

LINFOMA DE BURKITT

El linfoma de Burkitt es un linfoma agresivo de estirpe B, que se caracteriza por su alta tasa de duplicación celular y su tendencia a diseminarse hacia MO y SNC, con un comportamiento biológico similar a la leucemia aguda linfoblástica B.

Desde el punto de vista anatomopatológico el compromiso ganglionar muestra un patrón de crecimiento difuso con células monomorfas, de tamaño mediano, aspecto inmaduro, con nucléolo evidente y vacuolas citoplasmáticas. Son frecuentes las imágenes de mitosis. Las células reticulares que fagocitan restos de células necróticas otorgan la típica imagen de cielo estrellado.

El perfil inmunofenotípico es el siguiente: Ig S +, CD 10 +, CD 20 +, Tdt neg, Ki 67 + (100 %), BCL-2 neg.

Para el diagnóstico, el panel inmunohistoquímico deberá incluir: CD 45 (antígeno común leucocitario), CD 20, CD 3, CD 10 y Ki 67 (MIB 1), mientras que el panel por citometría de flujo deberá incluir kappa/lambda, CD 45, CD 3, CD 5, CD 19, CD 10, Tdt, CD 20, CD 4 y CD 8.

La alteración citogenética característica de la enfermedad es una traslocación que involucra invariablemente al cromosoma 8, pudiéndose tratar de la t (8; 22), t (8;14) ó t (2;8). Las mismas pueden ser detectadas mediante técnicas citogenéticas convencionales o FISH.

El estudio molecular para determinar el rearrreglo sólo del c-myc es necesario para el diagnóstico diferencial con ciertos linfomas difusos de células grandes "Burkitt-like" (linfomas de la zona gris), y los linfomas doble y triple hit.

La estadificación del Linfoma Burkitt comprende los estudios habituales para los linfomas no Hodgkin, no pudiendo excluir:

- Punción aspirativa y biopsia de MO.
- LDH (de valor pronóstico).
- Estudio del LCR (físicoquímico, citológico y citometría de flujo).
- Serología HIV.

TRATAMIENTO

Los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Burkitt se clasifican en dos grupos de riesgo. Pacientes de bajo riesgo: son aquellos en los que la masa tumoral fue completamente

resecada quirúrgicamente (masa abdominal o extra-abdominal) y se presentan con niveles normales de LDH. El resto de los pacientes son considerados de alto riesgo.

El linfoma de Burkitt se asocia frecuentemente a síndrome de lisis tumoral (espontáneo o inducido por tratamiento), de modo que el tratamiento de la entidad deberá incluir allopurinol e hidratación vigorosa. En algunos casos puede requerir también el uso de rasburicasa. Para prevención del síndrome de lisis tumoral, se recomienda que el primer ciclo de QT sea administrado en el paciente internado.

En todos los casos se propone tratamiento quimioterápico intensivo y de corta duración, con esquemas que incluyen antraciclinas, agentes alquilantes, altas dosis de metotrexate y QT intratecal profiláctica. Dado el índice de duplicación celular típicamente muy elevado de este tipo de linfomas, el esquema CHOP no es considerado una opción adecuada.

En los **pacientes de bajo riesgo** los esquemas propuestos son:

- * **HyperCVAD** (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona + altas dosis de metotrexate y citarabina).
- * **CODOX-M** (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y altas dosis de metotrexate).

En los **pacientes de alto riesgo** se proponen los siguientes esquemas:

- * **HyperCVAD.**
- * **CODOX-M /IVAC** (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, altas dosis de metotrexate + ifosfamida, etopósido y altas dosis de citarabina).

En todos los casos se recomienda la asociación de rituximab al esquema propuesto de QT.

No se recomienda la consolidación con trasplante autólogo de MO en primera remisión completa.

Los pacientes con enfermedad recaída o refractaria deberían ser tratados, en la medida de lo posible, en el contexto de trabajos de investigación clínica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Edición 2021. Sociedad Argentina de Hematología.
- Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. HyperCVAD program in Burkitt's type adult acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1999; 17: 2461-2470.
- Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. Ann Oncol 2002; 13: 1264-1274.

ANEXO ESQUEMAS QUIMIOTERAPICOS

R-Hyper-CVAD: alterna 4 ciclos A y 4 ciclos B.

FASE A (ciclos 1, 3, 5 y 7)

| | | | |
|-----------------|--|--------|----------------------|
| Ciclofosfamida: | 300 mg/m ² c/12 hs (en 3 hs) IV | | Día 1 al 6 (6 dosis) |
| Vincristina: | 1.4 mg/m ² (hasta 2 mg) IV | | Día 4 y 11 |
| Doxorrubicina: | 50 mg/m ² ó 16.6 mg/m ² /día | IV/IVC | Día 4 a 6 |
| Rituximab : | 375 mg/m ² IV | | Día 0 |
| Dexametasona: | 40 mg IV ó VO | | Días 1-4 y 11-14 |
| Mesna *: | 600 mg/m ² IV continua | | Días 1 al 3 |

*Comenzar 1 hora antes de la ciclofosfamida y finalizar por lo menos 12 hs después de última dosis de CFM.

FILGRASTIM hasta 10 mcrg/kg/día (usualmente se usa 5 mcrg/kg/día) a partir del día 5 hasta polimorfonucleares > de 3000/mm³.

Profilaxis con FLUCONAZOL 100 mg VO, LEVOFLOXACINA 500 mg VO x 10 días (comenzando 24-36 h luego de la última dosis de DOXORRUBICINA)

Ciclos cada 21 días.

FASE B (ciclos 2, 4, 6 y 8)

| | | |
|----------------|---|---|
| Metotrexate | 200 mg/m ² (en 2 h) IV | Día 1 |
| Metotrexate | 800 mg/m ² (en 22 h) IV | Día 1 |
| Citarabina (*) | 3000 mg/m ² (en 2 h) c/12 h IV | Día 2 y 3 (4 dosis) |
| Rituximab | 375 mg/m ² IV | Día 0 |
| Leucovorina | 50 mg c/6 h IV | Empezando 12 h del final del MTX x 2 dosis |
| Leucovorina | 15 mg c/6 hs VO | 8 dosis |

FILGRASTIM hasta 10 mcrg/kg/día (usualmente se usa 5 mcrg/kg/día) a partir del día 5 hasta polimorfonucleares > de 3000/mm³.

Gotas oftálmicas con dexametasona.

Profilaxis con FLUCONAZOL 100 mg VO, LEVOFLOXACINA 500 mg VO x 10 días (comenzando 24-36 h luego de la última dosis de CITARABINA)

Ciclos cada 21 días

(*) Dosis de CITARABINA se ajusta en pacientes mayores de 60 años.

PROFILAXIS DEL SNC: TIT en cada ciclo de QT.

R- CODOX-M

| | | |
|----------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Rituximab | 375 mg/m ² IV | Día 0 |
| Ciclofosfamida | 800 mg/m ² IV | Día 1 |
| Ciclofosfamida | 200 mg/m ² IV | Días 2 al 5 |
| Vincristina | 1.5 mg/m ² (hasta 2 mg) IV | Día 1 y 8 (*) |
| Doxorrubicina | 40 mg/m ² IV | Día 1 |
| Metotrexate | 1200 mg/m ² (en 1 hora) IV | Día 10 |
| Metotrexate | 240 mg/m ² IV | Cada hora por 23 h |
| Leucovorina | 192 mg/m ² VO | Inicia a 12 h del fin de MTX |

| | | |
|------------------|-------------------------|---|
| Leucovorina | 12 mg/m ² IV | c/6 h (hasta MTX menor de 5 x 10 ⁸ mol/L |
| Filgastrim hasta | 7.5 mcgr/kg/día SC | Desde día + 13 y PMN mayor de 1000. |

(*) Vincristina días 1 y 8 en el ciclo 1, días 1, 8, 15 en el ciclo 3.

PROFILAXIS SNC

| | | |
|--------------|----------|------------|
| Citarabina | 70 mg IT | Días 1 y 3 |
| Dexametasona | 4 mg IT | Días 1 y 3 |
| Metotrexate | 12 mg IT | Día 15 |
| Dexametasona | 4 mg IT | Día 15 |

Si existiera infiltración del SNC, se administrarán dosis adicionales de Citarabina + Dexametasona en el día 5 y Metotrexate + Dexametasona en el día 17 del primer ciclo.

R-CODOX-M /R- IVACC (ciclos alternados de CODOX-M e IVACC por un total de 4 ciclos).

CODOX-M (ver esquema precedente)

IVAC

| | | |
|------------|--------------------------------------|--|
| Rituximab | 375 mg/m ² IV | Día 0 |
| Ifosfamida | 1500 mg/m ² IV | Días 1 al 5 |
| Etoposido | 60 mg/m ² IV | Días 1 al 5 |
| Mesna | 360 mg/m ² (en 1 hora) IV | Junto con Ifosfamida |
| Mesna | 360 mg/m ² (en 15') IV | Cada 3 h x 7 dosis Días 1 al 5 |
| Citarabina | 2000 mg/m ² (c/12 hs) IV | Días 1 y 2 (4 dosis) |
| Filgastrim | 7.5 mcgr/kg/día SC | Desde día + 7 y hasta PMN mayor de 1000. |

Gotas oftálmicas con dexametasona.

PROFILAXIS SNC

| | | |
|--------------|----------|-------|
| Metotrexate | 12 mg IT | Día 5 |
| Dexametasona | 4 mg IT | Día 5 |

Si existiera infiltración del SNC, se administrarán dosis adicionales de Citarabina + Dexametasona en los días 7 y 9 del segundo ciclo.