burkitt y puede ser observado en cualquier tumor de rápida proliferación.

El Linfoma de Burkitt tiene el fenotipo de un centro germinal, expresando inmunoglobulinas de superficie (IgS) que, en más del 90% es IgM asociada con cadenas ligeras kappa o lambda.

A nivel molecular, los genes de las inmunoglobulinas sufren siempre rearrreglos y las moléculas de las inmunoglobulinas contienen mutaciones hipervariables. Otros antígenos asociados a células B se expresan, incluyendo CD10, CD19, CD20, CD22, CD38, CD79a y CD77. TdT es negativo.

El inmunofenotipo del Linfoma de Burkitt-like es mas variable, y hasta el momento no se han descrito diferencias claras entre ambos. La tasa de proliferación es un factor importante para dicha diferencia.

La presencia de una translocación cromosómica no aleatoria que resulta en la yuxtaposición del oncogen c-myc con secuencias de inmunoglobulinas, ya sea de cadenas pesadas o ligeras, es característica del Linfoma de Burkitt , pero ha sido descrito en una pequeña fracción de los linfomas de células grande estirpe B (cerca del 10%). Las opciones de translocación son: el oncogen c-myc en el cromosoma 8 con la cadena pesada de inmunoglobulinas en cromosoma 14 o bien con la cadena ligera kappa del cromosoma 2 o con la cadena ligera lambda del cromosoma 22.

Algunos Linfoma de Burkitt like tienen la translocación t(14:18) y algunos hasta la translocación t(14;18) o t(8;14).

El gen c-myc está asociado con proliferación celular y, en ausencia de las señales correctas para proliferación conduce la célula a apoptosis. La traslocación del locus para cadenas pesadas de inmunoglobulinas del cromosoma 8 al cromosoma 14 provoca una pérdida de dicha regulación. Esta es la lesión molecular central en las lesiones de Linfoma de Burkitt.

Cuadro clínico

La presentación clínica de los linfomas no Hodgkin en los niños es variable y va a depender del subtipo histológico, la extensión de la enfermedad y el sitio primario del tumor. A diferencia de los adultos los cuales se presentan con enfermedad localizada en ganglios linfáticos, los niños típicamente se presentan con enfermedad fuera de ganglios con involucro del mediastino en el 26% de los casos, en abdomen el 31% de los casos y cabeza o cuello en el 29% de los casos (1, 9).

Debido a que la neoplasia tiene un rápido crecimiento y diseminación hematógena; aproximadamente dos tercios de los niños y adolescentes con Linfoma no Hodgkin tienen enfermedad localmente avanzada o metastásica al momento del diagnóstico.

Los síndromes clínicos asociados a Linfoma de Burkitt varían en las distintas regiones del mundo, pero en todas el compromiso abdominal es el más frecuente. En África ecuatorial y Nueva Guinea el involucro mandibular es común; cerca del 50% de los pacientes presentan tumor confinado a la mandíbula, el involucro abdominal está presente en una pequeña fracción de pacientes y ocasionalmente hay involucro de órbita o a nivel paraespinal.

Los síntomas son dolor, inflamación, cambio en los hábitos intestinales, náusea, vómito, evidencia de sangrado de tubo digestivo o raramente perforación intestinal.

La presentación con una masa en fosa iliaca derecha o intususcepción es relativamente común en la mayor parte de las regiones del mundo (esto está causado por tumores muy pequeños, por lo que después de la cirugía de urgencia, los pacientes en general tienen un excepcional buen pronóstico), este cuadro clínico parece poco frecuente en África ecuatorial.

El involucro de los riñones y el páncreas es frecuente. La afección a ovario es frecuente en mujeres. El derrame pleural y la ascitis, que casi siempre contienen células malignas, la afección a hueso, faringe, nasofaringe así como senos paranasales son todos sitios relativamente frecuentes de presentación. El involucro a tiroides y glándulas salivales es más común en los pacientes de África ecuatorial. El involucro testicular como sitio de presentación ocurre en un bajo porcentaje de pacientes mientras que el involucro a mamas, aunque raro, ocurre en pacientes femeninas cerca de la pubertad o en mujeres lactando.

El involucro a mandíbula, fuera de África y Nueva Guinea, es poco frecuente. En África ecuatorial, el tumor mandibular se relaciona con la edad ocurriendo particularmente en niños pequeños (10,11).

El involucro a médula ósea es raro en África ecuatorial pero está presente en aproximadamente 20% de los pacientes de países industrializados, con frecuencias intermedias en otros sitios.

La presentación clínica en algunos pacientes consiste en un síndrome similar a la leucemia sin masas sólidas linfomatosas, solo con presencia de linfadenopatías y hepatoesplenomegalia, esta variedad es muy rara en África ecuatorial. Los pacientes con presentación leucémica fueron alguna vez incluidos en las series de leucemia aguda linfoblástica comprendiendo del 2 al 5% de todos los pacientes en grandes series. En la clasificación franco-americano-británica (FAB), estos casos se referían como leucemia linfoblástica aguda "L3". Hoy, aunque ya no se incluyen en las leucemias linfoblásticas agudas, estos casos siguen refiriéndose como leucemia aguda de células B aunque este término puede confundir, y es mejor mantener el término "Linfoma de Burkitt" o, si se desea "Leucemia de Burkitt" para evitar el concepto erróneo de que estos pacientes se tengan que tratar con terapia de leucemia linfoblástica aguda.

El involucro a sistema nervioso central (demostrado por pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo, parálisis del nervios craneales y tumor epidural) es muy común en los pacientes de África ecuatorial, pero raro en otros sitios y presentaciones clínicas (10,11).

Estadificación

En niños con Linfoma no Hodgkin la etapa de la enfermedad se determina de acuerdo a la clasificación de Murphy

❖ ETAPA 1

- Un solo tumor (extraganglionar) o involucro de una cadena ganglionar con exclusión de mediastino o abdomen

❖ ETAPA 2

- Un solo ganglio con involucro de una cadena ganglionar.

- Dos o mas cadenas ganglionares del mismo lado del diafragma.
 - Dos o mas tumores(extraganlionares) con o sin involucro de ganglios regionales del mismo lado del diafragma.
 - Un tumor gastrointestinal primario (usualmente del área ileocecal) con o sin involucro de ganglios mesentéricos que fue completamente resecado.
- ❖ ETAPA 3
- Dos o mas tumores (extraganlionares) en lados opuestos del diafragma.
 - Dos o mas cadenas ganglionares arriba y abajo del diafragma.
 - Cualquier tumor primario dentro del tórax (mediastinal, pleural o tímico).
 - Enfermedad primaria intraabdominal extensa.
 - Cualquier tumor paraespinal o epidural, independientemente de que involucre otros sitios.
- ❖ ETAPA 4
- Cualquier hallazgo de los previamente mencionados con involucro inicial de sistema nervioso central, médula ósea o ambos.

La exactitud en la estadificación es de suma importancia puesto que han marcadas diferencias en la duración e intensidad de la terapéutica; además de haber una clara diferencia en el pronóstico entre los pacientes con enfermedad limitada (etapas 1 y 2) y aquellos con enfermedad avanzada (etapa 3 y 4).

Las características clínicas que consistentemente se asocian con el resultado del tratamiento son importantes con el fin de realizar planes de tratamiento dirigidos al riesgo. La carga tumoral, reflejada por la etapa de la enfermedad y la concentración de deshidrogenasa láctica, ha sido el único factor predictivo mas importante del resultado. En el grupo de Linfoma de Burkitt, la enfermedad a sistema nervioso central al momento del diagnóstico se ha asociado con un mayor riesgo de falla en el tratamiento.

Tratamiento

La dramática mejoría en la tasas de curación entre los niños con Linfoma No Hodgkin se atribuye al desarrollo de quimioterapia con multiagentes y la evaluación de los mismos en estudios clínicos.

El tratamiento de los LNH de la infancia incluye

- a) Tratamiento de emergencia o sintomático donde las masas tumorales o la infiltración han causado obstrucción o perforación de la víscera hueca, compresión o disfunción de los órganos o estructuras vitales o cuando la muerte de las células tumorales es suficientemente importante para causar anomalías bioquímicas o metabólicas (esto particularmente común en Linfoma de Burkitt, la neoplasia de mas rápido crecimiento).
- b) Estadificación, con la finalidad de definir mejor la extensión de la enfermedad y elegir una estrategia apropiada de tratamiento
- c) Administración un tratamiento específico para la eliminación de todas las células tumorales

En los pacientes con Linfoma de Burkitt, los ácidos nucleicos son catabolizados como resultado de un recambio acelerado de las células tumorales. Esto resulta en un incremento en el metabolismo de las purinas, lo cual conduce a hiperuricemia. La instauración de quimioterapia intensa puede incrementar la lisis celular y liberar los metabolitos de las purinas. El síndrome de lisis tumoral se caracteriza por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia, hipocalcemia y puede evolucionar insuficiencia renal aguda (12)

El tratamiento estándar consiste en hidratación, alcalinización de la orina y administración de alopurinol. A través de la inhibición de la enzima xantina oxidasa, el alopurinol bloquea la formación de ácido úrico. Esto incrementa las concentraciones plasmáticas de los precursores del ácido úrico, hipoxantina y xantina. Los pacientes con un alto riesgo de presentar lisis tumoral aún necesitan excretar el ácido úrico preexistente lo cual no se logra con la administración de alopurinol. Esta es una de las razones por las cuales se ha iniciado el tratamiento con rasburicasa la cual es una urato oxidasa que cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico en alantoína, la cual es cinco veces mas soluble que el alopurinol. (13, 14)

Además de la hidratación es necesario monitorizar cuidadosamente los electrolitos séricos al momento del diagnóstico y durante el inicio de la quimioterapia; puesto que puede evolucionar a falla renal aguda o bien a la muerte (principalmente por hiperkalemia). La hidratación continua masiva, debe realizarse de preferencia en una unidad de cuidados intensivos, y continuarse durante varios días después del inicio de quimioterapia. (14)

A pesar del manejo de las anomalías metabólicas con el fin de reducir una insuficiencia renal aguda, cerca del 25% de los niños con Linfoma de Burkitt en etapas avanzadas desarrollarán falla renal aguda al inicio de la quimioterapia. (12,13)

Además de alteraciones metabólicas los pacientes pueden cursar con obstrucción intestinal que rara vez se complica con perforación a excepción de que los pacientes hayan sido sometidos a una resección parcial del tumor (lo cual es significativamente común).

Debido a que la diseminación hematológica ocurre en etapas tempranas del Linfoma no Hodgkin, el tratamiento sistémico es la piedra angular de la terapéutica. La cirugía tiene un papel muy limitado. Está indicada para diagnóstico o bien en los casos infrecuentes en los cuales es posible realizar una resección completa de un tumor en el tracto gastrointestinal. Como resultado de haberse logrado una resección macroscópica completa, el tumor se reclasifica en una etapa menos avanzada, y por lo tanto los pacientes reciben quimioterapia menos intensa y tienen un mejor pronóstico. (15)

La radioterapia a sitio primario únicamente se ha limitado a situaciones de emergencia(16).

La selección de los fármacos específicos para combinarse se basa en: un efecto probado contra la células neoplásicas, no tener efectos tóxicos sobrepuestos y la posibilidad de tener actividad sinérgica. La duración de la quimioterapia varía de acuerdo con la etapa y el subtipo histológico. (17)

Para prevenir la diseminación a sistema nervioso central, se utiliza administración intratecal de quimioterapia y altas dosis de quimioterapia sistémica. Si se tiene infiltración primaria a sistema nervioso central al momento del diagnóstico, el tratamiento es más agresivo, con administración más intensa de terapia local. (18,19)

Aunque distintos esquemas de quimioterapia son utilizados por diferentes grupos cooperativos en centros individuales, existe un consenso general en el principio del tratamiento del linfoma de Burkitt.

Quimioterapia para Linfomas no Hodgkin tipo Burkitt

En los linfomas de células B, el tratamiento intenso de corta duración ha demostrado clara superioridad a un esquema menos intenso, aunque mas largo en duración. Los protocolos de tratamiento basados con efectividad para la leucemia aguda linfoblástica, como es el LSA2L2 o el régimen 1976-81 del BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) han mostrado ser sub-óptimos para el tratamiento del linfoma de Burkitt, particularmente para las leucemias de células B y no deben utilizarse.

El tratamiento ha evolucionado desde un solo fármaco, utilizado en pacientes con Linfoma de Burkitt al inicio en África ecuatorial hasta combinaciones de fármacos mas efectivos (ciclofosfamida, vincristina y metotrexate) además de corticoesteroides y/o adriamicina (20, 21).

Con el régimen de cuatro drogas utilizado en 1970, que consiste en la combinación de ciclofosfamida, vincristina, prednisona y metotrexate (en dosis bajas o intermedias) con o sin adriamicina y arabinósido de citosina se obtuvieron supervivencias globales de 50-60%. Fueron altamente efectivas para pacientes con enfermedad muy limitada, para los que todavía se utiliza; pero mucho menos efectiva para pacientes con enfermedad muy extensa (particularmente con involucro a SNC y médula ósea) y con resultados intermedios para pacientes con enfermedad con carga tumoral intermedia. (20)

Combinaciones similares continúan siendo el tratamiento de elección para pacientes con carga tumoral mínima a intermedia, pero los regímenes para pacientes con enfermedad extensa se han suplementado con dosis altas de metotrexate y arabinósido de citosina, además de fármacos como etopósido e ifosfamida dependiendo de la carga tumoral. Estos protocolos tienen una alta toxicidad, lo cual puede ser un problema en países en desarrollo donde se han observado mas muertes asociadas a toxicidad. (21)

Uno de los grupos mas importantes en el tratamiento de esta neoplasia en el Children's Cancer Group. El primer estudio (CCG-551) se realizó entre 1977 y 1983 e incluyó a 467 pacientes con histología de linfoma No Hodgkin. Los pacientes inicialmente se aleatorizaron para recibir el régimen COMP (ciclofosfamida, vincristina, metotrexate y prednisona) o el LSA₂L₂ con 10 fármacos (ciclofosfamida, metotrexate intratecal, vincristina, doxorubicina, prednisona, arabinósido de citosina, asparaginasa, tioguanina, carmustina e hidroxiurea por un

total de 18 meses. El análisis inicial demostró que los pacientes con linfoma de Burkitt tenían una mejor respuesta con la terapia COMP (22,21)

En el siguiente estudio (CCG-503) El cual se llevo a cabo de 1983 a 1990 con pacientes con enfermedad diseminada de linfoma no Hodgkin. En total 421 pacientes fueron aleatorizados para recibir COMP con o sin daunomicina (D-COMP) excepto en los pacientes con involucro a médula ósea o sistema nervioso central(los cuales no fueron aleatorizados). El régimen de 30 días de quimioterapia de inducción con COMP o D-COMP seguido por 15 ciclos de mantenimiento con COMP que tenían 28 días de duración En este estudio se incluyeron 84 pacientes con linfoma de Burkitt en el grupo COMP y 157 pacientes en el de D-COMP (23).

El estudio (CCG-552) se llevó a cabo en las mismas fechas en los cuales se reclutaron 69 niños con linfoma no Hodgkin no linfoblástico diseminado. El régimen consistió en altas dosis de CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona) arabinósido de citosina, metotrexate, etopósido y tioguanina por un total de 12 meses. En este estudio se incluyeron 52 pacientes con linfoma de Burkitt.

El estudio (CCG-5911) Entre 1991 a 1995 se efectuó un estudio piloto con pacientes con linfoma no Hodgkin no linfoblástico diseminado. En total 80 pacientes fueron reclutados y aleatorizados para recibir un híbrido de los fármacos utilizados en otros estudios previos del CCG o bien el régimen LMB similar al protocolo C de LMB 89. El grupo que recibió el esquema híbrido “Régimen Híbrido Naranja” constó de 22 pacientes y el otro grupo fue de 24 pacientes (24,25).

La supervivencia para los niños y adolescentes con linfoma de Burkitt tratados en estos cuatro estudios a 4 años fue de $57 \pm 2\%$. En el análisis univariado, la edad, DHL, el estado de médula ósea y el régimen de quimioterapia tuvieron significado estadístico. La supervivencia a 4 años en los adolescentes mayores de 15 años fue de $34 \pm 7\%$ vs $59 \pm 2\%$ en pacientes menores de 15 años ($p=0.002$). Un nivel de DHL mayor de 500 UI/l se asoció con una disminución importante en la supervivencia libre de evento a 4 años (49 ± 3) contra un nivel menos de 500 UI/l ($71 \pm 4\%$) ($p < 0.001$). La supervivencia libre de evento a 4 años con involucro de médula ósea fue de $38 \pm 5\%$ vs no involucro ($63 \pm 3\%$) de la misma ($p < 0.001$). A pesar de no tener significado estadístico, los pacientes con una gran enfermedad abdominal al momento del diagnóstico (55 pacientes) tuvieron una supervivencia a 4 años menor ($50 \pm 7\%$)

comparados con los otros pacientes (58+_2%) ($p= 0.16$). La supervivencia libre de evento a 4 años para los pacientes tratados con una quimioterapia mas corta e intensa como el protocolo CCG-5911(80+_6%) fue significativamente mas alta que los otros regímenes (54+_2%) ($p=0.003$).

En el análisis multivariado de regresión de Cox la edad, DHL y la infiltración a médula ósea fueron indicadores pronósticos importantes. La edad mayor a 15 años se asocio a una mayor posibilidad de falla ($p < 0.05$). Pacientes con niveles de DHL \geq de 500 UI/L tuvieron mayor posibilidad de falla ($p < 0.001$). Los niños con involucro de médula ósea tuvieron una mayor posibilidad de falla ($p < 0.05$) al compararse con pacientes sin involucro.

En total 214 pacientes experimentaron progresión de la enfermedad, recaída o alguna otra falla en el tratamiento; 21 de estos pacientes estaban vivos al momento del último contacto con una media de seguimiento post evento de 8 años. A pesar del tratamiento inicial, la supervivencia post evento fue extremadamente pobre (12+_3%).

En estos estudios se demostró que la terapia intensiva y corta, que incluya metotrexate a altas dosis (3grm²), así como ciclofosfamida fraccionada durante varios días (1.5 a 3 grm²) o altas dosis de arabinósido de citosina (>3grm²) con o sin etopósido, se asoció con una importante mejoría en la supervivencia libre de evento (80.6%) comparado con los esquemas que utilizan terapia prolongada (18 meses) o quimioterapia menos intensa (54+_2%) ($p < 0.001$) (26).

Otro grupo es el italiano en el cual desde 1982 se trataron 22 niños con un régimen que consistió en vincristina, ciclofosfamida, metotrexate, doxorubicina, altas dosis de citarabina y cisplatino con una duración de tres meses; los pacientes mostraron una supervivencia global de 73% y supervivencia libre de evento a cinco años de 63%. La profilaxis a sistema nervioso central con altas dosis de metotrexate e intratecales fue efectiva puesto que no hubo recaídas a sistema nervioso central y tres de los cuatro pacientes que tuvieron una recaída temprana tuvieron involucro de médula ósea y/o sistema nervioso central. La muerte por toxicidad es del 10%. Debido a estos resultados realizaron un nuevo protocolo en el cual se intensificó la quimioterapia para los pacientes con involucro a sistema nervioso central o médula ósea (26).

Los pacientes sin involucro recibieron una fase de inducción con vincristina (1.4mgm²scd), ciclofosfamida (500mgm²scd) al día 1, en el día 7 se administran altas dosis de metotrexate (100 mgkg), al día 14 se administra doxorubicina (50 mgm²scd), en el día 21 se administran altas dosis de metotrexate (150 mgkg) y al día 28 vincristina (1.4 mgm²scd). La fase dos o de consolidación se administran altas dosis de arabinósido de citosina (6000 mgm²sc) y cisplatino (80 mgm²sc) ambos administrados en infusión de cuatro días. Se administra profilaxis a sistema nervioso central con quimioterapia intratecales alternando metotrexate y arabinósido de citosina. La duración planeada es de 53 días.

Los pacientes con involucro a sistema nervioso central o médula ósea recibieron el mismo esquema salvo que las altas dosis de metotrexate se escalaron la primera fue de 150mgkg en el día 7 y de 250 mgkg en el día 21. Se añadió una dosis de etopósido (250mgm²) en el día 14. Durante la consolidación se administran las altas dosis de arabinósido de citosina de 4 gm² en infusión continua de cuatro días con una dosis extra de 750 mgm² diariamente por cuatro días mas cisplatino a 80 mgm². Después de la recuperación de la médula ósea se administra ifosfamida (8gm²) en infusión de 24 hrs. Se dan quimioterapias intratecales cada 7 días alternando metotrexate y arabinósido de citosina. La duración planeada fue de 65 días. A partir de 1992 se suspendió la dosis de ifosfamida al final del tratamiento.

Los resultados de este estudio muestran que de 59 niños la mayoría presentaron una enfermedad abdominal extensa (37), 19 fueron etapa IV y 3 tuvieron enfermedad facial etapa II extensa. El tiempo de seguimiento fue de 6.7 años con once niños muertos, seis como resultado de la progresión del linfoma y cinco como resultado de toxicidad. La supervivencia a cinco años fue de 81% \pm 5%. La supervivencia para los pacientes con involucro a sistema nervioso central fue de 79%.

Seis niños experimentaron recaída y uno no respondió durante la inducción. Todas las recaídas excepto una ocurrieron cuatro después de completar el tratamiento. Todos excepto uno estos pacientes recayeron como resultado del linfoma; la excepción falleció por toxicidad-relacionada al transplante. La médula ósea, sistema nervioso central o ambos estaban positivos en tres de los siete pacientes que experimentaron recaída. El sitio mas frecuente de recaída fue el sitio primario: cuatro niños tuvieron recaída en abdomen (mas médula ósea en un paciente), otro en múltiples sitios (médula ósea y sistema nervioso central) y otro a testículo; hubo una sola recaída a sistema nervioso central.

En cuanto a la toxicidad cuatro niños fallecieron durante las altas dosis de arabinósido de citosina relacionados con neutropenia. Al inicio del tratamiento, un tercio de los pacientes experimentó disminución de la función renal como resultado de infiltración renal o lisis tumoral. Durante la fase de inducción se presentaron episodios de neutropenia y fiebre en 85% de los niños sin llegar a ser un riesgo para la vida. Durante la fase de consolidación todos los pacientes presentaron neutropenia menor a $0.1 \times 10^9 / L$. Con un periodo de recuperación de 14 días. Cuentas plaquetarias menores de 25 000/mm³ se observaron en 91% de los pacientes.

Como conclusión se muestra que la intensificación de la quimioterapia con una mejora en el tratamiento de soporte y en el manejo de infecciones ha logrado un incremento del histórico valor de 63% al 89% y en la etapa IV del 57% al 88%. Además de que se mostró que el intentar disminuir la quimioterapia en pacientes de bajo riesgo favorecía la recaída.

La agrupación de los pacientes en grupo de riesgo es la base del tratamiento actual. Este tipo de categorización tiene que estar basada en criterios apropiados y reproducibles, ya que una asignación inapropiada puede conducir a tratar a algunos pacientes con menos tratamiento del que requieren resultando en un peor pronóstico para ellos. Mientras que el “sobret ratamiento” puede llevar a secuelas a largo plazo asociadas a quimioterapia.

Los resultados con varios protocolos en los cuales se ha utilizado la estratificación por riesgo demuestran que se pueden obtener excelentes resultados-supervivencia global de aproximadamente 90% para pacientes con linfomas de células B.

La Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP por sus siglas en inglés) a partir de 1980 propuso una serie de protocolos para linfomas de Burkitt en etapas avanzadas o bien para LLA L3 de acuerdo con la clasificación de la FAB.

En el primer estudio, LMB 81(1981-1984) se implementó un régimen de quimioterapia de un año con 9 fármacos, incluyó 114 pacientes, logró una mejoría en la supervivencia (75%) en 93 pacientes con etapas III y IV sin involucro de sistema nervioso central. Solo hubo un 1% de recaída aislada a sistema nervioso central con una quimioterapia con altas dosis de metotrexate (3grm² en una infusión de 3 hrs). Sin embargo la mortalidad relacionada con toxicidad (10%) fue alta. Se identificaron dos factores pronósticos del resultado: el involucro a sistema nervioso

central (21 pacientes con una supervivencia libre de evento de 19%+₋16%) y la falta de remisión completa después de 3 ciclos de quimioterapia multiagente (27).

El segundo estudio , LMB 84 (1984-1987) demostró que la eficacia de un tratamiento corto para los pacientes sin involucro de sistema nervioso central. También demostró que los pacientes con una remisión parcial después de 3 ciclos de quimioterapia pueden ser rescatados con altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea. Asimismo se observó que los pacientes que no respondía a la prefase (primera semana de tratamiento) presentaría falla en el tratamiento (21 pacientes con una supervivencia libre de evento de 22% +₋20%). Finalmente se observó que hubo una disminución en la morbilidad asociada a la toxicidad a pesar de que la fase de inducción permaneció igual (28).

Durante el mismo período (1985-1989) el estudio piloto LMB 86 se llevó a cabo para pacientes con involucro de sistema nervioso central o LLA L3 con mas de 70% de blastos en médula ósea. El tratamiento a sistema nervioso central se intensificó con altas dosis de metotrexate (8grm² en infusión de 4 hrs) en la fase de inducción, altas dosis de citarabina y etopósido durante la fase de consolidación así como radiación craneal. La supervivencia de estos pacientes incremento en forma dramática a 75% +₋9%. (24 pacientes con SNC +) y 82% +₋12% (11 pacientes con LLA L3 y SNC -) (29).

El protocolo LMB 89 (1989-1996) incluyó 579 pacientes con linfoma de Burkitt, y linfoma de células grandes tipo B así como LLA L3. Se inició una terapia multiagente adaptada a la carga tumoral (etapa, tamaño de residual, porcentaje de blastos en médula ósea e involucro a sistema nervioso central) así como respuesta a la quimioterapia inicial (30) .

Los pacientes se clasificaron en tres grupos de riesgo: grupo A (con etapa I resecados y enfermedad abdominal etapa II; los cuales recibieron 2 ciclos con vincristina (2mgm²) en el día 1, ciclofosfamida (0.5grm²) de los días 2 a 4, doxorubicina (60mgm²) en el día 2 y prednisona (60mgm²) de los días 1 a 6.

El grupo B incluyó los pacientes que no cumplían los criterios de los otros grupos. Los cuales recibieron 5 ciclos de quimioterapia con los fármacos previos además de altas dosis de metotrexate (3grm² en infusión de 3 hrs)en el día 1, arabinósido de citosina (100grm² en los días 2 a 6) y quimioterapia intratecal con metotrexate.

El grupo C (pacientes con involucro a SNC y LLA L3 con al menos 70% de blastos en médula ósea) recibieron 8 ciclos de quimioterapia con el esquema del grupo A con altas dosis de metotrexate (8grm²) en el día 1, altas dosis de arabinósido de citosina (100mgm²) en los días 1 a 5, etopósido (150mgm²) de los días 1 a 3 y triple quimioterapia intratecal.

Todos los pacientes excepto el grupo A, recibieron una prefase con ciclofosfamida (0.3 mgm²) en el día 1, vincristina (1grm²) en el día 1, y prednisona (60mgm²) en los días 1 a 7; así como triple quimioterapia intratecal en el día 1.

De los 542 casos que se incluyeron 420 pertenecieron al linfoma de Burkitt. La supervivencia libre de evento a 5 años fue de 91%(95% IC 89% a 93%). La supervivencia por grupos fue de: en el grupo A 94%(95% IC 91% a 96%), en el grupo B 92% (95% IC 89% a 95%) y en el grupo C 85% (95% IC 77% a 90%)

La supervivencia a 5 años fue de 79% (95% IC 68% a 76%) en los pacientes con involucro de sistema nervioso central.

En relación a los niveles de DHL la supervivencia a 5 años fue mejor 95%(95% CI 92% a 97%) ($p < 0.001$) entre los pacientes con niveles bajos comparados con los niveles altos 87% (95% IC 83% -91%). No se observaron mayores alteraciones en la supervivencia mas allá de un valor el doble del valor normal de deshidrogenas láctica.

La supervivencia para los pacientes con Burkitt (92%; 95% IC 89% a 94%) y de células grandes B (89%; 95% IC 79% a 95%) ($p = 0.59$).

Los pacientes con Linfoma de Burkitt que no han recaído a los ocho a diez meses del diagnóstico generalmente se consideran libres de enfermedad ya que la recaída en los pacientes tratados con los protocolos mencionados arriba es extremadamente raro a ese tiempo. A pesar del excelente pronóstico de supervivencia los pacientes que presentan recaída tienen una supervivencia muy pobre.

Tratamiento de recaídas e innovaciones terapéuticas

El tratamiento de una recaída depende de las circunstancias en que esta ocurrió y de los sitios donde aparece la enfermedad recurrente. Los pacientes tratados con uno de los tratamientos intensivos descritos anteriormente tienen un pronóstico extremadamente malo después de una recaída, aunque se puede obtener algún grado de respuesta con diferentes fármacos (cisplatino) o incluso con dosis más elevadas del mismo fármaco, si esto es posible. Cuando es posible, en los pacientes con buena respuesta, se recomienda un trasplante alogénico con la finalidad de aprovechar el efecto de la enfermedad tumor versus huésped (31, 32)

El uso de anticuerpos monoclonales es también una opción aunque la respuesta es poco probable cuando se utiliza como agente único. El uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20, ya sea como un elemento de terapia primaria o en pacientes que recaen aún no ha sido formalmente estudiado.

En el futuro, es probable que la terapia dirigida se desarrolle, ya sea dirigida a anormalidades moleculares presentes en la células tumorales o quizás usando a VEB como blanco en los tumores en los que esté presente.

Existe una tesis realizada en el HIMFG en la cual se analizan las características clínicas de pacientes pediátricos tratados entre 1993 y 2003 con Linfomas no Hodgkin. En esta serie se incluyeron 74 pacientes con Linfoma de Burkitt con características clínicas similares a las descritas en la literatura. Estos pacientes recibieron 4 distintos esquemas de quimioterapia obteniendo una supervivencia global de 62% (33).

II. JUSTIFICACIÓN

Actualmente, el factor pronóstico mas importante para el Linfoma de Burkitt en pediatría es la extensión de la enfermedad con lo cual se indicará la quimioterapia más adecuada . La supervivencia de los pacientes en etapas tempranas es muy favorable sin embargo los pacientes con etapas avanzadas tienen una supervivencia menos buena; Existen esquemas en la literatura que han mostrado eficacia y seguridad en otras instituciones; en el HIMFG se inició el uso del esquema total B en 1995 por lo que resulta importante analizar su eficacia y seguridad en comparación con el esquema de COMP que es el segundo mas usado en esta época. Es de suma importancia conocer la casuística de un hospital de tercer nivel como el nuestro con el fin de realizar las modificaciones terapéuticas necesarias y contribuir a la mejora en la morbilidad y mortalidad de una neoplasia que se considera como la tercera más frecuente en la población pediátrica.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia y seguridad de dos esquemas de quimioterapia utilizados para el tratamiento de pacientes pediátricos con Linfoma de Burkitt en el Hospital Infantil de México?

IV.a. OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia y seguridad de dos esquemas de quimioterapia utilizados para el tratamiento de pacientes pediátricos con Linfoma de Burkitt en el Hospital Infantil de México.

IV.b.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Caracterizar las características clínicas así como la etapa clínica (sitios de infiltración, determinación de deshidrogenasa láctica)
- 2- Describir los esquemas de quimioterapia
- 3- Caracterizar la respuesta del tumor a la quimioterapia
- 4- Describir la toxicidad a los distintos esquemas de quimioterapia
- 5- Describir la presencia de complicaciones secundarias a la obstrucción y a la lisis tumoral

V. HIPÓTESIS

1. Los pacientes con Linfoma de Burkitt cuentan con características clínicas similares a las de la población mundial.
2. El esquema total B es mas eficaz
3. Los pacientes presentan la misma supervivencia que la descrita a nivel mundial.
4. El esquema total B es mas seguro
5. Una cuarta parte de los pacientes presentan complicaciones secundarias a la lisis del tumor

VI. MATERIAL Y METODOS

VI.a.DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio de cohorte. En cuanto a los ejes de la investigación es un estudio clínico, comparativo, retrospectivo, longitudinal y retrolectivo.

La cohorte estará conformada por los pacientes diagnosticados entre enero de 1995 y diciembre de 2005 con diagnóstico de Linfoma de Burkitt que hayan sido tratados con esquema de Total B o COMP.

SITIO:

Este estudio se realizará en el HIMFG, hospital de tercer nivel de atención médica, que cuenta con un área de hospitalización y consulta externa de especialidades, subespecialidades de pediatría y cirugía pediátrica. Es un centro de referencia de neoplasias malignas que brinda métodos de detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes.

VI.b.CRITERIOS DE SELECCIÓN

VI.b.1.CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes con Linfoma de Burkitt diagnosticados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con cualquier modalidad de tratamiento antineoplásico que tengan expediente clínico e histopatológico completo y que hayan completado su tratamiento con el esquema total B o de COMP y que tengan 6 meses en vigilancia.
2. Edad: menores de 18 años
3. Cualquier género

VI.b.2.CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con tratamiento a base de quimioterapia o radioterapia previo

VI b.3.CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Ninguno

Vic..DEFINICIONES OPERACIONALES:

1. Linfoma de Burkitt

Alteración citogenética que ocasiona la proliferación anormal de células precursoras de linfocitos con menos del 25% de infiltración a la médula ósea. Es una neoplasia maligna de alto grado, caracterizada por una proliferación anormal de linfocitos B.

2. Respuesta al tratamiento

- Supervivencia libre de enfermedad: meses desde el diagnóstico hasta la fecha de la recaída.
- Progresión de la enfermedad: meses desde el diagnóstico hasta la fecha de progresión independientemente si estuvo o no libre de enfermedad.
- Estado actual: Muerto con o sin enfermedad; abandono tratamiento con o sin enfermedad; vivo o muerto con o sin enfermedad.
- Recaída: momento del tratamiento antes de llegar a la respuesta completa en el que la enfermedad reaparece.

3. Progresión: se considerará progresión a los linfomas no tengan respuesta al tratamiento instituido sea radioterapia o quimioterapia. Se incluirá en este rubro a los pacientes que tengan una respuesta parcial y posteriormente evolucionen desfavorablemente.

VI. d.METODOLOGÍA:

- Hoja de recolección de información

Hoja de captura. En todos los casos se revisaron los expedientes clínicos y se obtuvo información con respecto a antecedentes demográficos, clínicos, de tratamiento y de seguimiento.

- Patología: Del archivo de patología quirúrgica se obtuvieron todos los casos con diagnóstico de Linfoma de Burkitt entre 1995 y 2005. Se seleccionarán los casos que cumplan con los criterios morfológicos actuales de la OMS.

• **TABLA 6.- DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES**

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CLAVE	DESCRIPCION DE LAS VARIABLES
DIAGNÓSTICO	CUALITATIVA	DX	Linfoma de Burkitt
EDAD	NUMERICA CONTINUA	EDAD	Expresada en meses
GÉNERO	DICOTOMICA	SEXO	1= masculino 2= femenino
LOCALIZACION TUMOR	CUALITATIVA	LOC	1= abdominal 2= cabeza y cuello
INFILTRACIÓN A OTROS ORGANOS	CUALITATIVA	INFILT	1= Médula ósea 2= Sistema nervioso central
ETAPA	CUALITATIVA	ETAPA	1= Un solo tumor o involucro de una sola región anatómica con exclusión del mediastino o abdomen. 2= un solo tumor o dos o mas regiones del mismo lado del diafragma o un primario de tracto gastrointestinal con o sin involucro de los ganglios mesentéricos con una resección completa. 3 = dos o mas ganglios en lados opuestos del diafragma. o dos o mas ganglios en ambos lados del diafragma o enfermedad extensa primaria intrabdominal. 4 = cualquier localización con involucro de sistema nervioso

			central o médula ósea.
DESHIDROGENASA LÁCTICA	NUMÉRICA CONTINUA	DHL	1 = Expresada en unidades 2= no se cuenta con determinación.
COMPLICACIONES AL DIAGNÓSTICO	CUALITATIVA	COMP	1 = Lisis tumoral 2 = Sepsis 3 = Insuficiencia renal
TIPO DE TRATAMIENTO	CUALITATIVA	TIPOTX	1= Radioterapia 2= Quimioterapia
TIPO DE QUIMIOTERAPIA	CUALITATIVA	QUIM	1= COMP 2= Total B
RADIOTERAPIA	CUALITATIVA	RADIOT	1= SI 2= NO
COMPLICACIONES AL INICIO DE TRATAMIENTO	CUALITATIVA	COMP AL TX	1= Lisis tumoral. 2= Neutropenia y fiebre. 3= Insuficiencia renal 4= Choque séptico 5= Crisis convulsivas
VIGILANCIA	CUALITATIVA	VIGILANCIA	1=SI 2=NO
TIEMPO DE VIGILANCIA	CUANTITATIVA CONTINUA	TIEMPO VIGILANCIA	MESES
RECAÍDA	DICOTÓMICA	RECAIDA	1= sí 2= no
SITIO DE RECAÍDA	CUALITATIVA	SIT RECAID	1=SITIO PRIMARIO 2= MÉDULA OSEA 3=SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

TRATAMIENTO DE RECAÍDA	CUALITATIVA	TX RECAID	1= Ukrain 2= ICE 3= LINFOMA REFRACTARIO
ESTADO ACTUAL	CUALITATIVA	EDOAC TUAL	1= Vivo sin enfermedad 2= Vivo con enfermedad 3= Muerto sin enfermedad 4= Muerto con enfermedad 5= Abandono sin enfermedad 6= Abandono con enfermedad

VI. e. ANÁLISIS

□ Análisis univariado

La descripción de las características clínicas así como de la toxicidad que son variables numéricas continuas se describieron a través de media, mediana, desviación estándar. Las variables categóricas se describieron a través de porcentajes y gráficas de barras.

□ Análisis bivariado

Se estudiaron dos esquemas de quimioterapia evaluando como variables de desenlace la respuesta a la quimioterapia, el tiempo de supervivencia de los pacientes y la toxicidad de los mismos.

Se compararon las curvas de supervivencia de ambos esquemas con la prueba de log-rank en las curvas de Kaplan-Meier.

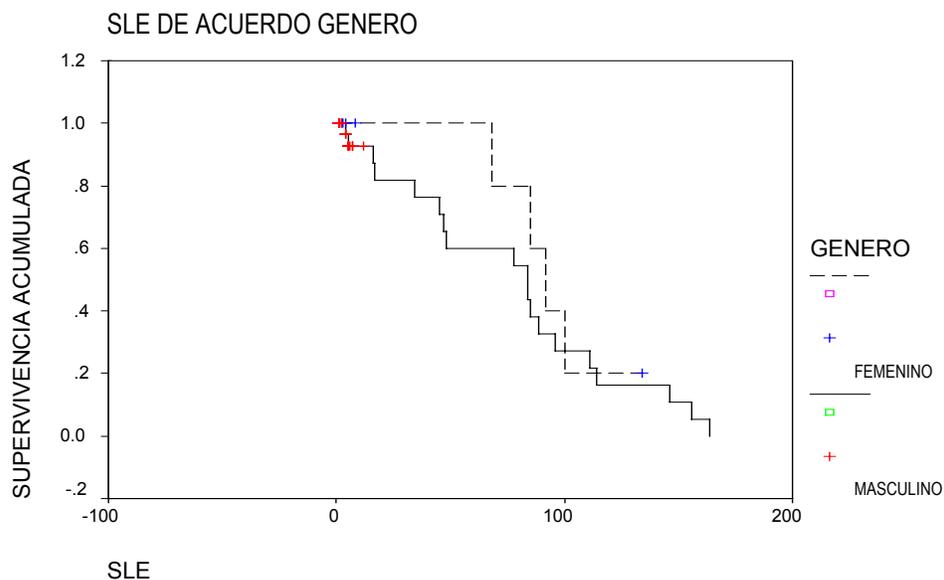
RESULTADOS

1.- Resultados Generales

Para la realización de este análisis se contó con una muestra que consta de 47 pacientes diagnosticados con Linfoma de Burkitt.

Se obtuvieron los siguientes resultados después de realizar un análisis exploratorio de los datos, que consistió en la obtención de estadísticas descriptivas y el uso de métodos gráficos.

De los 47 pacientes diagnosticados la edad media fue de 5.77 años con una mínima de 1 año y una máxima de 14; con una desviación estándar de 2.91. El 70% fueron niños, 30% fueron niñas (relación M:F 2.3:1).



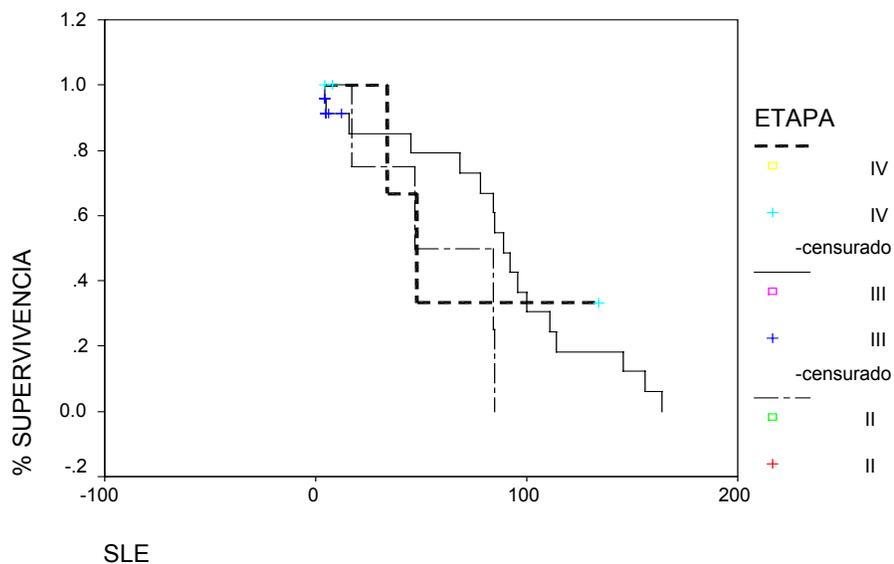
La supervivencia libre de evento para el 50% de la muestra para el género masculino fue

de 77.33 meses con un IC 95%(55.85-98.82) y para el femenino fue de 95.8 meses con un IC 95% (76.67- 114.93) sin embargo no fue estadísticamente significativa ($p=0.5045$).

La enfermedad localizada en abdomen se presentó en 83% de los pacientes (42 de 47 pacientes) y 16% (8 de 47 pacientes) en cabeza y/o cuello. Del grupo con tumor primario en abdomen. 4 pacientes tuvieron infiltración a médula ósea y 6 a sistema nervioso central. Únicamente 1 paciente tuvo infiltración a sistema nervioso central con localización inicial en cabeza y/o cuello.

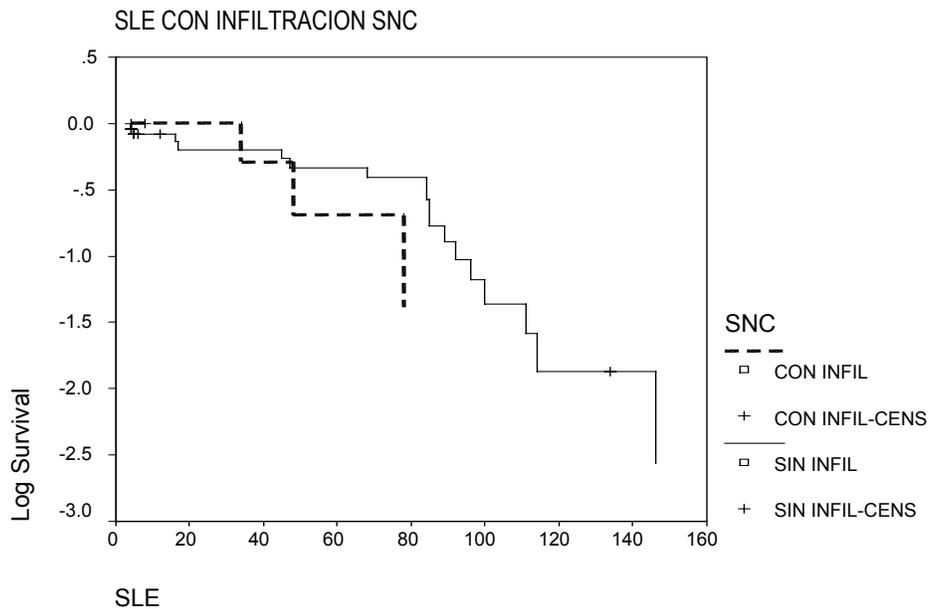
De acuerdo con la estadificación: 14.4% tuvieron etapa II, 68 % etapa III y 17% etapa IV.

SLE EN PACIENTES CON QT POR ETAPAS



La SLE para pacientes en etapa II fue de 58.25 meses con un IC 95% (26.21,90.29), para la etapa III fue de 88.26 con un IC 95% (67.09, 109.43) y para etapa IV fue de 72 meses con un IC 95% (21.97, 122.03); sin embargo no demostró ser estadísticamente significativa($p =$

0.2679). Cabe mencionar que de los 7 pacientes etapa 2, 1 está muerto y 2 abandonaron tratamiento por lo que 4 pacientes están vivos. La mayor parte de la muestra está conformada por pacientes en etapas avanzadas.



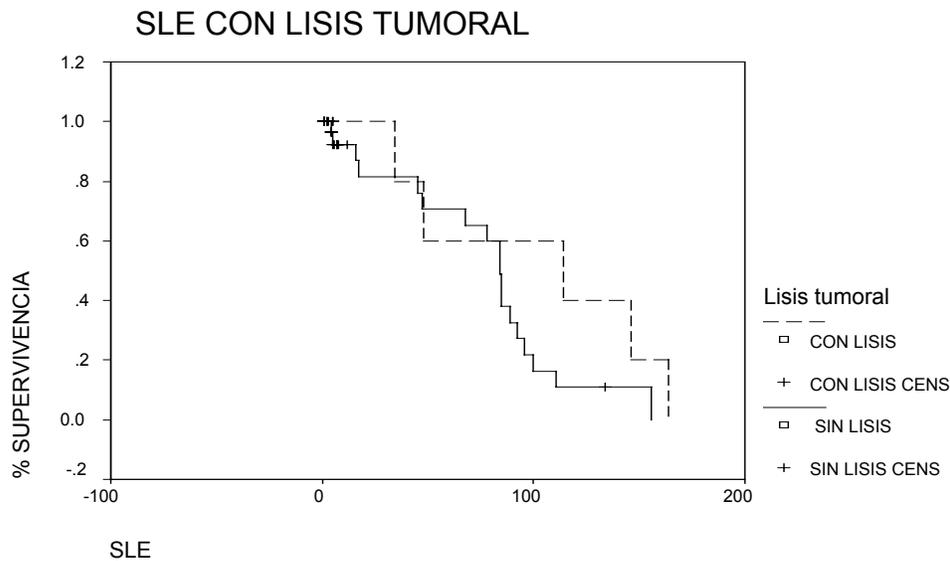
La SLE en pacientes con infiltración a SNC es de 79 meses con IC 95% (25.57,132.43) sin tener valor estadísticamente significativo ($p = 0.8470$).

En lo que se refiere a los niveles de LDH al momento del diagnóstico, se encontró que la media de DHL es 555.7 con una desviación estándar de 372.6, con 12 niños sin determinación referida en el expediente de valores de LDH.

Al analizar el número de casos dependiendo del nivel de DHL, se tuvieron 16 niños con LDH mayor a 500 y 31 con niveles menores a 500. La media de DHL para niveles superiores a 500 es de 926.9 con una desviación estándar de 231.8. De estos 14 casos, 11 estaban en la etapa III en el momento del diagnóstico y 5 en la etapa IV. Además, 5 de estos 16 casos presentaron recaída.

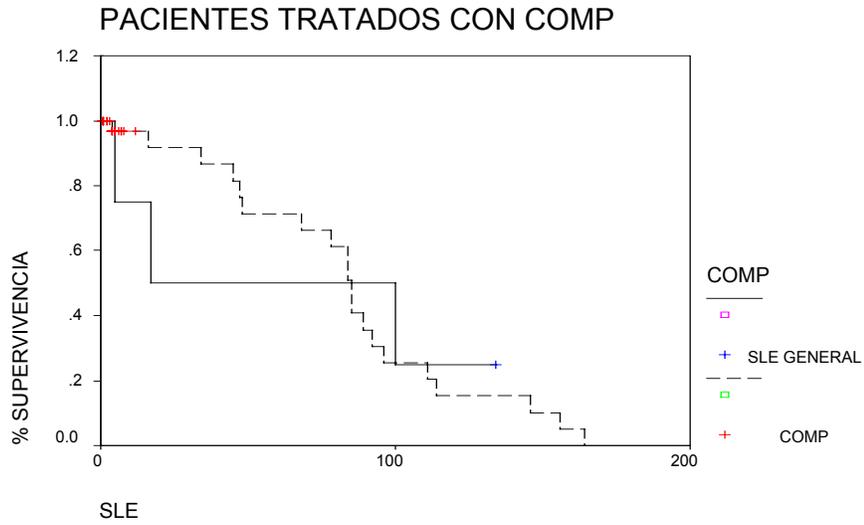
El 23 % de los pacientes (11 pacientes) presentaron lisis tumoral. De estos 11 casos, 4

pacientes presentaron niveles de DHL superiores a 500. Además, 7 casos se encuentran vivos sin enfermedad y 4 están muertos con actividad tumoral.

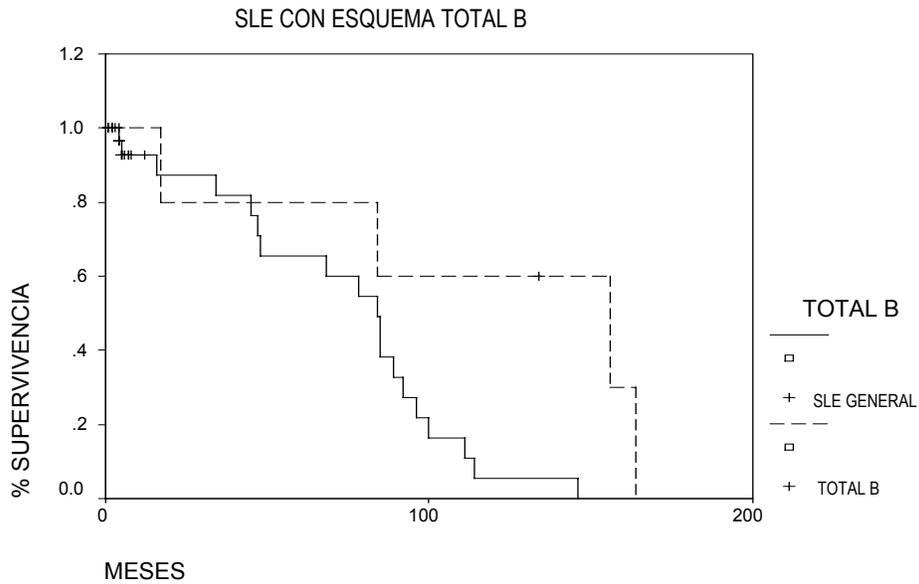


Los pacientes que presentaron lisis tumoral ya sea al momento del diagnóstico o con la instauración de la quimioterapia tuvieron una SLE de 101.20 meses con un IC 95% (50.35-152.35) con una $p= 0.1693$.

En lo que se refiere a los esquemas de quimioterapia administrados, 5 pacientes recibieron COMP y .39 pacientes recibieron esquema total B. Como parte del tratamiento 5 pacientes recibieron radioterapia (los que tenían infiltración primaria a sistema nervios central).



La SLE en pacientes que recibieron tratamiento con el esquema COMP fue de 64% a 100 meses con un IC 95% (10.58-117.42).



La SLE en pacientes que recibieron esquema total B es de 73.39% a 100 meses con un IC 95% (57.27, 89.52).

Como parte de las complicaciones asociadas al tratamiento: en lo concerniente a la presencia de neutropenia y fiebre, 26% de los pacientes presentaron un evento que ameritó estancia intrahospitalaria; 2 pacientes estaban recibiendo COMP y 22 esquema total B.

En lo referente a los pacientes que entraron en vigilancia, se encontró que 24 pacientes de los 47 analizados (51%) alcanzaron a entrar en vigilancia y los 23 pacientes restantes no. De los pacientes que alcanzaron la vigilancia, el promedio del número de meses en vigilancia fue de 57 meses con una desviación estándar de 31 meses.

De los 24 pacientes antes mencionados, 5 pacientes son etapa II, 16 en etapa III y 3 en etapa IV. De estos 23 están vivos y sin enfermedad a la fecha de este análisis y un paciente presentó recaída y finalmente murió con actividad tumoral.

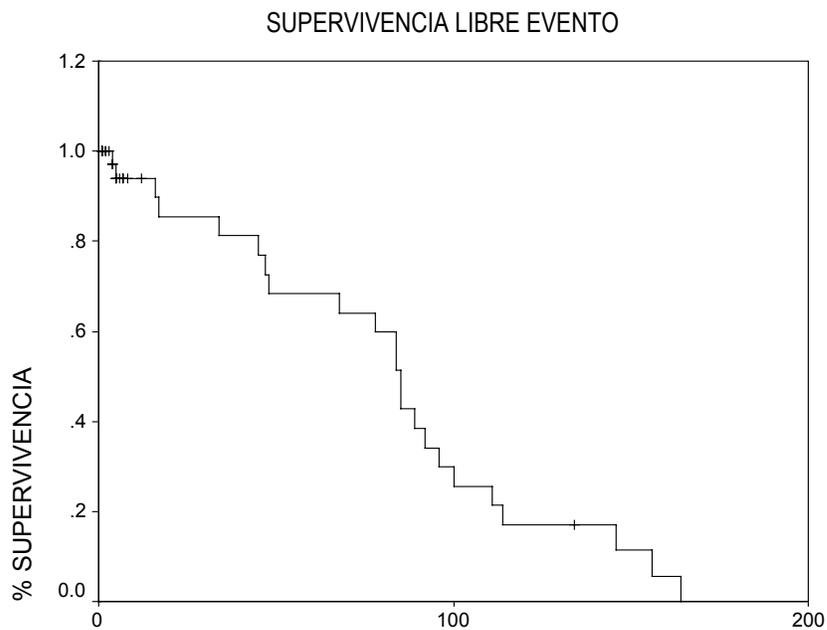
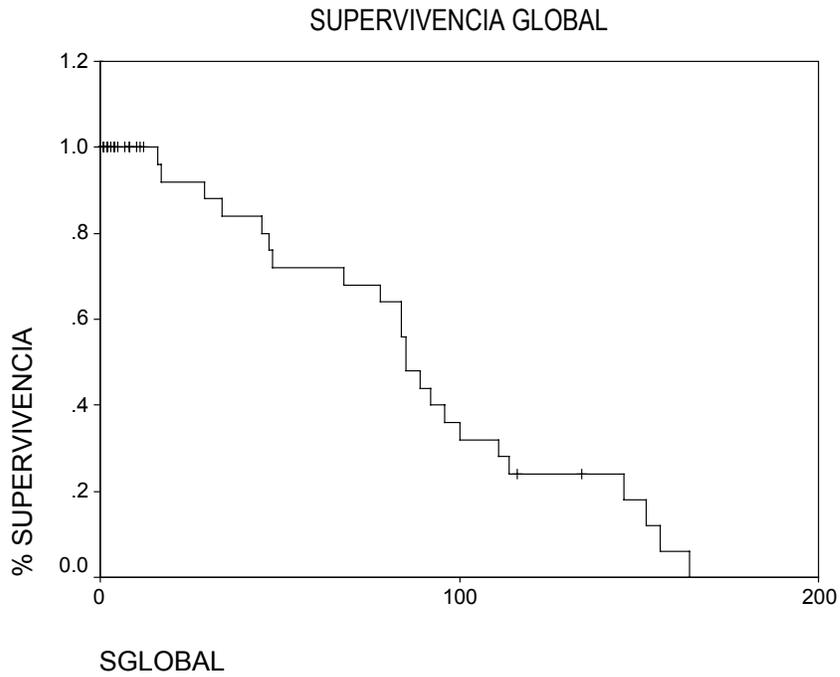
El 22% de los pacientes diagnosticados (10 de los 47 niños) recayeron, de los cuales 6 recayeron a sitio primario y 5 a SNC, ninguno recayó a médula ósea. Los pacientes con etapa II independientemente del esquema de tratamiento no presentaron recaída. Hubo 7 recaídas en pacientes en etapa III quienes recibieron esquema total B. En pacientes con etapa IV recayeron 3 pacientes tratados con esquema total B.

De los 10 pacientes que recayeron 5 presentaron niveles de DHL superiores a 500 en el momento del diagnóstico.

En cuanto al tratamiento de la recaída en 9 de los 10 pacientes recibieron esquema de linfoma refractario; en forma concomitante se administró radioterapia en 7 de los 10 pacientes. Se logró remisión con este esquema en 6 pacientes de los cuales 5 presentaron nueva recaída, los esquemas administrados en este momento fueron diversos: 1 paciente recibió tratamiento con ifosfamida-carboplatino y etopósido. Dos más recibieron nuevo esquema de linfoma refractario y un paciente recibió tratamiento con Ukrain. De este grupo solamente un paciente se encuentra vivo al momento. Este paciente tuvo recaída localizada a tejido subcutáneo abdominal y fue resecado al 100% al momento de la biopsia. Es probable que al eliminar el primario y al no tener enfermedad sistémica este paciente haya quedado libre de enfermedad ya que no está descrito que el Ukrain sea un fármaco curativo.

El promedio de tiempo de supervivencia fue de 89.96% a 50 meses con un IC 95% (71.4,107.98).

La supervivencia libre de evento promedio fue de 82.07 meses con un IC 95% (63.92,100.23) y una mediana de 86 con un IC 95% (76.85, 93.15).



VIII. DISCUSIÓN

El linfoma no Hodgkin ocupa el tercer sitio en frecuencia en países desarrollados. De acuerdo con trabajos previamente desarrollados en esta institución esta frecuencia es similar en el grupo de pacientes que acude al HIMFG: En nuestra serie el abandono fue del 19% (34,35).

De acuerdo a esta serie, el linfoma de Burkitt es el subtipo histológico mas frecuente. Los datos obtenidos en esta serie coincide con dicha información. En cuanto a la edad de presentación la media de presentación (5.77 años) de esta serie coincide mas con la edad de presentación en países en vías de desarrollo como Líbano (6.9 años) o Brasil (6años) a diferencia de las series en países desarrollados EUA (8 años). El hecho de que la edad máxima al diagnóstico haya sido 14 años no permite comprobar si en esta serie la edad tiene valor pronóstico como se ha reportado en los últimos protocolos de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica donde edad mayor a 15 años se asoció con menor supervivencia.

Se observa la misma relación hombre:mujer (2.3:1) que en la mayoría de las series (3:1). En las curvas de supervivencia las mujeres parecen tener mejores valores sin embargo no tiene valor estadísticamente significativo.

La localización en abdomen fue por mucho la localización anatómica más común 83% lo cual coincide con otras series (75% en Brasil, 86% en Líbano, 67% en Reino Unido) seguida por un 17% localizado en cabeza y cuello (22% en Brasil, 17% en Líbano, 15% en Reino Unido). La infiltración a otros sitios como médula ósea se presentó en 9% versus 17% Brasil,9.5% en Líbano o 1% en Reino Unido. El sistema nervioso central estaba infiltrado en 15% de los pacientes en nuestra serie lo cual es un porcentaje considerablemente mayor comparado con otras (0.07% en Reino Unido, 17% en Brasil, 5% en Líbano). Este dato es difícil de explicar sin embargo será importante hacer su seguimiento.

Estos datos son de suma importancia puesto que la mayoría de las series colocan como factor de alto riesgo el presentar infiltración a médula ósea o sistema nervioso central como factores de mal pronóstico. De hecho aún con quimioterapia muy intensa como la utilizada por la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica, la infiltración a sistema nervioso central continuó demostrando un efecto negativo en la supervivencia de los pacientes.

En cuanto a la evolución de los pacientes es notorio que 11 casos murieron sin terminar su primer esquema de quimioterapia (36). Cuatro de estos murieron por complicaciones secundarias al síndrome de lisis tumoral y el resto por complicaciones infecciosas al diagnóstico. Esto es por desinformación de los médicos que atienden a estos niños dentro y fuera del HIMFG.

En cuanto a la eficacia de estos esquemas de quimioterapia podemos concluir que evaluando la eficacia de cada uno por separado son útiles en cuanto a la eliminación del tumor primario sin embargo parecen ser insuficientes para mantener la remisión de los pacientes ya que solamente el 51% de estos entró en vigilancia posterior al término del tratamiento. Las muertes fueron al diagnóstico (11 casos) y hubo 10 recaídas durante tratamiento. Estos dos datos traducen en primer una falta de detección temprana de complicaciones al diagnóstico y en segundo lugar quimioresistencia en la tercera parte de los casos.

En cuanto a la seguridad de estos esquemas de quimioterapia se puede concluir que son esquemas seguros ya que no hubo muertes por el tratamiento. La morbilidad traducida en eventos de neutropenia y fiebre a lo largo del tratamiento fue de 26% lo que nos habla de que son esquemas seguros. Sin embargo al tratarse de un trabajo retrospectivo no podemos tomar esta información con la validez suficiente.

El objetivo de este estudio era comparar la eficacia y seguridad de dos esquemas de quimioterapia sin embargo es difícil concluir alguna información válida ya que los casos tratados con el esquema de COMP son pocos y los casos tratados con el esquema Total B tienen menos tiempo de seguimiento. Este tipo de sesgos son esperados rvar que la supervivencia es inferior a lo reportado.

Hubo 10 recaídas en esta cohorte de pacientes. De estas 3 se dieron en pacientes etapa 4 y 7 en pacientes etapa 3. Esto coincide con lo reportado en la literatura sin embargo de estos pacientes solamente hay 3 vivos lo que es inferior a lo descrito. Al analizar de manera superficial el esquema de rescate para estos casos (esquema de Linfoma Refractario) podemos concluir que tienen efecto para remitir a los pacientes con el primer ciclo sin embargo no es suficiente para mantener la remisión.

IX. CONCLUSIÓN

1. Las características clínicas de los pacientes pediátricos con Linfoma de Burkitt en el HIMFG es similar a la descrita en la literatura.
2. Existe un porcentaje elevado de infiltración primaria a sistema nervioso central (15% de los casos).
3. La eficacia de los esquemas total B y COMP es menor al 70% lo que difiere considerablemente de lo descrito en la literatura
4. Los esquemas de total B y COMP son seguros aunque por el diseño del estudio solamente se puede concluir que el 25% de los pacientes tienen neutropenia y fiebre y que ninguno murió por toxicidad.
5. Existe una alta morbilidad y mortalidad de los pacientes al diagnóstico secundario a síndrome de lisis tumoral e infección lo que difiere de lo descrito en la literatura.
6. De los pacientes que recayeron mas del 90% murió lo que nos habla de poca efectividad de los tratamientos de rescate (esquema de Linfoma refractario)

Es necesario establecer un nuevo esquema de quimioterapia ya que la eficacia de ambos esquemas es inferior a lo descrito en otras series. Es necesario establecer un programa de seguimiento estrecho, multidisciplinario de los pacientes al momento del diagnóstico para evitar muertes previas al inicio del tratamiento.

LIMITANTES:

La población que se analiza incluye a prácticamente a pacientes de alto riesgo lo que traduce un sesgo de selección. Al tratarse de un estudio retrospectivo existen errores en cuanto a la evaluación de la seguridad de dichos esquemas.

ANEXO I .

ESQUEMA TOTAL B

Ciclofosfamida 300 mgm2scd cada 12 hrs por tres días.
Adriamicina 50 mgm2scd por un día.
Vincristina 1.5 mgm2scd por dos días cada 7 días
Metotrexate 1000 mgm2sc por un día en infusión de 24 hrs.
Arabinósido de citosina 400 mgm2sc por un día.

ESQUEMA COMP

Ciclofosfamida 1200 mgm2 dosis única
Vincristina 1.5 mgm2 IV dosis única
Metotrexate 300 mgm2 IV en infusión corta
Prednisona 60 mgm2 por vía oral.

ANEXO II

LINFOMA REFRACTARIO

Ifosfamida 1.5 gm²sc día por 4 días.
Arabinósido de citosina 200 mgm²dosis por 4 días.
Metotrexate 2000 mgm²scdía en infusión de 24 hrs.

TRES SEMANAS DESPUÉS ADMINISTRAR.

Bleomicina 15 UI m²día por dosis dosis cada 7 días.
Etopósido 200mgm²scdía por 4 días.
Metotrexate 2000 mgm²scdía en infusión de 24 hrs.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Sandlund T et al. Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood. *The New England Journal of Medicine*. 1996; 334 (19); 1238-1247.
2. Vats S.T. et al. Pediatric Non- Hodgkin Lymphomas in Children. *Diagnosis and Current Management*. *Indian Pediatrics*. 2001; 38: 583-588.
3. Sandlund JT. et al. Predominance and characteristics of Burkitt lymphoma among children with non-Hodgkin lymphoma in northeastern Brazil. 1997. 11(5); 743-6
4. Magrath I. The pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Adv Cancer Res*. 1990; 55; 133-270.
5. Hecht J. et al. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000. 18 (6); 3707-3721.
6. Gutiérrez M et al. Molecular epidemiology of Burkitt lymphoma from South America – differences in break-point locatin and Epstein-Barr virus association from tumors in other world regions. *Blood*. 1992; 79; 3261- 3266.
7. Buckley MB et al. Pesticide Exposure in Children with Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer*. 200; 89 (11); 110-116.
8. Murphy S. Classification, staging and results of treatment of childhood non- Hogkin's lymphoma: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol*. 1980; 7 ; 332-339.
9. Wright D. Childhood non-Hogkin lymphomas in the United Kingdom: findings from the UK Children's Cancer Study Group. *J. Clin Pathol*. 1997; 50; 128-134.
10. Murphy SB. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol*. 1989; 7(2); 186-93.

11. Muwakkit A. S. Clinical Presentation and Treatment Outcome of Children with Burkitt Lymphoma in Lebanon. *J. Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 26 (11); 749-752
12. Muwakitt Samar et al. Stapleton B. F. et al. Acute Renal Failure at Onset of Therapy for Advanced Stage Burkitt Lymphoma and B Cell Acute Lymphoblastic Lymphoma. *Pediatrics.* 1988; 82 (2); 863-868
13. Cairo M et al. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J of Haematol.* 2004. 127; 3-11.
14. Goldman C S. A Randomized Comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood.* 2001; 97 (10); 2998-3003.
15. Shamberger C.R et al. The Role of Surgery in Abdominal Burkitt's Lymphoma. *J Pediat Surg.* 1992; 27 (2); 236-240.
16. Link MP et al. Results of treatment of childhood localized chemotherapy with or without radiotherapy. *N. Engl J Med.* 1990;322(17) 1169-1174.
17. Patte C et al. Non- Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage – a report of the Berlin- Frankfurt- Munster Group. *J Clin Oncol.* 1995; 13 (3); 359- 372.
18. Murhpy S, et al. Results of treatment of advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic leukemia with high-dose MTX and cytarabine. *J Clin Oncol.* 1986; 4; 1732- 1739.
19. Reiter A, et al. Improved Treatment Results in Childhood B- Cell Neoplasms UIT Tailored Intensification of Therapy: A Report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL –BM 90. *Blood.* 1999; 94 (10);3294-3306.
20. Link P. M. et al. Treatment of Children and Young Adults with Early-Stage Non Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 1997; 337. 1259-1266.

21. Anderson et al. Long term follow up of patients treated with COMP or LSAL2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma; a report of CTG 551 from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1993; 14 (2); 1252-1261.
22. Cairo et al. Burkitt's and Burkitt's like lymphoma in children and adolescents – a review of the Children's Cancer Group Experience. *Br J of Haematol.* 2003. 120; 660-670.
23. Schewn MR et al. HiC- COM: A 2- month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's lymphoma and B- cell acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin Oncol.* 1991. 9 (1); 133-8.
24. Reiter A et al. Non- Hodgkin Lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and ages – a report of the Berlin- Frankfurt- Munster Group. *J Clin Oncol.* 1998; 25; 33-48.
25. Patte Catherine et al. High survival rate in advanced stage B cell lymphoma and leukemia without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy- results from the French Pediatric Oncology Society randomized trial of 216 children. *J. Clin Oncol.* 1991; 9; 123-132.
26. Filippo Spreafico et al. Intensive, Very Short Term Chemotherapy for Advanced Burkitt's Lymphoma in Children. *J Clin Oncol.* 2002; 20(12); 2783-2788.
27. Patte C, et al. Improved survival rate in children with stage III and IV cell non-Hodgkin's lymphomas and leukemia using multiagent chemotherapy- results of a study of 114 children with the French pediatric oncology society. *J. Clin Oncol.* 1986; 10 (4); 1219-1226.
28. Ladenstein R. High-dose chemotherapy with Autologous Bone Marrow Rescue in Children with Poor-Risk Burkitt's Lymphoma: A Report From the European Lymphoma Bone Marrow Transplantation Registry. *Blood.* 1997; 90 (8); 2921-2930.
29. Patte Catherine et al. . The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in

561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 Leukemia. *Blood*. 2001; 97 (11); 3370-3379.

30. Yaniv Isaac. Improved Outcome in Childhood B-Cell Lymphoma with the Intensified French LMB Protocol. *Medical and Pediatric Oncology*. 2000; 35(8); 8-12

31. Cairo et al. Final results of a randomized FAB LMB96 International study in children and adolescents with advanced (bone marrow and/or CNS) B-NHL. *Pediatric Blood and Cancer*. 2004. 43 p 4.

32. Pinkerton R. Et al. Continuing challenges in childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J Haematolo*, 2005. 130 (4); 480-488.

33. Arguelles A, Medina A. Linfomas no Hodgkin: experiencia de 10 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Tesis para obtener el grado de pediatría 2004.

34. Klumg C. Treatment of Children with B- Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Developing countries: The Experience of a Single Center in Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 26(7); 462-468.

35. Pillon M. Long-term results of the first Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology protocol for the treatment of pediatric B-cell non Hodgkin lymphoma (AIEOP LNH 92). *Cancer*. 2004. 101 (2); 385-394.

36. Stapleton Bruder. Acute Renal Failure at Onset of Therapy for Advanced Stage Burkitt Lymphoma and B Cell Acute Lymphoblastic Lymphoma. *Pediatrics*. 1988; 82 (6); 863-868.