



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**LINFOMA DE BURKITT TRATADO CON DOSIS REDUCIDAS DE
METOTREXATE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO RUBÉN MARTÍNEZ FRÍAS

TUTORES:

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO

CIUDAD DE MÉXICO, 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

	Página
Marco teórico	3
Planteamiento del problema	10
Justificación	11
Objetivos	12
Material y métodos	13
Resultados	17
Análisis y conclusiones	21
Anexos	23
Bibliografía	28

LINFOMA DE BURKITT TRATADO CON DOSIS REDUCIDAS DE METOTREXATE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema linforeticuloendotelial de origen clonal de células progenitoras de linfocitos T y B, que se caracteriza en la infancia por una evolución aguda a subaguda e invasión a la médula ósea. ¹⁻²

Ocupan el tercer lugar en frecuencia del cáncer en general en la edad pediátrica lo que representa aproximadamente el 10%; y de acuerdo a la edad, ocupa el 3% de todos los casos de cáncer pediátrico en niños menores de 5 años y el 9% en niños de 15 a 19 años. El 40% de los linfomas son de tipo Hodgkin y el 60% restante son los Linfoma No Hodgkin (LNH). ^{1,2,3}

El linfoma no Hodgkin (LNH) de la infancia es una colección diversa de linfomas diferentes, que incluye todos los linfomas que no están clasificados como linfoma de Hodgkin (LH). La incidencia varía según la edad y las diferentes regiones del mundo. La incidencia específica por edad de la NHL varía según el subtipo histológico de LNH. ³

En México la incidencia en 2015 de Linfomas es de 10.6 casos/ millón de habitantes menores de 18 años de edad. En la república mexicana ocupa el cuarto lugar de frecuencia. Los estados con mayor incidencia son el Distrito Federal, Nuevo León, Jalisco, Puebla, Sinaloa, Veracruz y Coahuila. ¹⁻²

Existen varios sistemas de clasificación histopatológica para los LNH, desde la de Rappaport, Lukes y Collins, Working Formulation hasta la actual que es la más aceptada a nivel internacional que es la clasificación de la Revised European-American Lymphoma (REAL) y que a su vez es la base del último consenso promovido por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS fundamenta su clasificación básicamente en el fenotipo (linaje B, T y NK); y en su diferenciación (células precursoras o maduras). ⁴⁻⁵

En niños y adolescentes se reconocen tres variedades histológicas relevantes de LNH:

- 1) LNH de células B maduro (linfoma/ leucemia tipo Burkitt L3 FAB y el linfoma difuso de células grandes B, ocupan el 50%),
- 2) Linfoma Linfoblástico (de células T y con menor frecuencia de células precursoras B) ocupan un 30%
- 3) Linfoma de células grandes anaplásico maduro (T o nulo) en el 20%.^{1,5}

El linfoma de Burkitt (LB) característicamente ocurre en niños entre las edades de 5 y 15 años, mientras que la incidencia del linfoma linfoblástico (LL) es bastante constante en todos los grupos de edad. El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), y el linfoma anaplásico de células grandes (LACG) ocurren más frecuentemente en niños mayores y adolescentes. Tanto la incidencia y la frecuencia de los diferentes subtipos de LNH también varía considerablemente en diferentes partes del mundo. ³

LINFOMA DE BURKITT

El Linfoma de Burkitt presenta tres variantes geográficas entre las que se encuentra la endémica, la esporádica y la asociada a Inmunodeficiencias. ^{3,5} La variante endémica se

observa en el África Ecuatorial y Papua Nueva Guinea, se observa mayormente en niños de 4 a 7 años, con una relación hombre mujer de 2:1. Los sitios de presentación mayormente involucrados son a nivel mandibular y otros huesos faciales, además de riñón, tracto gastrointestinal, ovarios y otros. Su incidencia es 50 veces mayor que en Estados Unidos y se observa una asociación casi del 100% con el EBV. ⁵

La variante esporádica se observa sin asociación climática ni geográfica y comprende un 40% de los LNH en Estados Unidos y Europa. ⁶⁻⁸ Se observa en mayor proporción en niños de 3 a 5 años (27%), seguido de los de 6 a 8 años (25%) y 9 a 11 años (21%), en los menores de 2 años con un 6% y una edad media de presentación a los 7-8 años. Se observa una relación hombre mujer de 3.7:1, y se observa en un 81% en blancos. Según el sitio de presentación se describe que a nivel de nódulos linfáticos en un 56% y en abdomen en un 21%, observándose afección a nivel del anillo de Waldeyer y válvula ileocecal más comúnmente. ^{1,7} Se observa una asociación menor con el EBV en un 15 a 30% de los casos. ⁹

La variante asociada a Inmunodeficiencia se observa en pacientes con HIV positivo, inmunodeficiencias congénitas y posterior a trasplante de Médula Ósea. ^{10,11} Su relación con HIV positivo es de hasta un 40% de los LNH. ^{7,14,15} Se observa asociación con EBV en un 40% de los casos.

A nivel morfológico el Linfoma de Burkitt es un tumor de origen B y se caracteriza por células de tamaño intermedio homogéneo con núcleos redondos u ovals que contienen nucléolos múltiples, basófilos con una modesta cantidad de citoplasma basófilo vacuolado. Estos tumores tienen una actividad mitótica muy alta, y muestran un "cielo estrellado", aspecto que resulta de macrófagos reactivos dispersos entre las células malignas linfoides. ¹⁻⁴

Existen diferentes tipos de Linfoma de Burkitt, encontrando una forma clásica y variantes dentro de las cuales está el Linfoma de Burkitt con diferenciación plasmocítica y/o atípica. ⁴

El Linfoma de Burkitt atípico/plasmocítico se observa un pleomorfismo nuclear, con una cantidad menor o menor prominencia de nucléolos, observando en la variedad plasmocítica Inmunoglobulina citoplasmática monotípica (IgM). ⁴

El estándar para el diagnóstico de LB son las pruebas genéticas del reordenamiento del *c-myc*; en los casos en que no estén disponibles estos estudios citogenéticos, la OMS ha recomendado que el diagnóstico para los linfomas tipo *Burkitt* o "atípicos" se reserve para aquellos casos en que la morfología se asemeje al LB, pero que presenten mayor pleomorfismo, células grandes y un índice de proliferación (Ki 67+) elevado por lo menos de 95%. ⁴

Las células expresan marcadores de inmunoglobulinas de superficie IgM cadenas ligeras kappa y lambda, así como positividad a antígenos de superficie CD10, CD19, CD20, CD22, CD79a, y negatividad al TdT. ^{3,4,17,18}

Existen translocaciones específicas que involucran al oncogene *c-myc*; la translocación más frecuente es la t(8;14)(q24;q32), siendo otras la t(2;8)(p12;q24) y la t(8;22)(q24;q11) ¹

CUADRO CLINICO

El Linfoma de Burkitt se puede originar en cualquier sitio que contenga tejido linfoide, como los ganglios linfáticos, amígdalas, timo, bazo, placas de Peyer en el intestino. ⁴⁻⁵

Los Linfoma de Burkitt son neoplasias de un crecimiento tumoral acelerado por lo que el tiempo en el que se presentan los primeros síntomas es corto similar a lo que sucede con las leucemias agudas. La diseminación puede ser por vía linfática y/o hematológica desde su diagnóstico especialmente al SNC y a la médula ósea, hueso y piel; por lo que es fundamental establecer la etapa clínica antes de iniciar el tratamiento. La clasificación que se utiliza internacionalmente para los LNH es la de Murphy (San Judas).^{6,13,20}

En forma general la presentación más común de los Linfoma de Burkitt en niños y adolescentes es extranodal, y puede originarse en cualquier sitio los síntomas iniciales pueden ser de obstrucción y/o dolor secundarios a la compresión del tumor, pueden presentarse datos clínicos de obstrucción intestinal, de invaginación o intususcepción.^{6,13,20}

El sitio más común de enfermedad en los casos esporádicos de LB es el abdomen. Estos niños tienen entre 5 y 10 años de edad, que se presentan con dolor o distensión abdominal, náuseas y vómitos, trastornos gastrointestinales hemorragia o perforación intestinal rara vez. Aproximadamente el 25% al 30% de los niños se presentan con una masa en el cuadrante inferior derecho o dolor abdominal aguda causada por una invaginación ileocecal. La región de la cabeza y el cuello son el segundo sitio más frecuente de enfermedad en LB esporádicos. Los niños afectados pueden tener la enfermedad en los sitios de la faringe o nasofaringe, así como los senos paranasales o de las amígdalas. A diferencia de los pacientes con LB endémica, la participación de la mandíbula se observa en menos del 10% de los casos de enfermedad esporádica. Otros sitios inusuales de la enfermedad de los testículos, mamas, tiroides, la piel, el espacio epidural, los huesos y el páncreas, sin embargo, las primarias del mediastino son más rara. Implicación de la médula ósea se produce en aproximadamente el 20% de los casos de LB esporádicos.³

Los tumores del tracto gastrointestinal generalmente afectan al íleo terminal, el ciego y los ganglios mesentéricos. Puede haber dolor abdominal especialmente periumbilical y fosa iliaca derecha y ocasionalmente signos de abdomen agudo debido a intususcepción del intestino. Los pacientes con primarios abdominales tienen un alto riesgo de presentar complicaciones como el síndrome de lisis tumoral y síndromes abdominales obstructivos.^{6,13,20}

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se establece en el estudio histopatológico, es fundamental realizar una biopsia del tumor primario para disponer de un estudio histológico completo, que incluya además de la variedad histológica, tinciones de inmunohistoquímica y de biología molecular para establecer un diagnóstico de certeza.

La toma de la biopsia puede ser excisional o no, especialmente en aquellos casos en que no es posible realizar la escisión del área sospechosa.^{1,21}

Los estudios de laboratorio y gabinete útiles para el diagnóstico son la biometría hemática (BH) , EGO, creatinina, ácido úrico, pruebas de funcionamiento hepático, deshidrogenasa láctica (DHL), calcio-fósforo, electrolitos séricos, aspirado de médula ósea, líquido cefalorraquídeo (LCR), Radiografía de tórax y tomografía computarizada del tumor primario.^{1,21}

Debido a la biología tumoral de los LNH podemos encontrar alteraciones en los estudios mencionados; en la BH podemos tener alteraciones aisladas como anemia, trombocitopenia, bicitopenia y presencia de blastos que pueden indicar infiltración a la médula ósea; podemos tener alteraciones metabólicas que integran el síndrome de lisis tumoral como la hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia; un incremento en la DHL que nos indica carga

tumoral y además se considera factor pronóstico en los LNH de tipo Burkitt; algunos pacientes desde su diagnóstico pueden presentar alteración en las pruebas de funcionamiento renal, con elevación de la creatinina sérica e inclusive falla renal. ^{1,21}

El estudio de médula ósea es indispensable, ya que además de establecer el diagnóstico, nos indica la etapa avanzada del padecimiento. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para búsqueda de células malignas se debe realizar en forma rutinaria con la finalidad de establecer el pronóstico y la etapa del padecimiento. ^{6,21}

CLASIFICACION

La clasificación para LNH en niños que se utiliza en casi todo el mundo es la del Hospital St Jude Children's Research Hospital. ^{20, 22}

La afección a la médula ósea se ha definido como la presencia de 5% de células malignas en la médula ósea. Se observa afección a Médula Ósea en un 22% de los niños con Linfoma de Burkitt/Burkitt Atípico. ¹⁵

Para el linfoma de Burkitt/Burkitt Atípico, la enfermedad en SNC se refiere a la presencia de cualquier otro tipo de células malignas en el LCR independientemente de la cuenta celular y se observa en un 12% de los niños. ¹⁵

El grupo de BFM analizó la prevalencia, cuadro clínico y resultados de tratamiento en 2500 pacientes con LNH con afección al SNC. La afección global al SNC fue de 6%; considerando los distintos tipos celulares de los linfomas se encontró que en el Linfoma Burkitt estuvo presente en el 8.8%. ²³

La posibilidad de SLE a 6 años para pacientes con LCR+ fue de 64% comparada con 86% para los pacientes con LCR negativo. ²³

Como sucede con la clasificación histológica, no existe un sistema de estadificación perfecto para los Linfomas de Burkitt/Burkitt Atípico

La Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica y más recientemente la Sociedad Internacional Franco- Americana-Británica para el estudio de los LNH de linaje B establece tres grupos:
Grupo A para enfermedad completamente reseca estadios I y II;
Grupo C para enfermedad con afección en la médula ósea (>25% de blastos);
Grupo B que consiste en todos los otros pacientes. ^{24,25}

Para los LNH de linaje B el BFM ha propuesto una clasificación de riesgos:

R1: para enfermedad completamente reseca;

R2: para enfermedad irreseca o estadio III con una DHL <500u/L;

R3: para enfermedad irreseca o estadio III con una DHL de 500 a 1000u/L, o enfermedad leucémica (>25% blastos en la médula ósea) con niveles de DHL hasta 1000u/L; y

R4 que consiste en estadio III /IV de la enfermedad, o enfermedad leucémica con DHL >1000u/L y/o afección al SNC. ³⁶

Tan pronto sea diagnosticado un LNH, deberían realizarse estudios encaminados a establecer el estadiaje, en la siguiente tabla, se describe la estadificación de los linfomas no Hodgkin, según Murphy.

Estadio	Definición
I	Afectación extraganglionar aislada o de una sola cadena ganglionar, con exclusión de mediastino, abdomen o espacio epidural.
II	Afectación extraganglionar única asociada a afectación ganglionar regional. Afectación de 2 ó más cadenas ganglionares en el mismo lado del diafragma. Dos localizaciones extraganglionares con o sin afectación ganglionar regional, en el mismo lado del diafragma Tumor gastrointestinal primario, generalmente en región íleo-cecal, con o sin afectación ganglionar mesentérica.
III	Localización a ambos lados del diafragma. Todas las localizaciones intratorácicas (mediastino, pleura, timo) Todas las localizaciones abdominales extensas Todas las localizaciones epidurales o paraespinales
IV	Afectación del SNC y/o MO

TRATAMIENTO

En general el tratamiento para el Linfomas de Burkitt en niños dependerá del estadio y de la enfermedad si es localizada o diseminada; la enfermedad localizada se considera a los estadios I y II y se observa en un 30% de los pacientes; y la enfermedad diseminada para estadios III y IV la cual se observa en un 70% de los casos. ⁴

LINFOMA LOCALIZADO: En la década de los ochenta muchos estudios para LNH localizado estadios I y II, independientemente de la histología, mostraron excelentes resultados utilizando esquemas de quimioterapia (QT) de moderada intensidad. Actualmente para este grupo de pacientes se recomienda tratar con esquemas de QT basados en la histología.

Las drogas o medicamentos que han mostrado mayor sensibilidad para linfomas B son la vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, citarabina, ifosfamida, etopósido, metotrexate. La dosis de metotrexate que se recomienda a nivel internacional es de 1-5gr/m². La duración del tratamiento con QT dependerá del tipo de linfoma para linfomas B es de seis meses. ²⁴

El 20 a 30% de los pacientes con LNH son de bajo riesgo, y su pronóstico de sobrevida es excelente por arriba 90%.

Los últimos reportes del grupo FAB han mostrado una tasa de supervivencia de 99% para LNH células B localizado utilizando solo 2 ciclos de quimioterapia. ^{24,26}

Dentro de los estudios que tienen mejores resultados está el del Pediatric Oncology Group (POG), este grupo establece varias recomendaciones para el manejo de pacientes con LNH localizado etapas I y II y que han sido adoptadas por varios grupos de estudio para este tumor en el mundo, siendo estas conclusiones: ²⁷ 1) la radioterapia puede omitirse en forma segura, 2) la utilización de QT de moderada intensidad con 4 drogas es suficiente para controlar la enfermedad, 3) la duración del tratamiento con QT no debe ser mayor a 6 meses, 4) La QT al SNC (intratecal) está indicada exclusivamente para pacientes con primarios en la región de cabeza y cuello.

LINFOMA AVANZADO O DISEMINADO: Se ha demostrado que la mejor opción de tratamiento es con quimioterapia intensa y de corta duración. ^{1,18,21} La intensidad del tratamiento se establece de acuerdo a la extensión y riesgo de la enfermedad; todos los pacientes considerados en el grupo de alto riesgo (etapas III-IV del St. Jude y R2- R4 del BFM) generalmente presentan enfermedad voluminosa desde el diagnóstico, lo que condiciona que presenten complicaciones como el síndrome de lisis tumoral (SLT) desde que se inicia el

tratamiento. La mayoría de los grupos colaborativos con mejores resultados de tratamiento para este grupo de linfomas han incluido una pre-fase de cito-reducción, que permite una disminución gradual del tumor lo que reduce la posibilidad de una lisis tumoral masiva que ponga en riesgo la vida del paciente. ^{1,18}

Los regímenes actuales de tratamiento para LNH células B son básicamente los de dos grandes grupos:

- 1) El de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP) y
- 2) El del grupo Alemán- Austriaco-Suizo BFM;

Y más recientemente un tercer grupo: El grupo internacional para el tratamiento de LNH células B, que está formado por Francia- Norteamérica- Reino Unido y otros países europeos que constituyen el grupo FAB.

El grupo BFM define al grupo de riesgo en base a lo avanzado de la enfermedad y al nivel de DHL ²⁶. El estudio más reciente de este grupo (BFM) reportó el papel fundamental que tiene el metotrexate en el tratamiento de los LNH-B y la importancia de definir la dosis para los estadios avanzados y localizados; concluyendo para pacientes con enfermedad localizada, que la dosis de metotrexate de 1g/m² en infusión de 4 horas fue menos tóxica y no menos efectiva que cuando se utilizan dosis de 5g/m² en infusión de 24 horas; sin embargo para pacientes con enfermedad avanzada la dosis estándar de 5-8g/m² fue significativamente mejor cuando se utilizó en infusiones cortas, con menor toxicidad que cuando se utilizó la misma dosis en infusiones prolongadas (24 h vs 4 h). ²⁹ Esta conclusión puede ser importante sobre todo en países en desarrollo, debido al menor riesgo de toxicidad mortal. El protocolo BFM-95 reportó una SLE >95% para estadios de R1 y R2 y para grupos de riesgo alto 3 y 4 93%; los pacientes con peor pronóstico fueron los que tenían enfermedad primaria en mediastino con una SLE a 3 años de 50% y los que tenían enfermedad en el SNC la SLE fue de 70%. ²⁵

La posibilidad de complicaciones como el SLT al diagnóstico o al inicio del tratamiento es frecuente; esta urgencia oncológica se debe prever en forma anticipada, por lo que ya se comentó que la mayoría de los protocolos actuales de tratamiento incluyen un pre-fase de citorreducción para evitar o disminuir esta complicación que puede llegar a ser mortal. Otras complicaciones que son graves y ponen en riesgo la vida del paciente son la hemorragia gastrointestinal, obstrucción y rara vez perforación.

Los pacientes con Linfoma de Burkitt que no han recaído dentro de los primeros 10 meses del diagnóstico, por lo general se consideran curados, las recurrencias son infrecuentes durante este período cuando se utilizan tratamientos adecuados; aun en pacientes que presentan recurrencia temprana la posibilidad de fracasar a una segunda línea de tratamiento es muy baja; la mayoría de las recurrencias se presentan en los primeros 12 meses de iniciada la vigilancia, después de 2 años es muy raro que suceda. ¹

Las altas dosis de MTX es un componente clave de la mayoría de los protocolos de neoplasias de células B de la infancia y la adolescencia. Sin embargo, la dosis de MTX, el horario de administración, así como los rescates con ácido folínico varían considerablemente entre estos protocolos.

En el estudio NHL-BFM 95 tuvieron como objetivo probar si la incidencia de mucositis orointestinal grado III / IV puede reducirse acortando el tiempo de la infusión intravenosa de MTX de 24 horas a 4 horas: en efecto, el presente estudio mostró una impresionante reducción de la mucositis severa orointestinal en pacientes que han recibido MTX-4h en comparación con MTX-24h. Sin embargo, en términos de eficacia, observaron diferencias significativas en los

resultados, la infusión de 4 horas de MTX no fue inferior a la infusión de 24 horas para los pacientes en grupos de riesgo R1 y R2. En riesgo R3 y R4, sin embargo, SLE fue significativamente peor para pacientes que recibieron MTX como una infusión de 4 horas. Como consecuencia de este hallazgo alarmante, la aleatorización se omitió para los pacientes en grupos de riesgo R3 y R4.

En el NHL-BFM 95 probaron que para pacientes en el grupo de riesgo R2 una reducción de la dosis de MTX a 1 g / m² en comparación con 5 g / m² del NHL-BFM90, un equilibrio favorable de la eficacia y toxicidad es posible en los pacientes con LNH-B en estadio I, II y III, ya que tienen una SLE de 95% con sólo 2 cursos (R1) o 4 (R2) cursos de 5 días de la quimioterapia incluyendo MTX 1g / m² como infusión intravenosa durante 4 horas. La mucositis grado III / IV se observó en 6% de los 374 sujetos de estudio, mientras que las infecciones de grado III se observaron en 2%.

Para los pacientes con enfermedad avanzada, sin embargo, las tasas de SLE comparables con los excelentes resultados en el estudio francés LMB96 se obtuvieron sólo con los cursos incluyendo MTX 5 g/m² como infusión intravenosa durante 24 horas. Sin embargo, en el estudio LMB las altas dosis de MTX fueron administradas como infusión intravenosa durante 3 o 4 horas. Aunque casi los mismos fármacos se utilizaron en el LMB y el BFM, el peso de algunos medicamentos, tales como antraciclinas, etopósido y agentes alquilantes difieren considerablemente. Esto puede haber superado el efecto del tiempo de infusión corta de MTX en el régimen LMB. Esta hipótesis está apoyada por la observación que los perfiles de toxicidad aguda de los cursos COPADM en el estudio LMB 89, incluyendo MTX 3 g / m² y 8 g / m² en infusión de 3 y 4 horas, respectivamente, son similares a los de la cursos de AA y BB en el estudio NHL-BFM95, incluyendo MTX 5 g / m² como infusión durante 24 horas.

NHL-BFM95 es el primer ensayo controlado aleatorizado que describe el impacto de los diferentes regímenes de administración de MTX en los resultados del paciente y la toxicidad en la terapia de NHL por lo que es el objetivo del presente estudio describir los resultados de los protocolos utilizados en esta institución, ya que los resultados y conclusiones de este estudio pueden ayudar a optimizar aún más el tratamiento no sólo para los niños y adolescentes con LNH de células B.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Linfoma de Burkitt comprende un 40% de los Linfomas No Hodgkin a nivel internacional. La edad de presentación es en niños de 5 – 10 años, y se observa mayormente en masculinos. Se ha demostrado un avance en la supervivencia del Linfoma de Burkitt, llegando a ser hasta de 99% en los casos localizados (Estadios I, II), con distintos tratamientos que han optado por disminuir toxicidad en estos pacientes por la buena respuesta a la quimioterapia. En estadios avanzados con SLE de 93%, con disminución de la misma en pacientes con enfermedad en mediastino, SNC, DHL altas, respuesta subóptima en la prefase de citorreducción y edad >15 años. Existen muchos protocolos de quimioterapia los cuales emplean dosis altas de metotrexate (8gr/m²) para su tratamiento, sin embargo no hay evidencia de cuál de ellos es de mayor utilidad en países como México, debido a la toxicidad que pueden presentar los pacientes, no hay hasta el momento estadísticas adecuadas del mismo.

En el Instituto Nacional de Pediatría se atienden aproximadamente cuatro casos de Linfoma de Burkitt por año a los mismos se les ha instaurado desde 1993 un régimen de quimioterapia con dosis reducidas de Metotrexate (2-5 gr/m²), lo que se presume ha permitido una mayor supervivencia en estos pacientes reportadas en un estudio anterior en 1998 por Rivera Luna y cols. de 86%, además a nivel nacional desde 2007 se emplean los protocolos nacionales de tratamiento en el cual la dosis de metotrexate que reciben los pacientes es de 2- 5 gr/m², sin embargo no hay datos que reiteren la disminución de las complicaciones y conservación de la supervivencia con este protocolo.

Dado lo anterior, se formularon las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes de los pacientes pediátricos con Linfoma de Burkitt tratados con dosis reducida de metotrexate en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre de 2017?

¿Cuáles son las características de laboratorio más frecuentes de los pacientes pediátricos con Linfoma de Burkitt tratados con dosis reducida de metotrexate en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre de 2017?

¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de los pacientes con Linfoma de Burkitt tratados con dosis bajas de metotrexate en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre de 2017?

¿Cuál es la frecuencia de muerte de los pacientes pediátricos con Linfoma de Burkitt tratados con dosis bajas de metotrexate en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre del 2017?

JUSTIFICACION

No existe en México información disponible y actualizada sobre las diferentes características que implica el Linfoma de Burkitt; mucho menos se ha encontrado relación de pronóstico con ellas.

En este estudio se plantea obtener un panorama del estado actual de Linfoma de Burkitt en el Instituto Nacional de Pediatría, además de diversos factores asociados al pronóstico y la disminución de complicaciones debido a la nueva instauración de protocolos con dosis reducidas y menor toxicidad.

Desde el 2007 todos los pacientes con este diagnóstico reciben tratamiento a base de protocolo nacional para su manejo, el cual incluye dosis bajas de metotrexate (2-5g/m²) en comparación con las dosis empleadas en protocolos internacionales (8gr/m²).

La finalidad es evaluar a estos pacientes y proponer este régimen de quimioterapia, no solo para México sino también para países latinoamericanos donde la reducción de la toxicidad podría significar una mejoría considerable del pronóstico.

OBJETIVO GENERAL:

1. Conocer las características clínicas, de laboratorio y complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos con Linfoma de Burkitt tratados con dosis bajas de metotrexate en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre de 2017.
2. Analizar la frecuencia de muertes en pacientes pediátricos con linfoma de Burkitt tratados con dosis bajas de metotrexate en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre de 2017.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Describir las características clínicas (localización, estadio, síntomas B, tipo histológico) y de laboratorio más frecuentes en pacientes pediátricos con linfoma de Burkitt tratados con dosis bajas de metotrexate en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre de 2017.
2. Describir las características clínicas de laboratorio más frecuentes (DHL, Hb, Leucocitos, Plaquetas, Cr, K, Ca, P y Acido úrico) en pacientes pediátricos con linfoma de Burkitt tratados con dosis bajas de metotrexate en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre de 2017.
3. Describir las complicaciones más frecuentes (síndrome de lisis tumoral, mucositis, neutropenia y fiebre, choque séptico), en pacientes pediátricos con linfoma de Burkitt tratados con dosis bajas de metotrexate en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre de 2017.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Diseño de estudio: Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo

MATERIAL Y METODOS:

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma de Burkitt tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2016.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
2. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de Linfoma de Burkitt, en el Instituto Nacional de Pediatría.
3. Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre de 2017 y que hayan recibido tratamiento con quimioterapia con metotrexate a dosis menores de 8grm².
4. Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.
5. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico histopatológico, características clínicas, de laboratorio; biopsia de médula ósea, líquido cefalorraquídeo para búsqueda de blastos, registros de internamientos a través de notas por un médico especialista.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B, Anaplásico y Linfoma Linfoblástico.
2. Pacientes que hayan recibido tratamiento con quimioterapia previamente a su llegada al Instituto Nacional de Pediatría.
3. Pacientes a los que se les haya atribuido como causa de muerte otra ajena al linfoma de Burkitt o a sus complicaciones.
4. Pacientes que tengan diagnóstico de linfoma de Burkitt como segunda neoplasia.
5. Pacientes que tengan diagnóstico de inmunodeficiencia aunado al diagnóstico de linfoma de Burkitt.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES				
Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Sexo	Genero biológico del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica	Masculino / femenino	De acuerdo a lo descrito por oncólogo médico en nota de exploración física.
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Años, de acuerdo al calendario anual.	Acta de nacimiento
Presentación	Localización de la enfermedad	Cualitativa dicotómica	Ganglios linfáticos Extranodal: Abdomen Cabeza y cuello Mediastino	Si/No De acuerdo a lo descrito por oncólogo médico en nota de exploración física.
Estadio	Grado de diseminación de la enfermedad	Cualitativa ordinal	Murphy (San Judas)	I: Afectación extraganglionar aislada o de una sola cadena ganglionar, con exclusión de mediastino, abdomen o espacio epidural. II: Afectación extraganglionar única asociada a afectación ganglionar regional. Afectación de 2 ó más cadenas ganglionares en el mismo lado del diafragma. Dos localizaciones extraganglionares con o sin afectación ganglionar regional, en el mismo lado del diafragma Tumor gastrointestinal primario, generalmente en región íleo-cecal, con o sin afectación ganglionar mesentérica. III: Localización a ambos lados del diafragma. Todas las localizaciones intratorácicas

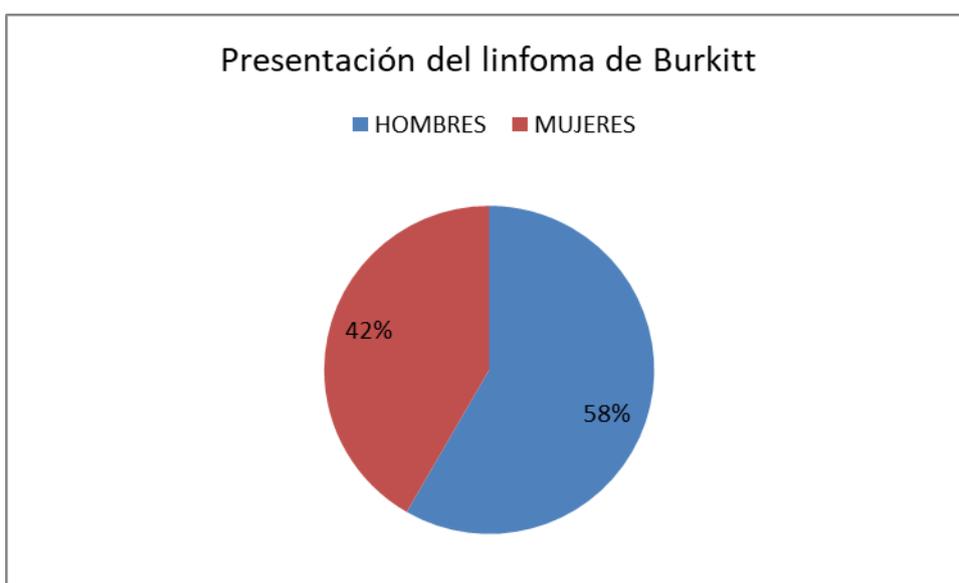
				(mediastino, pleura, timo) Todas las localizaciones abdominales extensas Todas las localizaciones epidurales o paraespinales IV: Afectación del SNC y/o MO
Síntomas B	Síntomas asociados a la liberación de citocinas, con valor pronóstico; presentes en linfomas.	Cualitativa nominal dicotómica	Fiebre >38 inexplicable. Pérdida de peso mayor a 10% en un tiempo de 6 meses. Diaforesis nocturna. Requiere 1 o más	Ausente/Presente
Tipo histológico de Linfoma de Burkitt	Estudio histopatológico de la enfermedad	Cualitativa nominal dicotómica	Según reporte por patólogo. En base a las características anatomopatológicas del tejido estudiado, y la inmunohistoquímica realizada. Deberá reportarse:	Clásico Atípica/Plasmocítica
Presencia de virus de Epstein-Bar VEB	Virus de la familia de los herpesvirus, relacionado con la presencia de linfoma de Burkitt	Cualitativa nominal dicotómica	Muestra serológica, de carga viral.	Presente/Ausente De acuerdo a lo documentado en su expediente.
Deshidrogenasa láctica	Enzima que cataliza la conversión del piruvato a lactato y viceversa.	Cuantitativa discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	mg/dl
Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.	Cuantitativa continua	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL.	gr/dl
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 µm de diámetro, ¹	Cuantitativa discreta	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL.	/uL

	derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos.			
Síndrome de Lisis Tumoral	Trastorno metabólico caracterizado por replicación celular alta con tres de las siguientes: hiperkalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocalcemia y elevación de creatinina sérica.	Cualitativa nominal dicotómica	Química sanguínea realizada en parato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter	Ausente / Presente
Complicaciones infecciosas	Morbilidad posterior a quimioterapia, que amerita ingreso hospitalario, relacionada con fiebre y sospecha infecciosa.	Cualitativa nominal dicotómica	Mucositis Fiebre y neutropenia Choque séptico	Ausente/Presente (número)
Mucositis	Inflamación de la membrana mucosa	Cualitativa ordinal	I Eritema II Eritema, úlceras, puede comer sólidos III Eritema, edema o úlceras. Sólo admite líquidos IV Requiere soporte enteral o parenteral *Clasificación de la OMS para la mucositis oral*	Según lo descrito con base en las características clínicas, por nota de evolución realizada por oncólogo.
Neutropenia	Cuenta de neutrófilos totales inferior a 1000.	Cualitativa ordinal	I 1500-1900 neutrófilos II 1000-1500 neutrófilos III 500-900 neutrófilos IV <500 neutrófilos *Clasificación de la OMS para neutropenia*	Según lo descrito en el expediente clínico.
Muerte	Extinción del proceso homeostático y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica	Según el certificado de defunción, presente en el expediente clínico.	Presente/ Ausente

RESULTADOS

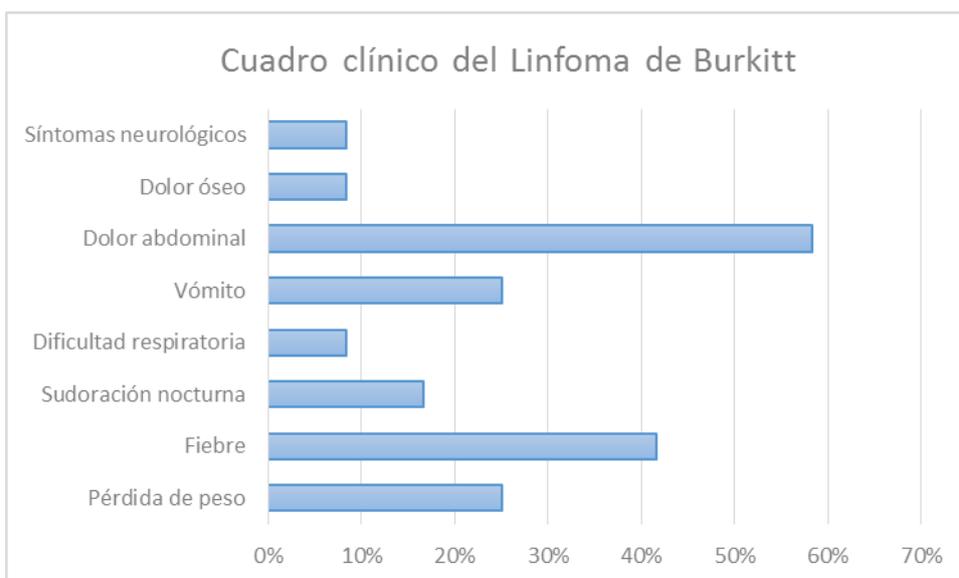
Durante el período comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2017 se confirmaron 12 casos de linfoma de Burkitt en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría, de los cuales 7 son hombres y 5 mujeres, con una relación hombre:mujer de 1.4:1, como se muestra en la figura 1. La media de edad fue de 172.5 meses (40-1031).

Figura 1. Distribución por sexo del linfoma de Burkitt.



El síntoma más frecuente fue el dolor abdominal (58.3%) seguido de fiebre (41.6%), vómitos (25%) y pérdida de peso (25%).

Figura 2. Características clínicas de los pacientes con linfoma de Burkitt en el Instituto Nacional de Pediatría.



Los principales sitios afectados fueron los siguientes: ganglios cervicales (33%), seguido de la pelvis (25%), ganglios retroperitoneales (16.6%) y ganglios periaórticos (16.6%). Con menor frecuencia mediastino, hígado y bazo (8.3%).

Se reportaron 3 casos de lisis tumoral al diagnóstico, en el cuadro 1 se representan las medianas de los parámetros bioquímicos. Todos los pacientes presentaron biometrías hemáticas normales al diagnóstico.

Parámetros de lisis tumoral del linfoma de Burkitt

Cuadro 1. Medianas de los parámetros de lisis tumoral.

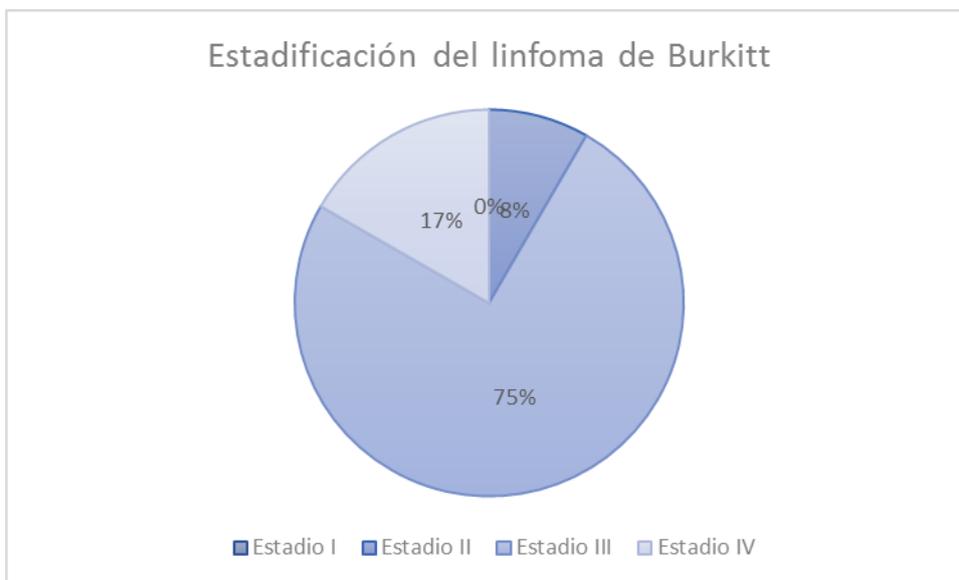
Parámetro de Lisis	Mediana
Potasio	4.2 mEq/L
Fósforo	5.4 mg/dl
Calcio	8.5 mg/dl
Ácido úrico	5.4 mg/dl
Creatinina	0.6 mg/dl
DHL	341 mg/dl

Cuadro 2. Medianas de los principales valores de la biometría hemática al diagnóstico.

Parámetro de biometría hemática	Mediana
Hemoglobina	11.6 cel/mm ³
Leucocitos	10800 cel/mm ³
Plaquetas	339000 cel/mm ³

De los casos reportados, 1 caso fue estadio II, 9 casos estadio III y 2 casos estadio IV (ambos casos por infiltración a sistema nervioso central, no se reportó involucro a médula ósea).

Figura 3. Porcentaje de casos según el estadio.



Se encontró un caso positivo para infección por Virus de Epstein Barr (VEB), sin embargo, se encontró EBNA positivo en 4 casos, incluido el paciente que presentó infección por VEB.

De los 12 casos de Linfoma de Burkitt, 8 pacientes recibieron metotrexate 2 gr/m² y 4 recibieron 5 gr/m². La respuesta fue completa en el 100% de los casos.

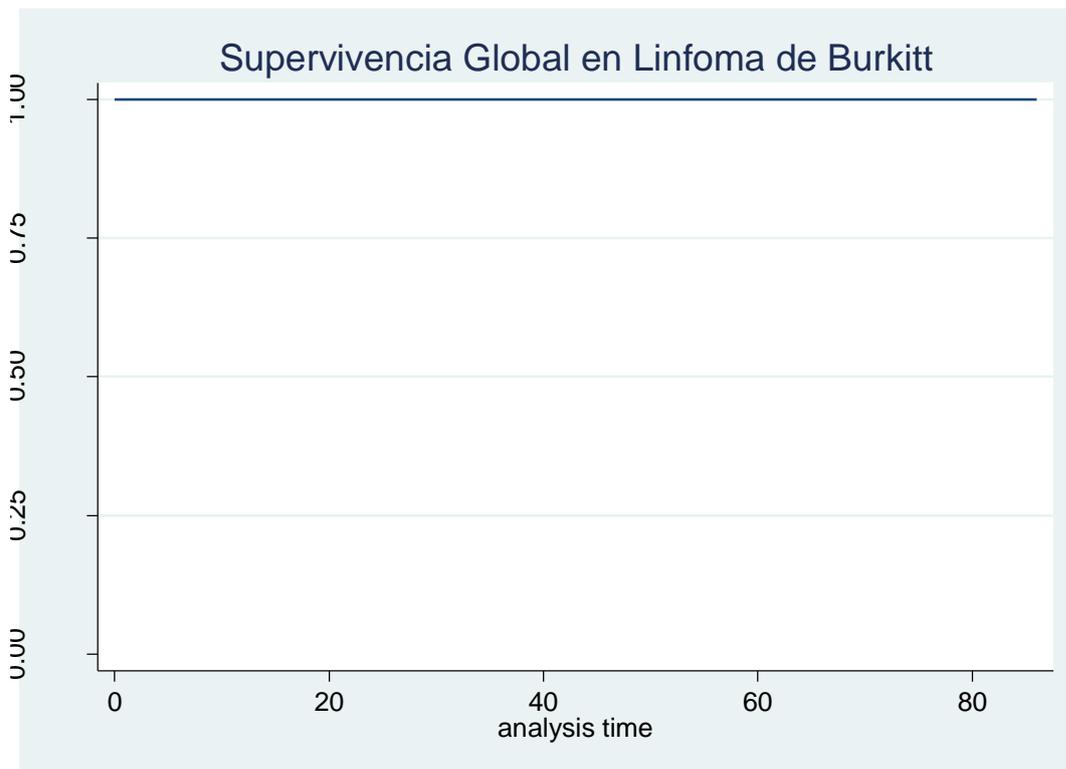
Cuadro 3. Estadios y número de pacientes a quienes se les administró metotrexate 2 a g/m² y 5 g/m².

Estadio	MTX 2 g/m ²	MTX 5 g/m ²
Estadio I	0	0
Estadio II	1	0
Estadio III	7	2
Estadio IV	0	2
Total	8	4

Las principales complicaciones que los pacientes presentaron fueron las siguientes: mielosupresión (83%), mucositis (41.6%) y choque séptico (8%). De los pacientes que recibieron metotrexate 2 gr/m², el 25% de los pacientes presentó un cuadro de mucositis, sin embargo, de los que recibieron metotrexate a 5 gr/m², el 75% de los pacientes presentó mucositis asociada. Además, el paciente que presentó choque séptico recibió metorexate 5 gr/m².

Todos los pacientes presentaron respuesta completa al tratamiento de primera línea, independientemente de la dosis de metotrexate administrada, sin embargo, un paciente presentó recaída a los 9 meses del diagnóstico. Este último recibió tratamiento de segunda línea con el protocolo de alto riesgo para linfoma no Hodgkin B y actualmente se encuentra vivo sin enfermedad. La supervivencia global es del 100% como se muestra en la figura 4.

Figura 4. Supervivencia global en linfoma de Burkitt tratado con dosis reducidas de metotrexate en el Instituto Nacional de Pediatría.



ANÁLISIS

Los linfomas son la segunda causa de cáncer infantil en el país, seguidos de las leucemias agudas, se reportan 10 casos por año². Se ha descrito que la edad de presentación para los linfomas no Hodgkin es menor a 10 años, ya que al incrementar la edad el riesgo de este también incrementa. En este estudio, la mediana de edad fue de 14 años, diferente a lo que el registro de cáncer de los Estado Unidos de América ha propuesto³⁵. Todos los casos que se presentaron fueron casos de la variedad esporádica, con un marcado predominio del sexo masculino sobre el femenino. Similar a lo reportado por *Cohen et al*³⁶, la presentación clínica no varía con lo reportado en la literatura internacional, el síntoma más frecuente es el dolor abdominal. Entre las principales complicaciones descritas en los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Burkitt es el síndrome de lisis tumoral, que se presentó en este estudio en el 25%, similar lo reportado en el grupo colaborativo de BFM³⁷. Por otro lado, no hubo alteraciones en la biometría hemática de los pacientes con linfoma de Burkitt. Tampoco hubo involucro a médula ósea.

Se encontró infección por virus de Epstein Barr en el 8% de los pacientes, cifras inferiores a lo reportado previamente, sin embargo el tamiz para VEB se sugiere en todos los pacientes con diagnóstico de linfoma de Burkitt.

El 92% de los pacientes se presentó en estadio avanzados (75% estadios III y 17% estadios IV); en la mayoría de los estadios III se administró 2 gr/m² de metotrexate y en todos los estadios IV se administraron 5 gr/m² de metotrexate y en estos últimos se presentó mayor toxicidad.

El tratamiento del linfoma no Hodgkin ha mejorado a través del tiempo y con ello incrementando la supervivencia y disminuyendo la toxicidad, sobretodo en pacientes con estadios avanzados en quienes los regímenes de tratamiento son más intensos. La ciclofosfamida fue uno de los primeros agentes utilizados como monoterapia en los años 70's.³⁸ Posteriormente, se agregaron otras drogas y de esta manera, surgiendo múltiples combinaciones de drogas que lograron incrementar el tiempo de remisión y las tasas de supervivencia. El protocolo LA2S2 desarrollado por *Wollner* combinó drogas tales como ciclofosfamida, vincristina, prednisona, daunorrubicina, metotrexate, citarabina, tioguanina, l-asparaginasa, carmustina e hidroxiurea logrando incrementar la supervivencia libre de evento hasta un 70%, sin embargo, con elevada toxicidad³⁹. Posteriormente, múltiples regímenes de tratamiento se han implementado siendo los más importantes el LMB96 y el BFM-90 para linfoma no Hodgkin, siendo este último el que mayores tasas de supervivencia han alcanzado 82% y 89%, respectivamente (26,27).

La adecuación de estos protocolos, reduciendo las dosis de ciertas drogas como metotrexate han disminuido la toxicidad, como lo ha reportado *Woessmann et al* manteniendo una tasa altas de supervivencia, similares a los reportados en el estudio de BFM 90 para LNH⁴⁰.

CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en esta revisión son similares a los que previamente se han reportado en la literatura internacional ya que los pacientes que recibieron dosis reducidas de metotrexate presentaron menor toxicidad reportándose hasta en un 25%, en comparación con los que recibieron dosis más altas de metotrexate en quienes la toxicidad incrementó hasta el 75%.

La supervivencia global de los pacientes reportados en este estudio es del 100%, lo cual hace concluir que las dosis reducidas de metotrexate son seguras y que no tienen impacto negativo en las curvas de supervivencia. Por lo anterior, esto forma una base para que se desarrollen protocolos de tratamiento con dosis reducidas de metotrexate y disminuir la toxicidad en los pacientes con linfoma de Burkitt. No obstante, el tamaño de la muestra es pequeña, por lo que se requerirán de nuevos estudios y análisis para realizar dichos proyectos. Sin embargo, e Instituto Nacional de Pediatría es el primer centro mexicano que reporta resultados favorables en el tratamiento del Linfoma de Burkitt por lo que este estudio contribuirá a mejorar la sobrevida y disminuir la toxicidad de los niños mexicanos con cáncer.

ANEXO I

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____

Registro: _____

Edad al diagnóstico: _____ meses

Edad actual: _____ meses

Sexo: M F
(día/mes/año)

Fecha de nacimiento: ___/___/___

Criterios Diagnósticos:

Fecha del diagnóstico : ___ / ___ / ___ (día/mes/año)

RHP _____

Características Clínicas:

Síntomas B Si No

Localización: Ganglios linfáticos: _____

Extranodal: Abdomen Cabeza y cuello: _____

Mediastino

Otros: _____

Estadificación:

I II III IV

Características de Laboratorio:

Hb: _____ gr/dl
mg/dl

Plaquetas: _____ /uL

DHL: _____

Complicaciones:

Complicación	Presente (No de eventos)	Grado	Ausente
SLT			
Fiebre y Neutropenia		I II III IV	
Choque séptico			
Mucositis		I II III IV	

QUIMIOTERAPIA – TRATAMIENTO		
Número de curso	Fecha de aplicación	Dosis de MTX

ANEXO II

PROTOCOLO NACIONAL PARA LINFOMAS NO-HODGKIN B ESTADIOS I y II

Fase de citorreducción:

Ciclofosfamida 200mg/m²/día, día 1 y 2
Dexametasona 5mg/m²/ día 1 y 2, 10mg/m²/ día 3, 4, 5

Al día siguiente de la fase de citorreducción inicia curso A

Curso A

Dexametasona 10mg/ m²/día por 5 días
Ifosfamida 800mg/m²/día x 5 días
Metotrexate 5g/m² infusión de 24 hrs, día 1
Triple Intratecal, día 1
Vincristina 1.5 mg/ m²/dosis, (tope 2 mg), día 1
Citarabina 150mg/m²/dosis cada 12 hrs. x 4 dosis días 4 y 5
Etopósido 100mg/m²/día, días 4 y 5

Entre el curso A y B se dejaran de 18 a 21 días hasta recuperación hematológica.

Curso B

Dexametasona 10mg/m²/día
Ciclofosfamida 200mg/m²/ día x 5 días
Metotrexate 5 g/m² infusión de 24hrs, día 1
Triple Intratecal día 1
Vincristina 1.5 mg/m²/dosis, (tope 2 mg), día 1
Doxorrubicina 25mg/m²/día, días 4 y 5

Se aplicará la fase de Citorreducción, cursos A y B, posteriormente se realiza evaluación, si hay respuesta completa se repite una vez más cada curso, se realizan estudios de extensión e inicia vigilancia.

PROTOCOLO NACIONAL DE TRATAMIENTO PARA LINFOMAS NO-HODGKIN B ESTADIOS III

Curso A

Intratecal= Mtx 10 mg/m² + Ara C 50 mg/m²
Ciclofosfamida= 300mg/m²/dosis cada 12hrs x 6 dosis (Dosis total 1800 mg/m²)
Doxorrubicina= 50 mg/m²/dosis
Vincristina= 1.5 mg/m²/dosis

Curso A se aplicará entre 18 y 21 días según recuperación hematológica, por 2 cursos. Deberá reevaluarse y estar en respuesta completa antes de pasar a curso B.

Curso B

Intratecal= Mtx 10 mg/m² + Ara C 50 mg/m²
Metotrexate= 2g/m² en IC 24 hrs, día 1
Citarabina= 400mg/m²/ dosis cada 12hrs x 4 dosis (total 1600mgs x m²)

Leucovorin= 15mg/m²/dosis, cada 3hrs x 9 dosis, iniciando a la hora 42 de iniciado el Metotrexate

El curso B se aplicará a los 18 a 25 días del A según su recuperación hematológica por 6 cursos, reevaluar después del 3er y 6to curso.

ANEXO II

PROTOCOLO NACIONAL DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN TIPO B ESTADIO IV

Ciclofosfamida 200 mg/ m²/día
Dexametasona 5 mg/ m²/ día 1 y 2, 10 mg/ m²/ día 3, 4, 5

Al día siguiente de la fase de citorreducción iniciar curso A

Curso A

Dexametasona 10 mg/ m²/ día x 5 días
Ifosfamida 800 mg/ m² día x 5 días
Metotrexate 5 g/ m² infusión de 24 hrs, día 1
Triple Intratecal, día 1
Vincristina 1.5 mg/m²/dosis, (tope 2 mgs); día 1
Citarabina 150 mg/m² /dosis cada 12 hrs x 4 dosis días 4 y 5
Etopósido 100 mg/m²/ día, días 4 y 5

Curso B

Dexametasona 10 mg/m²/día x 5 días
Ciclofosfamida 200 mg/ m²/día x 5 días
Metotrexate 5 g/m² infusión de 24 hrs, día 1
IT = Triple Intratecal, día 1
V = Vincristina 1.5 mg/m²/dosis, (tope 2 mgs), día 1
D = Doxorrubicina 25 mg/m²/día, días 4 y 5

Curso C

Dexametasona VO 20 mg/m²/día x 5 días
Citarabina 2 gr/m²/dosis para 3 hrs. cada 12 hrs. día 1 y 2
Triple intratecal día 5
Vincristina 1.5 mg/ m²/dosis, (tope 2 mg) día1
Etopósido 150 mg/m²/día, días 3, 4 y 5

- Se realizará valoración de la respuesta por clínica e imagen después que se hayan completado: citorreducción – curso A y Curso B-, si la respuesta es completa se repetirán dos veces cada curso alternando A-B-A-B.
- Si la respuesta después de: citorreducción –curso A y curso B- no es completa: se aplicará un curso C, revalorando nuevamente, Si la respuesta es completa después de C, aplicar un curso A, B y C y revalorar para vigilancia.
- Si la respuesta nuevamente no es completa después de C, valorar histológicamente el tumor residual por second look, si hay tumor viable pasa a trasplante, si no hay tumor activo se aplica curso A,B,y C revalorando para vigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Magrath I. Linfoma no Hodgkin. En: Rivera Luna R (ed). Hemato-Oncología Pediátrica Principios Generales, 1ª ed. México. Editores de Textos Mexicanos, 2000:314-344
2. Rivera-Luna R, Velasco-Hidalgo L, Zapata-Tarrés M, Cárdenas-Cardós R, Aguilar-Ortiz M. Current Outlook of childhood cancer epidemiology in a middle income country under a public health insurance program. *Pediatric Hematology and Oncology* 2017;34:42-50
3. Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Wolters Kluwer. 7a edición, 2016: 587-603.
4. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, y cols. A revised European American Classification of Lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 1994; 84:1361-1392
5. Jaffe ES, Harris NI, Stein H, y cols; eds: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press, 2001. World Health Organization Classification of Tumors.
6. Burkitt DP. The discovery of Burkitts lymphoma. *Cancer* 1983; 51:1777 – 1786.
7. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004;104:3009–3020.
8. Boerma EG, van Imhoff GW, Appel IM et al. Gender and age-related differences in Burkitt lymphoma--epidemiological and clinical data from The Netherlands. *Eur J Cancer* 2004;40:2781–2787.
9. Burmeister T, Schwartz S, Horst HA et al. Molecular heterogeneity of sporadic adult Burkitt-type leukemia/lymphoma as revealed by PCR and cytogenetics: correlation with morphology, immunology and clinical features. *Leukemia* 2005; 19:1391–1398.
10. Gong JZ, Stenzel TT, Bennett ER et al. Burkitt lymphoma arising in organ transplant recipients: a clinicopathologic study of five cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:818–827.

11. Xicoy B, Ribera JM, Esteve J et al. Post-transplant Burkitt's leukemia or lymphoma. Study of five cases treated with specific intensive therapy (PETHEMA ALL-3/97 trial). *Leuk Lymphoma* 2003;44:1541–1543.
12. Doll DC, List AF. Burkitt's lymphoma in a homosexual. *Lancet* 1982;1:1026–1027.
13. Ziegler JL, Drew WL, Miner RC et al. Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. *Lancet* 1982;2:631–633.
14. Kasamon YL, Swinnen LJ. Treatment advances in adult Burkitt lymphoma and leukemia. *Curr Opin Oncol* 2004;16:429–435.
15. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:785–820.
16. Cairo MS, Sposto R, Perkins SL et al. Burkitt's and Burkitt-like lymphoma in children and adolescents: a review of the Children's Cancer Group experience. *Br J Haematol* 2003;120:660–670.
17. Mbulauteye S, Bigger R, Bathia K. Sporadic Childhood Burkitt Lymphoma incidence in the United States during 1992-2005. *Pediatr Blood Cancer* 2009, September 53(3) 366 – 370.
18. Harris NI, Jaffe ES, Diebold J, y cols. The World Health Organization Classification of neoplastic diseases of the hematological. Airlie House, Virginia, Nov. 1997. *J Clin Oncol*, 1999; 17:3835-3849
19. Antillón F. Linfomas No Hodgkin. En: Sierrasesúmaga I y Antillon F (eds): *Tratado de Oncología Pediátrica*. 1ª ed Pearson Prentice Hall Madrid, España, 2006; 401-415
20. Magrath I.T. African Burkitt's lymphoma: history biology, clinical features and treatment. *Am J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1991; 13:88
21. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas. Dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 7: 332-339 1980

22. Rivera LR, Linfoma no Hodgkin. En: Rivera Luna R (ed) El Niño con Cancer, los Padecimientos más comunes para el especialista, 1a ed. México, Editores de Textos Mexicanos, 2007: 75-93
23. Murphy SB, Fairclough DL, Hutchinson RE, y cols. Non-Hodgkin's lymphomas in childhood an analysis of the histology, staging and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 7(2): 186-93, 1989.
24. Salzburg J, Burhardt B, Zimmerman M, y cols. Prevalence, clinical pattern and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype a Berlin-Frankfurt-Munster Group Report. *J Clin Oncol* 25 (25): 3915-22, 2007.
25. Patte C, Auperin A, Gerrard M, y cols. Results of randomized international FAB/LMB 96 trial for intermediate risk B-cell non Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 109 (7): 2773-80, 2007.
26. Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, y cols. Results of randomized international study of high risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 109 (7): 2736-43, 2007.
27. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, y cols. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt – Münster Group. *Blood* 94 (10): 3294-306, 1999.
28. Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, et al. Treatment of children and young adults with early stage non-Hodgkin's lymphoma *N Engl J Med* 337 (18): 1259-66, 1997.
29. Burkhardt B, Zimmermann M, Oschiles I, y cols. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 131(1): 39-49, 2005.

30. Wowssman W, Seidemann K, Mann G, y cols. The impact of methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-neoplasms : A report of the BFM Group study NHL-BFM95. *Blood* 105 (3): 948-58, 2005.
31. Patte C, Auperin A, Michon J, y cols. The Societé Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemias. *Blood* 97 (11): 3370-79, 2001.
32. Onciu M, Schlette E, Zhou Y, y cols. Secondary Chromosomal abnormalities predict outcome in pediatric and adult high-stage Burkitt lymphoma. *Cancer* 107 (5): 1084-96, 2006.
33. Dalle JH, Mechinaud F, Michon J, y cols. Testicular disease in childhood B-cell non-Hodgkin's lymphoma. The French Society of Pediatric Oncology Experience. *J Clin Oncol* 19 (9) 2391-403, 2001.
34. Maloney DG. Immunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: monoclonal antibodies and vaccines. *J Clin Oncol* 23 (26): 6421-8, 2007.
35. Percy C, Smith L, Linet M, et al. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. Cancer incidence and survival among children and adolescents. United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute Program. 1999: 35-59.,
36. Cohen M, Bennett J, Berard C. Burkitt's tumor in the United States. *Cancer* 1969; 23:1259-72.
37. Zimmermann A, Reiter A. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol* 2003; 82:160-165.
38. Burkitt D. Long-term remissions following one and two-dose chemotherapy for african lymphoma. *Cancer* 1967; 20:756-9.