

LINFOMAS DE FENOTIPO B EN PEDIATRIA

Dres. G. L. Chantada, P. Zubizarreta, A. Peña Hernández*, A. Rose, J. Rossi, D. Barsotti, M. T. G. de Dávila, M. Gallegos, M. Cadario, M. Scopinaro

INTRODUCCION

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son desórdenes clonales del sistema inmunológico que resultan de la transformación maligna de las células progenitoras linfáticas en un estado particular de su maduración. De tal manera, estas enfermedades pueden presentar variaciones importantes en su presentación y evolución. Si bien existen variaciones regionales y de acuerdo a la edad, en pediatría, un 50% de los casos se originan de los linfocitos B, ya sea como linfoma de Burkitt o linfoma de células grandes¹. El resto se divide entre linfomas de origen T, como el linfoma linfoblástico y otras variedades menos frecuentes como el linfoma de células grandes anaplásico. Los linfomas constituyen la tercera neoplasia más frecuente de la infancia representando los LNH-B entre un 30 a un 50% de los linfomas no Hodgkin¹. Antes de los años 70 el tratamiento de los linfomas era muy pobre: varias series de estudios reportaron una supervivencia a 5 años entre 5 y 33%. Su tratamiento y pronóstico han mejorado en forma paulatina desde la incorporación de terapias más intensas y específicas para los diferentes estadios, siendo la introducción de dosis altas de metotrexate y los alquilantes el mayor avance.

En esta revisión, se considerará principalmen-

te la experiencia en nuestro centro en el contexto de los resultados regionales en el tratamiento de los linfomas B.

La incidencia de los linfomas B se ve influida por factores ambientales. Así, el linfoma de Burkitt es la neoplasia más frecuente en África ecuatorial, debido a su asociación con el virus de Epstein Barr y la malaria². Debido a que los niños con infección por el VIH tienen un riesgo incrementado de padecer esta enfermedad, la prevalencia del primero, así como su tratamiento también juegan un papel en la incidencia de estos linfomas en pediatría³.

Sólo se conoce parcialmente la situación epidemiológica en Latinoamérica, aunque datos provistos por el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) no revelan un aumento importante en su prevalencia. Estudios moleculares han detectado variaciones regionales en los sitios de interacción de EBV, aunque todavía no se ha establecido su implicancia clínica⁴. En el África ecuatorial, el linfoma de Burkitt se presenta fundamentalmente como un tumor de la mandíbula, con excelente respuesta al tratamiento, aún cuando hay diseminación al SNC; mientras que en Latinoamérica y en otros países occidentales, prevalece la presentación como masa abdominal (Figura 1), siendo rara la diseminación al SNC. Los resultados del tratamiento son también alentadores, pero a costa de una terapia más intensa. Los linfomas B también pueden verse asociados a inmunodeficiencias congénitas o a inmunosupresión en pacientes trasplantados.

Servicios de Hemato-Oncología, Anatomía Patológica, Inmunología, Genética, Cirugía, Clínica Pediátrica.

Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

* Médico Adscripto Servicio de Hemato/Oncología pediátrica. Hospital Escoima, Tegucigalpa Honduras C.A.



Figura 1: Extensa masa abdominal intraperitoneal y compromiso renal bilateral.

Manifestaciones clínicas

Los linfomas de Burkitt suelen ser extranodales. De ese modo, es poco habitual que un niño que consulta por adenopatías periféricas resulte tener un linfoma de Burkitt. En este caso, otras variedades como los linfomas de células grandes o los linfomas de Hodgkin suelen considerarse antes en el diagnóstico diferencial. La mayoría de los pacientes con linfoma de Burkitt en nuestro medio muestra compromiso abdominal; algunos casos con compromiso ileocecal se presentan con una invaginación intestinal secundaria⁹. Esta eventualidad, al causar un cuadro abdominal agudo, suele llevar a un diagnóstico más temprano⁵⁻⁷. Los pacientes suelen ser laparotomizados y el tumor es encontrado por el cirujano. En estas ocasiones, se suele lograr la resección completa del tumor y la mayoría de las veces puede hacerse una anastomosis terminoterminal. En ocasiones, el compromiso es más extenso y se debe realizar una ileostomía. Debido a que el linfoma de Burkitt es extremadamente quimiosensible y altamente curable, independientemente de la extensión de la cirugía, no se justifican resecciones más agresivas en ningún caso. Si bien el linfoma de Burkitt puede tener como única manifestación la presencia de una masa ileocecal que causa invaginación, es común que se encuentre enfermedad más allá, en los ganglios mesentéricos. Por tal razón, el oncólogo debe considerar que la enfermedad no haya sido completamente reseca y ser cauto en reducir el tratamiento quimioterápico. En nuestro medio, los pacientes que se presentan con invaginación suelen haber sido operados de urgencia en hospitales periféricos, dejando dudas de la extensión de la enfermedad. Cuando no hay evidencias claras de que la cirugía logró una exeresis completa, debe darse el beneficio de la duda y administrar un tratamiento considerando la posibilidad de que haya residuo tumoral inadvertido. En otras ocasiones, el linfoma de Burkitt se manifiesta como una

extensa masa abdominal, ocasionalmente con ascitis y en menor frecuencia con derrame pleural. Estos pacientes suelen presentarse en estado crítico, debido a la alta tasa de replicación celular del tumor. No hay lugar para la conducta quirúrgica en ellos más allá de implementar las medidas de urgencia en el momento del diagnóstico⁸. En estos casos, deben tomarse conductas diagnósticas y terapéuticas de urgencia, siendo aconsejable el manejo de estos niños en centros de alta complejidad. En ocasiones, los pacientes son derivados tardíamente, desde centros alejados, luego de cirugías abdominales extensas definiendo esto una población de alto riesgo para morir en la inducción. Debido a la alta tasa de crecimiento celular de esta enfermedad, los pacientes suelen desarrollar síndrome de lisis tumoral espontáneo, comprometiendo la función renal y con desequilibrios hidroelectrolíticos severos. En ocasiones puede observarse infiltración renal del linfoma (Figura 1). Ocasionalmente el linfoma de Burkitt compromete el anillo de Waldeyer siendo la amígdala el sitio preferido (Figura 2).

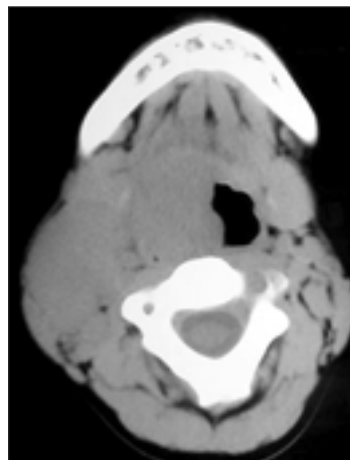


Figura 2: Compromiso de anillo Waldeyer en un paciente con Linfoma de Burkitt.

En estos casos, el rápido crecimiento del tumor causa compromiso de la vía aérea superior y los niños son llevados a la consulta de urgencia. Si bien la literatura clásica refería que estos eran pacientes de mal pronóstico debido a la frecuente posibilidad de diseminación al SNC, actualmente, la gran mayoría de ellos logran curarse. Otro sitio de compromiso del linfoma de Burkitt es el sistema nervioso. Debe evaluarse entonces la posibilidad de extensión al LCR en todos los pacientes. Además, en raras ocasiones, el linfoma de Burkitt puede dar compromiso epidural con parálisis sin otra manifestación en el SNC⁹. La médula ósea es un sitio de compromiso frecuente del linfoma de Burkitt. Ello suele verse en pacientes con extensa enfermedad abdominal, aunque también puede ocurrir en pacientes sin masa abdominal,

con hepatoesplenomegalia y dolores óseos¹⁰. En general, el hemograma muestra citopenias y rara vez leucocitosis o blastos circulantes. El diagnóstico se establece por los hallazgos de la médula ósea (Figura 3).

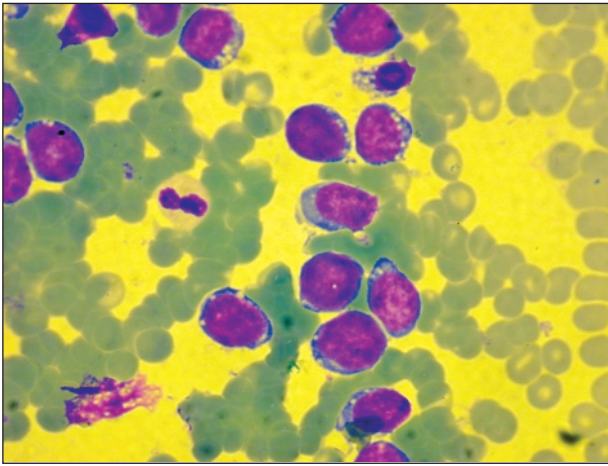


Figura 3: Blastos FAB L3 (May Grunwald Giemsa X100).

En los últimos años, se ha identificado la importancia de los altos niveles de dehidrogenasa láctica (LDH) como marcador de la extensión de la enfermedad. Así, pacientes con LDH mayor de 500 UI/L y compromiso abdominal requieren un tratamiento más agresivo. Es importante destacar que los niveles de LDH pueden variar en distintos laboratorios, por lo que se recomienda que se tome como valor significativo a un aumento mayor al doble del valor de referencia para discriminar a los pacientes de alto riesgo. El valor de la LDH aumentada como marcador pronóstico en pacientes con compromiso extra-abdominal no está suficientemente claro.

Los linfomas de células grandes B pueden presentarse como enfermedad localizada en adenopatías periféricas¹¹, con compromiso extranodal como por ejemplo en el hueso¹² o rara vez como compromiso mediastinal, constituyendo una entidad particular conocida como linfoma de células grandes B mediastinal (timico) con esclerosis¹³.

Diagnóstico

El diagnóstico de los linfomas pediátricos suele requerir una biopsia excisional para poder realizar estudios inmunofenotípicos, moleculares, citogenéticos y virales además de la morfología clásica. Sin embargo, muchos pacientes se presentan con efusiones, extensas masas y mal estado general que contraindican la realización de actos quirúrgicos para obtener una biopsia adecuada. En estos casos, se debe considerar la posibilidad de obtener una muestra por punción con aguja fina para citología¹⁴. El diagnóstico debe siempre com-

plementarse con inmunofenotipo y preferiblemente citogenético¹⁴. En general, no se recomienda la punción con aguja fina de adenopatías periféricas, ya que este procedimiento provee material inadecuado para el diagnóstico, demorando significativamente el proceso diagnóstico. Si bien la clasificación histopatológica de los linfomas se perfecciona periódicamente, en los casos pediátricos existe menor controversia. El linfoma de Burkitt suele presentar el clásico patrón de cielo estrellado y las células presentan las características morfológicas conocidas como L3 de acuerdo a la clasificación FAB (French American British). Las mismas muestran las típicas vacuolas en un citoplasma basófilo como se ve en la Figura 3. El estudio inmunofenotípico demuestra la presencia de marcadores de linaje B maduro, característicamente mediante la presencia de inmunoglobulinas de superficie. Las células típicamente expresan inmunoglobulina IgM de superficie (ya sea con las cadenas livianas k o l) y demuestran las típicas translocaciones cromosómicas comprometiendo al oncogen C-MYC. Las alteraciones cariotípicas más frecuentes son las que incluyen al cromosoma 8, más específicamente aquellas que incluyen t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p12;q24) y t(8;22)(q24;q11).

La caracterización morfológica de los linfomas de células grandes B suele ser más compleja. Se trata de un grupo heterogéneo de malignidades cuya descripción excede los objetivos de este reporte.

Los pacientes con linfoma no Hodgkin confirmado o en quienes se sospeche su presencia, deben ser evaluados por un hemato-oncólogo pediatra competente. Se debe realizar en todos los casos una punción de médula ósea y un examen del LCR con citología e inmunofenotipo por citometría de flujo. Se debe evaluar la extensión de la enfermedad mediante tomografías computadas de las áreas afectadas. El uso de centellograma con Galio o recientemente la tomografía con emisión de positrones es recomendado, pero no se halla disponible en la mayoría de los centros de la región¹⁵. Para los linfomas pediátricos se sigue utilizando el sistema de estadificación del Hospital St Jude (Memphis EEUU), propuesto por la Dra Sharon Murphy (Tabla 1)

Factores pronósticos

La extensión de la enfermedad es el factor pronóstico más importante en el linfoma de Burkitt y como en otras enfermedades malignas de la infancia, es también importante es el administrar un tratamiento adecuado. Mediante el uso de terapia intensa, dirigida de acuerdo a la extensión de la enfermedad, los factores pronósticos en el linfoma de Burkitt considerados actualmente son:

TABLA 1: SISTEMA DE ESTADIFICACION DEL ST JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL⁴².

<p>Estadio I.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un tumor único (extranodal) una región anatómica única(nodal) excluyendo mediastino y abdomen.
<p>Estadio II.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un tumor único(extranodal) con compromiso nodal regional en el mismo lado del diafragma. <ol style="list-style-type: none"> a. dos o más áreas nodales. b. dos tumores únicos (extranodal) con o sin compromiso nodal regional. • Un tumor primario de tracto gastrointestinal (usualmente ileocecal) con o sin compromiso nodal mesentérico asociado resecaado completamente.
<p>Estadio III.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En el mismo lado del diafragma: <ol style="list-style-type: none"> a. dos tumores únicos (extranodal). b. dos o más áreas nodales. • Todos los tumores intra torácicos primarios (mediastino, pleura, timo). • Toda enfermedad abdominal primaria diseminada; in resecaable. • Todos los tumores paraespinales, epidurales primarios originados en otros sitios.
<p>Estadio IV.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cualquiera de lo anterior con compromiso inicial del sistema nervioso central o de medula ósea (< 25%).

- 1) Extensión de la enfermedad abdominal: Aquellos pacientes con LDH > 1000 UI/L o > al doble del valor de referencia tienen inequívocamente peor pronóstico¹⁶.
- 2) El compromiso del SNC: Si bien los resultados han mejorado, todavía los niños con compromiso del SNC tienen peor pronóstico por su mayor riesgo de recidiva en el SNC¹⁶.
- 3) La mala respuesta al tratamiento: Con el uso de esquemas de poliquimioterapia de alta intensidad, aquellos escasos pacientes que muestran solo una respuesta parcial o no responden, son muy difíciles de rescatar¹⁶. Lo mismo ocurre con los pacientes recaídos.
- 4) Linfomas asociados a inmunosupresión. El tratamiento de estos niños debe ser personalizado ya que la tolerancia a la quimioterapia es variable¹⁷.

TRATAMIENTO

Ha habido un significativo progreso en el tratamiento de los linfomas pediátricos en las últimas décadas¹⁸. Actualmente, en los países desarrollados, cerca de un 90% de los niños con linfoma de Burkitt puede curarse gracias al uso de esquemas de poliquimioterapia intensos¹⁸. Los tratamientos propuestos por el grupo BFM de Alemania o los del grupo SFOP de Francia han sido adoptados en la mayor parte del mundo por sus excelentes resultados^{16,19}. El uso de esquemas de poliquimioterapia contando con drogas como el

metotrexato a altas dosis, los agentes alquilantes en forma fraccionada, la citarabina a altas dosis, así como otras drogas, han jugado un papel fundamental. Sin embargo, lograr esos resultados en países en desarrollo es un desafío. Debido a que son esquemas de muy alta dosis, con potencial de complicaciones serias asociadas, el implementarlos al pie de la letra en nuestro medio puede traer consecuencias inesperadas en términos de una toxicidad inmanejable. Por lo tanto, antes de implementar estos protocolos de altas dosis, deben considerarse en cada centro, los recursos de sostén con los que se cuenta, ya que el beneficio que otorgan estos tratamientos en términos de una menor tasa de recidiva, puede ser suprimido por una mayor tasa de mortalidad tóxica, lográndose resultados inferiores. En nuestro hospital, mediante el uso de esquemas basados en protocolos internacionales con modificaciones adecuadas a nuestro medio, se han obtenido resultados alentadores, mejorando progresivamente mediante el refinamiento de los protocolos y el mejor sostén clínico. Si bien estos resultados son alentadores, son algo inferiores a los logrados en Europa o Estados Unidos^{20,21}. Este fenómeno también se observa en otras neoplasias hematopoyéticas como las leucemias agudas en Argentina y en otros países de la región^{21,22}. El desafío actual es, entonces lograr mejorar los resultados con los recursos disponibles, adecuándolos a las situaciones clínicas características de nuestra región con pacientes con enfermedad más avanzada. Lamentablemente, se desconoce la situación en otras áreas del país debido a la falta de publicación de resultados de los estudios realizados fuera de esta institución. Los resultados en pacientes con enfermedad localizada son excelentes, con una tasa de sobrevida mayor al 90%, tanto en nuestro país como en Europa y EEUU^{16,20,23,24}. Desde la apertura del hospital en 1987 hasta la actualidad, estos pacientes, que incluyen todos los estadios 1, los estadios 2 y los pacientes con estadio 3 y LDH menor de 500 UI/L fueron tratados con esquemas breves, de moderada intensidad, logrando una sobrevida mayor al 95%²⁰.

Los resultados en los pacientes con enfermedad avanzada (abdominales con estadio 3 y LDH >500 UI/L o especialmente aquellos con LDH > 1000 UI/L, estadios 4 o leucemia linfoblástica B) han mejorado paulatinamente con el uso de esquemas de alta intensidad de dosis. En el primer protocolo llevado a cabo en nuestro centro²⁰, utilizando un esquema de moderada intensidad, se logró una sobrevida de alrededor de 66% para pacientes con enfermedad avanzada. En el siguiente estudio, se decidió, en vista a las publicaciones internacionales que lo sustentaban, incrementar la dosis de la quimioterapia, siempre

modificando levemente las dosis de acuerdo a los recursos locales. En los estudios del grupo BFM se demostró que la dosis de metotrexato así como su ritmo de infusión es crítico en la obtención de mejores resultados²⁵. El grupo alemán propuso aumentar la dosis de 500 mg/m² en infusión de 24 horas a 5000 mg/m² en infusión de 24 horas en el protocolo BFM 90 para los pacientes de alto riesgo. En nuestro centro, ese aumento de dosis se implementó en el protocolo 94 y limitándose a 2000 mg/m² en infusión de 24 horas, a fin de evitar una toxicidad inaceptable en estos pacientes críticos. Con esta estrategia, se logró una importante mejoría en la supervivencia, llegando a un 82% en este protocolo²³. Sin embargo, la tasa de mortalidad en la inducción (primer mes de tratamiento) se duplicó hasta llegar a 9%²³. La mortalidad en la inducción es el mayor problema actual en la región. Se encuentra en alrededor del 3% en los países desarrollados y alrededor del 10% en Latinoamérica^{22,26-28}. Las causas son multifactoriales, incluyendo un insuficiente sostén clínico, una alta proporción de pacientes con desnutrición, enfermedad avanzada, extensas cirugías abdominales, demoras en la derivación a centros de alta complejidad. De hecho, la cifra citada proviene de publicaciones de centros de alta complejidad, presumiéndose que sería aun mayor en centros de menor complejidad. Por lo tanto, el mayor desafío en la región es el de mejorar el sostén clínico e identificar con mayor exactitud a los pacientes que requieren indispensablemente un esquema de alta dosis en su inducción. Asimismo, es necesario, como se mencionó más arriba, el uso de esquemas con toxicidad manejable de acuerdo a los recursos locales. En Centro América se administra un segundo esquema de prefase quimioterápica en pacientes de alto riesgo, cuando la función renal no se ha normalizado o el estado general no permite la administración de quimioterapia agresiva. Siguiendo ese objetivo, nuestro Hospital diseñó su tercer protocolo de tratamiento, implementado desde el año 2001. Para eso, el actual protocolo de investigación está intentando determinar si la introducción de altas dosis de citarabina, en lugar del metotrexato en pacientes de alto riesgo, puede llevar a una menor toxicidad en la inducción. Esta investigación todavía está en curso, pero los resultados preliminares denotan en los primeros 42 pacientes que la supervivencia siguió ascendiendo hasta ser actualmente de 86% en tanto que la mortalidad en la inducción se halla en 5%. Es difícil atribuir estos resultados alentadores al cambio del orden de los elementos de la quimioterapia, con la introducción de la citarabina a altas dosis, ya que un mejor sostén clínico puede explicar esta mejoría, ya que el perfil de toxicidad es similar al estudio anterior. De to-

dos modos, al tratarse de un protocolo de investigación, no deben tomarse sus resultados preliminares como definitivos. Un esquema similar está siendo probado a nivel nacional por el grupo cooperativo GATLA, aunque no se dispone aun de sus resultados. Es interesante comentar la experiencia del grupo cooperativo centro americano (AHOPCA). Luego de una cuidadosa evaluación de los recursos disponibles en los distintos centros de la región, mediante una cooperación con el Hospital St Jude de Memphis, EEUU, se diseñó un protocolo de tratamiento de intensidad de dosis moderada, también basado en la experiencia del grupo BFM. Así, basándose en los resultados del grupo alemán que demostraban que la administración del metotrexato en infusión de 4 horas era menos efectivo para los pacientes con enfermedad avanzada, pero significativamente menos tóxico²⁵, se implementó un protocolo de tratamiento con dosis de metotrexato de entre 1 y 3 gramos/m² en infusión de 3 horas de acuerdo a la extensión de la enfermedad²⁶. Además, se estableció un sistema de consulta y asesoría a través de reuniones en vivo por internet a través del recurso www.cure4kids.org y una segunda opinión patológica en casos controvertidos. Los resultados preliminares en los primeros 79 pacientes arrojan una probabilidad de supervivencia libre de eventos de 78% y una mortalidad en la inducción de 15%. Es importante destacar que se trata de un estudio multicéntrico e internacional, donde participan del estudio centros de distinto grado de complejidad. De este modo, creemos que este es un modelo a seguir en las instituciones menos favorecidas de nuestro país. En síntesis, nuestra recomendación para pacientes tratados en instituciones de baja complejidad fuera de un estudio de investigación, cuando no es posible derivar a los pacientes a un centro de alta complejidad, es el uso de esquemas modificados del BFM 90, utilizando metotrexato en infusión de 4 horas en una dosis entre 1 y 3 g/m² en los bloques de quimioterapia, administrando un total de 4 ciclos en los casos localizados y 6 en los extensos. Es importante mantener una adecuada intensidad de dosis, administrando los ciclos con un intervalo breve, entre 2 y 3 semanas con respecto al anterior.

En general, los pacientes con linfoma de células grandes B se tratan con el mismo esquema que los pacientes con linfoma de Burkitt.

No existe lugar para la radioterapia en el tratamiento inicial de los pacientes con linfomas B²⁹. El uso de quimioterapia a altas dosis seguida de rescate con progenitores hematopoyéticos, solo se justifica en pacientes recaídos con enfermedad quimiosensible o en algunos casos de respuesta incompleta a la quimioterapia de primera línea, documentado por biopsia³⁰. No hay venta-

jas del trasplante alogénico sobre el autólogo³¹.

Los pacientes con compromiso del SNC deben recibir un tratamiento intenso, incluyendo quimioterapia intratecal intensificada. El grupo alemán, sugiere la administración de quimioterapia fraccionada a través de un reservorio de Omay²⁵. Los resultados del grupo francés con quimioterapia intratecal y radioterapia craneana son comparables.

Cuidados de sostén

Los pacientes con neoplasias linfoides de reciente diagnóstico deben recibir un cuidado de sostén especializado e intensivo. Pueden presentar complicaciones a nivel respiratorio, cardiovascular, neurológico, renal, de la hemostasia, infeccioso y metabólico. El reconocimiento rápido de estas condiciones y su tratamiento adecuado es esencial. Los pacientes con linfoma de Burkitt se encuentran en riesgo de síndrome de lisis tumoral agudo, debido a que la alta tasa de replicación celular del tumor y la alta sensibilidad a la quimioterapia llevan a que los metabolitos de las células causen daño renal por exceder su capacidad de excreción³². En ocasiones, este síndrome se presenta en forma espontánea. En general, ocurren anomalías metabólicas como ser hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperkalemia, y deterioro de la función renal. El depósito de ácido úrico y sus metabolitos es especialmente peligroso, aunque también contribuyen al daño renal la hiperfosfatemia, por el depósito de sus metabolitos en la luz de los túmulos renales. Estas complicaciones pueden ser fatales en si no son tratadas adecuadamente. Los pacientes en riesgo de lisis tumoral incluyen aquellos con LDH elevada, enfermedad diseminada con estadio 4, infiltración renal o compresión de la vía urinaria^{32,33}. Estos deben ser monitorizados intensivamente y debiendo procurarse la estabilización de los parámetros bioquímicos antes de empezar su tratamiento oncológico. Es necesaria la hidratación adecuada, aportando alrededor de 2 a 5 L/m² por día para diluir los metabolitos tóxicos, cuidando el aporte de potasio en pacientes con hiperkalemia o daño de la función renal. Recientemente, el uso de urato-oxidasa recombinante (rasburicase[®]) ha aportado una herramienta eficaz en el manejo de la hiperuricemia^{34,35}. Lamentablemente, el laboratorio que la comercializa mundialmente, aun no lo hace en nuestra región, debiendo importarse la droga de países desarrollados. Por esa razón, solo los centros de mayor complejidad, que pueden importarla la poseen.

Futuro

Nuevas drogas con mayor especificidad y menor toxicidad pueden ser implementadas en el

tratamiento del linfoma de Burkitt. El desarrollo de anticuerpos monoclonales con alta especificidad como el Rituximab, dirigido contra el antígeno CD20, expresado en casi todos los linfomas de Burkitt puede ser una herramienta útil. Esta droga ha sido utilizada exitosamente en el contexto de los síndromes linfoproliferativos post-trasplante y se halla en evaluación por el grupo FAB^{36,37}. Sin embargo, debido a la excelente tasa de curación actual del linfoma de Burkitt, es difícil metodológicamente encontrar un papel de esta droga. Si bien su alto costo limita su uso en nuestro medio, una alternativa viable sería utilizarla en nuestro medio, en la inducción de pacientes de alto riesgo, con el fin de poder reducir la dosis de otros agentes más tóxicos. Sin embargo, para probar esta hipótesis se requiere un estudio multicéntrico cuidadosamente controlado. Otras drogas como el Ibritumomab también podrían tener un lugar en el tratamiento del linfoma de Burkitt en el futuro³⁸. Es importante descubrir nuevos blancos terapéuticos que permitan un tratamiento más dirigido y menos tóxico para estos pacientes³⁹. Investigar los mecanismos del linfomagénesis, la apoptosis y la sensibilidad al tratamiento son cruciales para el desarrollo de nuevos tratamientos (o inclusive la prevención) en estos pacientes. Así como en la leucemia linfoblástica aguda esta siendo evaluada la determinación de la enfermedad residual mínima para dirigir el tratamiento según la respuesta individual, esta tecnología esta comenzando a aplicarse en el linfoma de Burkitt aun sin resultados concluyentes^{40,41}.

REFERENCIAS

1. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM: Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 334:1238-48, 1996.
2. Magrath I, Jain V, Bhatia K: Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma. *Semin Cancer Biol* 3:285-95, 1992.
3. Goldschmidt WL, Bhatia K, Johnson JF, et al: Epstein-Barr virus genotypes in AIDS-associated lymphomas are similar to those in endemic Burkitt's lymphomas. *Leukemia* 6:875-8, 1992.
4. Gutierrez MI, Bhatia K, Barriga F, et al: Molecular epidemiology of Burkitt's lymphoma from South America: differences in breakpoint location and Epstein-Barr virus association from tumors in other world regions. *Blood* 79:3261-6, 1992.
5. Piolat C, Courtot H, Plantaz D, et al: [Surgical aspects of intussusception due to lymphoma in children]. *Arch Pediatr* 11:403, 2004.
6. Reiter A, Zimmermann W, Zimmermann M, et al: The role of initial laparotomy and second-look surgery in the treatment of abdominal B-cell non-Hodgkin's lymphoma of childhood. A report of the BFM Group. *Eur J Pediatr Surg* 4:74-81, 1994.
7. Lopez Alvarez-Buhilla P, Idigoras G, Torres C, et al: [Non-Hodgkin's lymphoma as a cause of intussusception in children]. *An Esp Pediatr* 27:467-70, 1987.
8. Abbasoglu L, Gun F, Salman FT, et al: The role of surgery in intraabdominal Burkitt's lymphoma in children. *Eur J Pediatr Surg* 13:236-9, 2003.
9. Mora J, Wollner N: Primary epidural non-Hodgkin lymphoma: spinal cord compression syndrome as the initial form of presentation in childhood non-Hodgkin lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 32:102-5, 1999.
10. Reiter A: Therapy of B-cell acute lymphoblastic leukaemia in childhood: the BFM experience. *Baillieres Clin Haematol* 7:321-37, 1994.

11. Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, et al: Diffuse large B-cell lymphoma in pediatric patients belongs predominantly to the germinal-center type B-cell lymphomas: a clinicopathologic analysis of cases included in the German BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Multicenter Trial. *Blood* 107:4047-52, 2006.
12. Doll C, Wulff B, Rossler J, et al: Primary B-cell lymphoma of bone in children. *Eur J Pediatr* 160:239-42, 2001.
13. Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, et al: Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol* 21:1782-9, 2003.
14. Mann G, Attarbaschi A, Steiner M, et al: Early and reliable diagnosis of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence: contribution of cytomorphology and flow cytometric immunophenotyping. *Pediatr Hematol Oncol* 23:167-76, 2006.
15. Amthauer H, Furth C, Denecke T, et al: FDG-PET in 10 children with non-Hodgkin's lymphoma: initial experience in staging and follow-up. *Klin Padiatr* 217:327-33, 2005.
16. Reiter A, Schrappe M, Tiemann 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* 94:3294-306, 1999.
17. Seidemann K, Tiemann M, Henze G, et al: Therapy for non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: analysis of 19 patients from the BFM trials. *Med Pediatr Oncol* 33:536-44, 1999.
18. Pinkerton R: Continuing challenges in childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 130:480-8, 2005.
19. Patte C, Auperin A, Michon J, et al: The Societe 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 leukemia. *Blood* 97:3370-9, 2001.
20. Chantada GL, Felice MS, Zubizarreta PA, et al: Results of a BFM-based protocol for the treatment of childhood B-non-Hodgkin's lymphoma and B-acute lymphoblastic leukemia in Argentina. *Med Pediatr Oncol* 28:333-41, 1997.
21. Felice MS, Zubizarreta PA, Alfaro EM, et al: Childhood acute lymphoblastic leukemia: prognostic value of initial peripheral blast count in good responders to prednisone. *J Pediatr Hematol Oncol* 23:411-5, 2001.
22. Klumb CE, Schramm MT, De Resende LM, et al: 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* 26:462-8, 2004.
23. Chantada G, Casak S, Alderete D, et al: Treatment of B-cell malignancies in children with a modified BFM-NHL 90 protocol in Argentina. *Med Pediatr Oncol* 41:488-90, 2003.
24. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, 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* 13:359-72, 1995.
25. 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* 105:948-58, 2005.
26. Howard SC, Ortiz R, Baez LF, et al: Protocol-based treatment for children with cancer in low income countries in Latin America: a report on the recent meetings of the Monza International School of Pediatric Hematology/Oncology (MISPHO)--part II. *Pediatr Blood Cancer* 48:486-90, 2007.
27. Barr RD, Gonzalez A, Longchong M, et al: Health status and health-related quality of life in survivors of cancer in childhood in Latin America: a MISPHO feasibility study. *Int J Oncol* 19:413-21, 2001.
28. Acquatella G, Insausti CL, Garcia R, et al: Outcome of children with B cell lymphoma in Venezuela with the LMB-89 protocol. *Pediatr Blood Cancer* 43:580-6, 2004.
29. Murphy SB, Bleyer WA: Cranial irradiation is not necessary for central-nervous-system prophylaxis in pediatric non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:467-8, 1987.
30. Attarbaschi A, Dworzak M, Steiner M, 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* 44:70-6, 2005.
31. Sandlund JT, Bowman L, Heslop HE, et al: Intensive chemotherapy with hematopoietic stem-cell support for children with recurrent or refractory NHL. *Cytotherapy* 4:253-8, 2002.
32. Cairo MS, Bishop M: Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 127:3-11, 2004.
33. Cairo MS: Prevention and treatment of hyperuricemia in hematological malignancies. *Clin Lymphoma* 3 Suppl 1:S26-31, 2002.
34. Patte C, Sakiroglu C, Ansoborio S, et al: Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol. *Ann Oncol* 13:789-95, 2002.
35. Ribeiro RC, Pui CH: Recombinant urate oxidase for prevention of hyperuricemia and tumor lysis syndrome in lymphoid malignancies. *Clin Lymphoma* 3:225-32, 2003.
36. Bueno J, Ramil C, Somoza I, et al: Treatment of monomorphic B-cell lymphoma with rituximab after liver transplantation in a child. *Pediatr Transplant* 7:153-6, 2003.
37. Jetsrisuparb A, Wiangnon S, Komvilaisak P, et al: Rituximab combined with CHOP for successful treatment of aggressive recurrent, pediatric B-cell large cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 27:223-6, 2005.
38. Perkins SL, Lones MA, Davenport V, et al: B-Cell non-Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: surface antigen expression and clinical implications for future targeted bioimmunotherapy: a children's cancer group report. *Clin Adv Hematol Oncol* 1:314-7, 2003.
39. Cairo MS, Raetz E, Lim MS, et al: Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future. *Pediatr Blood Cancer* 45:753-69, 2005.
40. zur Stadt U, Hoser G, Reiter A, et al: Application of long PCR to detect t(8;14)(q24;q32) translocations in childhood Burkitt's lymphoma and B-ALL. *Ann Oncol* 8 Suppl 1:31-5, 1997.
41. Armitage JO: Minimal residual disease: lessons to be learned from malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 6 Suppl 1:73-5, 1990.
42. Murphy SB: Management of childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep* 61:1161-73, 1977.