

# **Supervivencia de niños y adolescentes con linfoma/leucemia de Burkitt: un estudio retrospectivo de una serie de casos tratada en una unidad de oncología pediátrica de una institución para el tratamiento del cáncer**

Suárez-Mattos Amaranato; Durán- Ochoa Nelson; Bula-Anichiarico Doris.

## **Resumen**

**Introducción:** Los linfomas constituyen el tercer grupo más común de neoplasias malignas en niños después de las leucemias y los tumores del SNC. Dentro de los linfomas no Hodgkin están los linfomas de células B maduras tipo Burkitt que ha logrado una mejora significativa de las tasas de curación durante los últimos 25 años. En Colombia, contamos con dos protocolos nacionales de tratamiento de los cuales no tenemos reportes acerca de la experiencia con el uso de estos protocolos.

**Objetivo:** Determinar la sobrevida global (SG) y libre de evento (SLE) de los niños y adolescentes menores de 18 años con linfoma/leucemia de Burkitt tratados con los protocolos nacionales de 2007 y 2017 en el Instituto Nacional de Cancerología.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de tipo serie de casos en el que analizamos todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de Linfoma de Burkitt tratados en nuestra institución con los protocolos nacionales de tratamiento ACHOP 2007 y 2017. La información se analizó con el programa estadístico SPSS 12.

**Resultados:** Se analizaron en total 50 pacientes. Había un predominio de sexo masculino. La mayoría de los pacientes en nuestra cohorte fueron estadio III. La media de tiempo de SLE fue de 7.42 años y la SLE a 1 año de toda la cohorte fue de 82,3%. Los pacientes que más presentaron recaída en nuestro estudio eran los que tenían un grupo de riesgo 4 al diagnóstico. Como era de esperarse, los que más fallecieron fueron grupo de riesgo 4 y ninguno del grupo de riesgo I falleció durante el tiempo de análisis.

**Conclusión:** En la población del estudio, se encontró una mayor mortalidad en contraste con otros estudios publicados. Se requieren análisis prospectivos con grupos comparativos para poder dar recomendaciones definitivas.

**Palabras clave:** Linfoma de Burkitt, neoplasias, protocolos, mortalidad, recaída

122.  
DR AMARANTO SUÁREZ MATTOS  
PEDIATRÍA ONCOLÓGICA  
I. N. C. E. S. E.  
C. C. 6.771.139 REG. MED. 11595

1<sup>a</sup> Borrador

## **Abstract**

**Introduction:** Lymphomas constitute the third most common group of malignancies in children after leukemias and CNS tumors. Among the non-Hodgkin's lymphomas are the Burkitt-type mature B-cell lymphomas, which have achieved a significant improvement in cure rates during the last 25 years. In Colombia, we have two national treatment protocols of which we have no reports about the experience with the use of these protocols.

**Purpose:** To determine the overall (OS) and event-free survival (EFS) of children and adolescents under 18 years of age with Burkitt's lymphoma/leukemia treated with the 2007 and 2017 national protocols at the Instituto Nacional de Cancerología.

**Patients and methods:** Retrospective case series type study in which analyzed all patients under 18 years of age with a diagnosis of Burkitt's lymphoma treated in our institution with the national treatment protocols ACHOP 2007 and 2017. The information was analyzed with the SPSS 12 statistical program.

**Results:** A total of 50 patients were analyzed. There was a predominance of male sex. Most of the patients in our cohort were stage III. The mean time of EFS was 7.42 years and the 1-year EFS of the entire cohort was 82.3%. The patients who relapsed the most in our study were those with risk group 4 at diagnosis. As expected, those who died the most were risk group 4 and none of the risk group I patients died during the time of analysis.

**Conclusion:** In the study population, a higher mortality was found in contrast to other published studies. Prospective analyses with comparative groups are required to be able to give definitive recommendations.

**Key words:** Burkitt's lymphoma, neoplasms, protocols, mortality, relapse.

## Introducción

Los linfomas (linfoma Hodgkin y linfomas no Hodgkin) constituyen el tercer grupo más común de neoplasias malignas en niños después de las leucemias y los tumores del Sistema Nervioso Central. Representan el 15% de las neoplasias malignas en menores de 20 años. Siendo los Linfomas no Hodgkin (LNH) infrecuentes en niños < 5 años, donde ocurren en sólo el 3% de los cánceres; pero su frecuencia se incrementa con la edad llegando a representar entre 8 a 9% de los cánceres en menores de 10 años.

La supervivencia del linfoma no Hodgkin de células B maduras (principalmente de Linfoma Burkitt) ha incrementado en países desarrollados hasta un 90% en las últimas décadas gracias a estudios prospectivos multicéntricos incluido el uso de estrategias de quimioterapia de alta intensidad en pacientes con enfermedades avanzadas como los aportados por el grupo BFM (grupo Berlin-Frankfurt-Münster) que incluyen los protocolos BFM 90 y 95. En regiones de Sur América se han logrado tasas de curación cercanas al 85%.

En Colombia, desde el año 2007 se tiene a disposición dos protocolos de tratamiento consecutivos elaborados por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica (ACHOP), LNH-B ACHOP. Los protocolos fueron elaborados basándose en la evidencia científica y tomando como base de conocimiento los protocolos internacionales del grupo BFM 90 y 95 y en las condiciones del Sistema de Seguridad Social en Salud de Colombia, logrando así, una adaptación a las condiciones asistenciales del país.

A la fecha, no contamos con reportes a cerca de la experiencia de centros del país con el uso de protocolo ACHOP para pacientes con Linfoma/Leucemia Burkitt. Reportamos los resultados del Instituto Nacional de Cancerología con el uso de estos protocolos durante los años de su implementación, centrándonos en la determinación de la supervivencia general (SG) y supervivencia libre de evento (SLE) para los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de Linfoma/Leucemia Burkitt.

832  
DR. AMARANTO SUÁREZ MATTOS  
PEDIATRÍA ONCOLÓGICA  
I. N. C. E. S. E.  
C.C. 6701139 R.E.S. M.D. 11575

IR Bonador

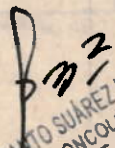
## Resultados

### Características de los pacientes

De los 50 pacientes elegibles, 36 eran niños y 14 niñas. La media de edad al diagnóstico fue de 8 años (DE  $\pm 4.65$ ). La mayoría de los pacientes en esta cohorte fueron estadio III. Los síntomas más comunes al diagnóstico fueron dolor abdominal, masa abdominal y masa en fosa iliaca derecha que estuvieron presentes en el 68%, 48% y 36% de los pacientes respectivamente. La localización del tumor primario más frecuente fue en abdomen que se presentó en 37 pacientes. La distribución según la clasificación fue de 5, 13, 5 y 27 pacientes asignados en los grupos de riesgo R1, R2, R3 y R4, respectivamente. Todas las características demográficas y clínicas se presentan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas	n = 50
Edad media en años (DE)	8.0 ( $\pm 4.65$ )
Sexo masculino n (%)	36 (72)
Síntomas al diagnóstico n (%)	
Dolor abdominal	34 (68)
Masa abdominal	24 (48)
Masa en fosa iliaca derecha	18 (36)
Palidez	15 (30)
Vómitos	13 (26)
Fiebre	8 (16)
Intususcepción	5 (10)
Ascitis	4 (8)
Sangrado Gastro intestinal	2 (4)
Otros sangrados	2 (4)
Parálisis de pares craneales	2 (4)
Cefalea	1 (2)
Cefalea	1 (2)
Sitio del tumor primario n (%)	
Abdomen	37 (74)
Ganglio linfático	6 (12)
Nasofaringe	2 (4)
Seno maxilar	2 (4)
Seno esfenoidal	1 (2)

Orbita	1 (2)
Hueso	1(2)
<b>Compromiso de médula ósea al diagnóstico n (%)</b>	
< 25% de blastos	1 (2)
> 25% de blastos	3 (6%)
Sin dato	3 (6)
<b>Compromiso del SNC. LCR positivo n (%)</b>	1 (2)
<b>Estadio de la enfermedad n (%)</b>	
I	1 (2)
II	13 (26)
III	27 (54)
IV	9 (18)
<b>Nivel sérico de Deshidrogenasa láctica. UI/l (DE)</b>	1584 (± 3201)
< 500 UI/l	18 (36)
Entre 500 y < 1000 UI/l	12 (24)
> 1000 UI/l	19 (38)
<b>Nivel sérico de ácido úrico. media en mg% (DE)</b>	6.52 (± 4.45)
<b>Síndrome de Lisis Tumoral n (%)</b>	11 (22)
<b>Clasificación por grupos de riesgo n (%)</b>	
R1	5 (10)
R2	13 (26)
R3	5 (10)
R4	27 (54)
<b>Necesidad de ingreso a UCIP n(%)</b>	26 (52)
<b>Falla Renal Aguda n (%)</b>	6 (12)

  
 DR AMARANTO SUAREZ MATOS  
 PEDIATRIA ONCOLOGICA  
 I. N. C. E. S. E.  
 C.C. & U.I. Rto. M.D. 11743

12 *garcía*

## Eventos

La mayoría de los pacientes lograron una adecuada respuesta al tratamiento. Solo 9 pacientes presentaron algún evento durante el periodo de seguimiento. 1 paciente tuvo progresión local de la enfermedad y falleció, 6 pacientes fallecieron. De los que fallecieron durante el tratamiento o seguimiento, hubo un paciente que falleció antes de iniciar el tratamiento, los otros fallecieron por progresión local, sepsis con o sin neutropenia, falla respiratoria, segunda neoplasia y/o asociado a toxicidad. La etapa del protocolo donde más ocurrieron muertes fue en el ciclo A1. El grupo de riesgo donde más se presentaron recaídas y muertes fue en el R4. En la **Tabla 2** se presentan más detalles sobre la respuesta al tratamiento y los eventos presentados.

<b>Tabla 2. Respuesta al tratamiento y eventos</b>	<b>n = 50 (%)</b>
Progresión local	1 (2)
<b>Recaídas Locales n (%)</b>	<b>2 (4)</b>
<b>Muertes n (%)</b>	<b>6 (12)</b>
<b>Causas de muerte n (%)</b>	
Progresión local	1 (2)
Sepsis con neutropenia febril	1 (2)
Sepsis sin neutropenia	2 (4) *
Falla respiratoria	1 (2)
Segunda neoplasia LMA	1 (2)
<b>Muertes asociadas a toxicidad n(%)</b>	<b>2 (4)</b>
<b>Etapa del protocolo donde sucedió la muerte n (%)</b>	
Ciclo A1	2 (4)
Ciclo BB2	1 (2)
Ciclo BB5	1 (2)
Ciclo CC	1 (2)
Antes de iniciar tratamiento	1 (2)
Segunda neoplasia LMA - M5b	1 (2)

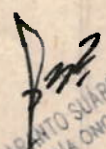
\* Un paciente falleció antes de iniciar tratamiento

### Sobrevida libre de evento y sobrevida global

La media de tiempo de sobrevida libre de evento fue de 7.42 años (IC 95% 6.4-8.45 años). La sobrevida libre de evento (SLE) a 1 año para todo el grupo fue de 82.3%. la SLE a 1 año por grupos de riesgo fue 100%, 91%, 75% y 83% para los pacientes estadiados como R1, R2, R3 y R4, respectivamente. En términos de sobrevida global (SG) por grupos de riesgo, fue del 100%, 90%, 75% y 88% para los grupos de riesgo R1, R2, R3 y R4, respectivamente. Las SLE y SG a 1 año según estadio y grupo de riesgo de la enfermedad se describen en la **tabla 3**.

**Tabla 3. Supervivencias libres de evento y global por estadios y grupos de riesgo**

Estadios	Estadios				Grupos de riesgo			
	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	R1	R2	R3	R4
Pacientes	1	13	27	9	5	13	5	27
Recaída	0	1	1	0	0	1	0	2
Muerte	0	1	2	3	0	1	2	3
SVLE	1	0.90	0.86	0.58	1	0.91	0.75	0.83
SG	1	0.88	0.92	0.58	1	0.9	0.75	0.88

  
 DR AMARANTO SUAREZ MATOS  
 PEDIATRIA ONCOLOGICA  
 I. N. C. E. S. E.  
 ALCO. M.C.B. 11573

## Discusión

Este es el primer reporte que informa la experiencia de un centro en Colombia con el uso de los protocolos LHN-B ACHOP 2007 y LLA-B/LNH-B/LDCGB ACHOP 2017 para paciente con Linfoma Burkitt.

En esta serie de casos encontramos resultados similares a los publicados en los protocolos internacionales BFM 90 y BFM 95.

En las tres cohortes (serie de casos actual, BFM 90 y BFM 95), se puede evidenciar un predominio del sexo masculino en los pacientes con Linfoma de Burkitt. La mediana de edad al diagnóstico fue similar en los tres estudios y el porcentaje de pacientes con compromiso del SNC también fue similar, siendo del 2% en nuestra cohorte frente a un 3% en los resultados informados por los BFM 90 y 95. También se vio que en todas las cohortes la mayoría de los pacientes fueron estadios III y el número de pacientes en grupo de riesgo R1 era similar.

Entre los tres estudios en términos de recaída y muerte donde se evidencia una clara diferencia de recaídas en estadio IV, que eran los grupos que más presentaban recaídas en los resultados informados por el grupo BFM, sin embargo, en nuestra cohorte, se presentaron más recaídas en los pacientes estadio II. En ninguna de las cohortes se observaron muertes en grupo de riesgo 1 ni estadio I.

La media de SLE fue de 7.42% (95% CI 6,4-8,45) y la SLE de toda la cohorte actual fue 82.3, mientras que la SLE de toda la cohorte del BFM 90 y 95 fueron 97% y 95% respectivamente.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio al ser un estudio retrospectivo, puede presentar sesgo de información. De igual forma el tiempo de seguimiento fue corto (1 año) en comparación con los protocolos BFM 90 y 95, sin embargo, según la información disponible en la literatura, es poco frecuente que se presenten cambios significativos en las curvas de SG y SLE.

En este estudio se encontró una mayor mortalidad en contraste con otros publicados, lo cual puede estar relacionado con el contexto psicosocial de nuestra población. Se requieren análisis prospectivos con grupos comparativos para poder dar recomendaciones definitivas.



12. Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, Auperin A, Pinkerton CR, Michon J, et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood*. 2007;109(7):2736–43.
13. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster group trial NHL-BFM 90. *Blood*. 1999;94(10):3294–306.
14. Cairo MS, Sposto R, Perkins SL, Meadows AT, Hoover-Regan ML, Anderson JR, 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(4):660–70.
15. Atra A, Gerrard M, Hobson R, Imeson JD, Hann IM, Pinkerton CR. Outcome of relapsed or refractory childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma treated with the UKCCSG 9003/9002 protocols. *Br J Haematol*. 2001;112(4):965–8.
16. Attarbaschi A, Dworzak M, Steiner M, Urban C, Fink FM, Reiter A, et al. Outcome of children with primary resistant or relapsed non-hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment: A population-based analysis of the austrian cooperative study group. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(1):70–6.
17. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, Chang M, Cairo M, Hutchinson R, et al. A Study of Rituximab and Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Chemotherapy in Children with Recurrent/Refractory B-Cell (CD20+) Non-Hodgkin Lymphoma and Mature B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:177–81.
18. Jourdain A, Auperin A, Minard-Colin V, Aladjidi N, Zsiros J, Coze C, et al. Outcome of and prognostic factors for relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia treated in three consecutive prospective "Lymphomes Malins B" protocols. A Société Française des Cancers de l'Enfant study. *Haematologica*. 2015;100(6):810–7.
19. Gross TG, Hale GA, He W, Camitta BM, Sanders JE, Cairo MS, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory or Recurrent Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2010;16(2):223–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.09.021>
20. Patte C, Philip T, Rodary C, et al. Improved survival rate in children with stage III and IV B cell non-Hodgkin's lymphoma and leukemia using multi-agent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1219-26.
21. Minard-Colin V, Brugieres L, Reiter A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges ahead. *J Clin Oncol* 2015;33: 2963-74.

22. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. Blood 2005; 105: 948-58.

23. Goldman S, Smith L, Anderson JR, et al. Rituximab and FAB/LMB 96 chemotherapy in children with stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. Leukemia 2013;27: 1174-7.

*f 32*  
DR AMARANTO SUÁREZ MATOS  
PEDIATRIA ONCOLÓGICA  
I. N. C. E. S. E.  
Calle 23 y 119, Rlc. No. 1157

