

**Tractament de la leucèmia i el limfoma
de Burkitt associats a la infecció pel VIH.
Resultats de dos protocols prospectius.**

**Tesi Doctoral
Albert Oriol Rocafiguera**

**Directors Professor Josep-Maria Ribera Santasusana
i Professor Evarist Feliu Frasnado
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
2012**

Index

Agraïments	3
Financiació	3
Glosari d'abreviatures	4
Index de taules	5
Index de figures	6
Motivació	7
Introducció	10
Hipòtesi i objectius de l'estudi	42
Pacients i mètodes	44
Resultats	63
Discussió	87
Conclusions	96
Bibliografia	98
Apèndix	110

Agraïments

En primer lloc, i més que ningú, cal agrair a tots els pacients la confiança dipositada en els professionals i els tractaments i la seva voluntat de seguir-los adequadament tot i la seva toxicitat. Des dels primers pacients, quan la Montse i jo patíem a tothora per si la hidratació era suficient i els rescats amb àcid folínic es feien a l'hora, en Ramon, la Luisa, fins als darrers, quan el tractament ja estava consolidat i ja quasi comptàvem amb l'èxit. Els que no van superar la malaltia, la Hita, el nostre estimat Xavier, els que la van superar i només veiem anualment, en Jordi, en José, en David i els que encara s'hi barallen, com l'Ousmane. Els més joves, l'Ivan i els més grans, en Jordi. Ells són l'estímul essencial per treballar i investigar.

En segon lloc, a tots els companys de l'hospital, a la clínica i al laboratori, implicats en el diagnòstic i en la cura dels malalts. No és necessari enumerar-los, crec que no n'hi ha cap que no posi els cinc sentits en tot el que fa, i això és una benedicció per als companys i per als pacients.

En tercer lloc, a tots els investigadors del grup PETHEMA, col.laboradors incansables i motor d'aquests protocols multicèntrics.

Aquesta Tesi seria encara un borrador sense la pressió incessant d'un grup de persones que m'ha empès a escriure-la. L'agraïment final i més profund a l'Àngels, en Josep-Maria i la Paca. Sense ells i uns quants més, aquest treball encara dormiria en algun sector d'un disc dur d'ordinador.

Col.laboradors

L'Institut Català d'Oncologia de Badalona i la Fundació Germans Trias i Pujol han donat suport a l'activitat científica i assistencial de l'autor i els seus companys.

Les fotografies d'aquest treball són gentilesa dels Doctors José-Luis Mate (anatomia patològica), Fuensanta Millà (citologia hematològica), Isabel Granada i Neus Ruiz (citogenètica i FISH).

Financiació

Treballs finançats en part per les beques FIJC P-EF-08 i FIJCPTH-02 de la Fundació José Carreras para la Lucha contra la Leucemia, projectes finançats FIS 01/1108 i 051490, beca DJCLS H 06/03 de la Deutsche Jose Carreras Leukamie-Stiftung e.V. i la beca RD06/0020/1056 de la Red Temática y de Investigacion Coopertiva en Cáncer (RTICC), Instituto de Salud Carlos III.

L'investigador va gaudir del "convenio de colaboración ISCIII-CCAA para el programa de intensificación de la actividad investigadora en el SNS durant l'any 2007 i ha comptat amb el suport de l'Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras.

Glosari d'abreviatures

FISH: hibridització *in situ* fluorescent

LB: leucèmia/limfoma de Burkitt.

LCR: líquid cefalo-raquidi.

LDCGB: limfoma difús de cèl.lula gran B.

LDH: lactat dehidrogenasa.

LLA: leucèmia limfoblàstica aguda.

LLA-L3: leucèmia limfoblàstica aguda B madura (o tipus L3 de la classificació FAB).

PET: tomografia per emissió de positrons.

PETHEMA: *Programa Español de Tratamiento en Hematología*.

RC: remisió completa.

SG: supervivència global.

SLM: supervivència lliure de malaltia.

SNC: sistema nerviós central.

TARGA: tractament antiretroviral de gran activitat.

TC: tomografia computaritzada.

VEB: virus d'Epstein-Barr.

VIH: virus de la immunodeficiència humana.

Index de taules

Taula 1. Diagnòstic diferencial entre leucèmia/limfoma de Burkitt, limfoma difús de cèl.lula gran B i limfoma de característiques intermitges segons la classificació de la OMS 2008.

Taula 2. Classificació per estadis de la leucèmia/limfoma de Burkitt.

Taula 3. Pautes de tractament de la leucèmia/limfoma de Burkitt dels principals grups cooperatius.

Taula 4. Dosis per cicle i acumulades de fàrmacs en els esquemes terapèutics dels principals grups cooperatius.

Taula 5. Esquema de tractament del protocol LAL3/97

Taula 6. Esquema de tractament del protocol LAL3/LB04

Taula 7A. Modificacions introduïdes al protocol LAL3/LB04 respecte al previ LAL3/97. Taula 7B. Comparació de les dosis d'alquilants (ciclofosfamida i ifosfamida), metotrexat, citarabina, glucocorticoids, antraciclins (doxorubicina), alcaloids de la vinca (vincristina i vindesina) i inhibidors de la topoisomerasa (etopòsid i tenipòsid) acumulades al llarg dels cicles als protocols LAL3/97 i LAL3/LB04.

Taula 8. Criteris d'inclusió i exclusió als estudis LAL3/LB04 i LAL3/97.

Taula 9. Escala d'estat general (*performance status*) de la ECOG.

Taula 10. Escala de toxicitat de la NCI versió 3 per a la valoració de toxicitat renal, hepàtica, digestiva i mucositis.

Taula 11. Característiques dels 53 pacients inclosos en la primera anàlisi. Protocol LAL3/97

Taula 12. Factors associats a la obtenció de la remissió, supervivència lliure de malaltia i supervivència global en la primera anàlisi del protocol LAL3/97. Anàlisi multivariada.

Taula 13. Principals efectes adversos en 214 cicles avaluables en la primera anàlisi del protocol LAL3/97.

Taula 14. Característiques dels 19 pacients inclosos en la segona anàlisi estratificats segons la resposta al tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA).

Taula 15. Característiques dels 36 pacients inclosos en la anàlisi del protocol LAL3/LB04 estratificats en funció de la infecció pel VIH.

Index de figures

Figura 1. Leucèmia de Burkitt amb expressió a sang perifèrica.

Figura 2. Histopatologia ganglionar de la leucèmia/limfoma de Burkitt.

Figura 3. Immunofenotip (CD10) i expressió de Ki67 a la leucèmia/limfoma de Burkitt.

Figura 4. Traslocació de *C-MYC* observada per hibridació *in situ* fluorescent (FISH).

Figura 5. Traslocacions característiques de la leucèmia/limfoma de Burkitt.

Figura 6. Conseqüències mol.leculars de la traslocació que afecta a *C-MYC*.

Figura 7. Supervivència global dels pacients tractats segons el protocol LAL3/97 en funció de la presentació leucèmica o limfomatosa de la malaltia.

Figura 8. Supervivència lliure de malaltia dels pacients tractats segons el protocol LAL3/97 en funció de la presentació leucèmica o limfomatosa de la malaltia.

Figura 9. Diferències en la supervivència global a dos anys dels pacients VIH positius amb resposta al tractament antiretroviral d'alta eficàcia i els no respondedors tractats segons el protocol LAL3/97.

Figura 10. Principals efectes adversos en 176 cicles de tractament avaluats del protocol LAL3/LB04.

Figura 11. Supervivència global dels pacients tractats segons el protocol LAL3/LB04 en funció de la presència d'infecció pel VIH.

Figura 12. Supervivència lliure de malaltia dels pacients tractats segons el protocol LAL3/LB04 en funció de la presència d'infecció pel VIH.

Motivació

El Grup PETHEMA es va constituir com a grup de treball dins de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH) (actualment SEHH o Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia) l'any 1973. Especialistes reconeguts en cada malaltia hematològica van dedicar el seu esforç a dissenyar protocols de tractament que poguessin ser aplicables pels seus companys d'especialitat. L'objectiu primordial era garantir un tractament uniforme i de qualitat als pacients amb hemopaties malignes en tot el territori espanyol. Assolir aquest objectiu implicava per a uns, no només "establir jurisprudència" en quant als estàndards de maneig i tractament de diferents entitats, sino a més saber transmetre'ls a d'altres especialistes i engrescar-los en l'aplicació dels protocols. Per a d'altres implicava modificar la seva pràctica habitual per ajustar-se a protocols que, ben aviat, es van convertir en els "estàndard" de tractament arreu del país. Ben aviat va quedar clar que tot avenç científic passava necessàriament per poder analitzar els resultats dels protocols. La feina per a tots va augmentar, a uns els calia recollir dades, analitzar-les, publicar-les i finalment revisar els protocols en base als resultats obtinguts. D'altres es van carregar amb la feina addicional de recollir els resultats obtinguts al seu centre i enviar-los al coordinador corresponent a més d'estar permanentment alerta d'un nombre creixent de protocols i versions. La producció científica del grup PETHEMA va començar a fer-se visible al món científic i això també va comportar un augment en quant a les exigències de qualitat dels protocols i de qualitat de dades recollides.

Quan jo vaig aterrar al món de l'hematologia com a resident, l'any 1991, hi havia un únic protocol per a leucèmies limfoblàstiques agudes, el protocol LAL89, un protocol relativament atípic doncs tenia l'atreviment de ser el mateix per a nens i adults (molt abans de que això es convertís en la gran troballa en el tractament de les LAL), però a més tenia una estratificació en grups de risc i dues aleatoritzacions per a definir la intensitat adequada del tractament de consolidació en funció del risc. El coordinador del protocol per als pacients adults era el Dr. Josep-Maria Ribera, el meu cap de servei, que em va reclutar en la persecució de dades, investigació i resolució d'incongruències,

anàlisi de les dades, detecció de problemes i tornem a començar. Aquell protocol em va fer conèixer a fons la leucèmia limfoblàstica però també a una llarga llista d'hematòlegs del país als que torturava demanant dades, per carta, per FAX i per telèfon inicialment, fins que l'e-mail va aparèixer per ajudar-nos. Eren hematòlegs als quals no podia posar cara però als quals ja podia atribuir trets descriptius: l'amable, l'atragat, el puntual, l'ilocalitzable, l'imprecís, el puntillós, el verborreic, el telegràfic...

Tots aquells companys, que atenien les meves reclamacions tant bé com podien, sense ni tan sols haver-me vist mai, van permetre que poguéssim extreure del protocol unes poques conclusions, el germen d'una "saga" de nous protocols, que ja no van estar mai més per al tractament de la leucèmia limfoblàstica aguda en general, sino que es van adaptar al risc (LAL93AR, LAL96IR, LAL01BR, LAL03AR, LAL07IR), a l'edat (LAL07OLD, LAL07FRA) i al tipus de leucèmia (LAL00Ph, LAL07Oph, LAL08Ph). D'aquesta prolífica sèrie de protocols i assaigs clínics, va nèixer al 1997 el primer protocol de PETHEMA per al tractament específic de la leucèmia de Burkitt. Una branca petita i esmorteïda en els seus inicis, per la baixa freqüència de la leucèmia de Burkitt, per la dificultat per seguir al peu de la lletra un protocol en una malaltia agressiva que sovint t'obliga "primer a disparar i després a preguntar", pels dubtes que generava al principi la inclusió o no de pacients infectats pel virus de la immunodeficiència en un protocol tant ambiciós, en un temps en que molts professionals tan sols es plantejaven tractaments pal·liatius en aquests malalts.

Potser per ser un fill una mica desvalgut en la família de brillants i exitosos protocols PETHEMA per a leucèmia limfoblàstica, em vaig sentir inclinat a mimar-lo més que als altres. En aquest temps també vaig acabar identificant a d'altres hematòlegs arreu del país que es van sentir inclinats a mimar aquesta malaltia i que es van anar convertint en protagonistes, per la seva capacitat de reclutament, per la qualitat de les seves dades, per les crítiques i observacions al protocol i als resultats que anava originant, en definitiva, per la seva entrega desinteressada al coneixement de la leucèmia/limfoma de Burkitt.

PETHEMA ha crescut en estructura, en producció científica i en prestigi, però al fons segueix conservant una cosa que va ser el seu capital inicial: professionals dedicats i reballadors que han fet i fan feina, no remunerada i sovint poc reconeguda, amb la única finalitat: conèixer més, tractar millor i acabar curant els seus pacients.

Haig de dir que la leucèmia/limfoma de Burkitt no va ser el meu primer tema de tesi. El Dr Ribera em va proposar el tema veient com donava voltes al voltant d'una línia d'investigació que no donava els resultats desitjats i ho va fer quasi demanant-me disculpes per interferir en les meves decisions. Haig d'agraïr-li profundament la seva interferència. Vaig emprendre la feina amb entusiasme des de la primera línia, molt segurament perquè vaig tenir clar des del primer moment què volia fer: retre un homenatge a tots els companys que han treballat en els dos protocols en aquests 14 anys. Aquest és el treball d'un col·lectiu, un col·lectiu al que vaig conèixer per FAX, per telèfon i per mail i que hem vist com el limfoma/leucèmia de Burkitt passava de ser una malaltia incurable a ser una neoplàsia hematològica de les més curables.

Amb aquesta tesi m'he convertit en el narrador de la magnífica feina d'aquest grup. El redactor d'una història de progrés científic. Es difícil trobar res que motivi tant.

Introducció

Concepte de leucèmia i limfoma de Burkitt

La forma limfomatosa de la malaltia va estar descrita per Dennis Burkitt l'any 1958 [1], com una modalitat de limfoma altament agressiu que es presentava en forma de grans masses i sovint afectació extraganglionar, incloent la medulla òssia i el sistema nerviós central (SNC).

A les classificacions morfològiques posteriors es descrigué com "limfoma difús de cèl.lula petita no clivellada" [2,3]. En pacients amb afectació medullar extensa (>30%) s'empleava amb més freqüència la descripció morfològica del grup FAB (French-American-British) per a leucèmies agudes i s'etiquetava com a leucèmia limfoblàstica aguda B madura (LLA L3 o leucèmia limfoblàstica Burkitt-like) [4]. Tot i això, les classificacions posteriors van reconèixer que les dues entitats presentaven característiques genètiques i biològiques comuns [5] i mereixien un enfoc terapèutic similar [6,7]. Les classificacions posteriors de la OMS ja no van fer una distinció entre les dues. L'entitat ha quedat definida com leucèmia/limfoma de cèl.lules de Burkitt (LB) [8-10].

Presentació clínica de la leucèmia i el limfoma de Burkitt

La LB sol presentar-se en tres contextes clínics ben diferenciats, són les formes endèmica, esporàdica i associada a immunodeficiència [11].

Forma endèmica

S'observa en nens d'origen africà ecuatorial, el pic d'incidència es troba entre els 4 i 7 anys, en forma de masses voluminoses a mandíbula i ronyons. Altres localitzacions poden ser ileum, cec, ovari i mama. Es presenta característicament en àrees endèmiques de malària [12] i hi ha evidència de que el seu origen té relació amb les alteracions immunològiques induïdes per la infestació malàrica i el virus d'Epstein-Barr (VEB) [13].

Forma esporàdica

La variant esporàdica no presenta una distribució geogràfica o climàtica definida i encara que representa una minoria (1-2%) dels limfomes de l'adult al món occidental [11], és la varietat de LB més freqüent al nostre entorn. La forma leucèmica representa també una proporció menor (<5%) de les leucèmies limfoblàstiques de l'adult. La localització extraganglionar més freqüent de la malaltia esporàdica implica l'abdomen, habitualment tant l'intestí com els ganglis regionals. L'afectació renal, pancreàtica, esplènica i ovàrica no són infreqüents. L'afectació mamària tampoc és excepcional. Un terç de pacients presenten afectació medul·lar amb o sense criteris de leucèmia i quasi un 20% afectació del SNC [14].

Forma associada a immunodeficiència

La variant associada a immunodeficiència afecta essencialment a persones infectades pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) però també s'observa en altres situacions d'immunosupressió, com és en pacients trasplantats d'òrgan sòlid. A diferència d'altres neoplàsies associades a la infecció per VIH, és habitual que es presenti en pacients amb valors relativament conservats de limfòcits CD4 (>200 μ L) [15]. La localització i la freqüència d'afectació leucèmica són similars a les de la forma esporàdica.

Altres troballes i procés diagnòstic

La presentació clínica de la malaltia és la típica de les neoplàsies hematològiques de creixement ràpid i es caracteritza per una síndrome constitucional d'instauració aguda o subaguda i sovint alguna massa voluminosa palpable. Quan hi ha afectació medul·lar destaquen les citopènies a l'hemograma, on sovint es detecten cèl·lules de Burkitt circulants. En la bioquímica sèrica habitualment es detecten valors elevats o molt elevats de lactat dehidrogenasa (LDH) i àcid úric. La presència d'altres marcadors tumorals és més irregular [16]. En alguns casos es troben dades indicatives de lisi tumoral espontània, com acidosi metabòlica, hipercalièmia, hiperfosfatèmia o hipocalcèmia. La detecció i caracterització morfològica, fenotípica i genètica de la cèl·lula de Burkitt en qualsevol localització (gangli, massa tumoral, moll d'os o sang perifèrica o líquid cefalorraquidi) estableix el diagnòstic [17].

Morfologia i immunofenotip de la cèl·lula de Burkitt

Les cèl·lules de Burkitt, quan són detectables en sang perifèrica, són fàcilment identificables com a blasts de mida intermitja, sense granulació citoplasmàtica, un nucli amb múltiples nuclèols i un citoplasma més basofílic que l'habitual dels limfoblasts (Figura 1). En mostres histològiques ganglionars o medul·lars aquestes cèl·lules formen un teixit d'aspecte uniforme i ocupen l'espai de forma difusa formant llençols intensament basofílics de cèl·lules de mida intermitja amb citoplasma abundant. L'elevada taxa de replicació fa que s'observin també cèl·lules en apoptosi mesclades amb histiòcits de citoplasma clar fagocitant detritus cel·lulars. Això dona a l'extensió l'aspecte de "cel estelat" que s'ha considerat característic de la LB (Figura 2), tot i que es pot donar en qualsevol limfoma de creixement ràpid.

L'immunofenotip té com a trets més característics la positivitats per a CD20 i CD10 i la negativitat de CD34 i de la desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT), que diferencien la cèl·lula de Burkitt dels limfoblastes B immadurs. Altres marcadors de cèl·lula B habitualment positius inclouen CD19, CD22, CD79a i Bcl-6 (Figura 3). L'alt índex mitòtic ja és observable en morfologia simple però es fa més evident amb la tinció immunohistoquímica amb Ki67, que revela positivitats entre el 95 i el 100% (Figura 3).

Altres marcadors són útils per a establir el diagnòstic diferencial amb altres limfomes agressius, particularment la positivitat intensa per a cadena pesada IgM i lleugera (restringida) de la immunoglobulina en superfície i la negativitat per a CD5 i CD23. El marcador diagnòstic conclouent és la demostració d'una de les translocacions clàssiques implicant el gen *C-MYC* i un dels gens que codifiquen la síntesi de cadenes d'immunoglobulina, habitualment la cadena pesada (IgH), que pot obtenir-se mitjançant l'anàlisi d'hibridització *in situ* fluorescent (FISH) per als fragments 14q32 (cadena pesada de la immunoglobulina) i 8q24 (*MYC*) (figura 4).

Característiques genètiques de la LB i patogènesi de la malaltia

El 80% dels casos de LB presenten la t(8;14), la qual cosa resulta en la juxtaposició del gen *C-MYC* del cromosoma 8 amb promotors del gen *IgH* al cromosoma 14 [12] (Figura 5a). Al 20% restant de LB, les translocacions es troben entre els cromosomes 2 i 8, t(2;8)(p12;q24), o entre els cromosomes 8 i 22, t(8;22)(q24;q11), de manera que el gen *C-MYC* es juxtaposa a promotors de les cadenes lleugeres kappa o lambda de les immunoglobulines, respectivament [18,19] (Figura 5b). Els promotors dels gens que codifiquen cadenes de les immunoglobulines són particularment actius a les cèl.lules B madures, pel que les tres translocacions porten a una sobreproducció de mRNA i de la proteïna C-MYC.

No hi ha una correlació estreta entre les variants clíniques i el tipus de translocació, tot i que s'han descrit punts de tall recurrents associats amb més freqüència a formes clíniques determinades de la malaltia [19,20]. La variabilitat en els punts de tall implica que el promotor *IgH* responsable d'activar la transcripció de *C-MYC* no és el mateix en tots els casos de LB [21,22], la qual cosa fa difícil estudiar la malaltia residual mitjançant tècniques de genètica molecular.

C-MYC és un factor de transcripció relacionat amb múltiples proteïnes implicades en la regulació del cicle cel.lular, apoptosi, creixement, adhesió i diferenciació cel.lular [23]. Algunes revisions detallades dels múltiples gens amplificats o reprimits de forma directa per C-MYC (Figura 6) es troben als treballs de Sanchez-Beato et al [24] i Dang et al [25]. L'efecte de C-MYC en la sobreexpressió de diverses ciclines així com el seu

paper inhibidor de quinases ciclina-dependents, explica en bona mesura l'excelsional potencial replicatiu de les cèl.lules de Burkitt [14]. Les translocacions que afecten a *C-MYC* es troben en totes les variants de LB i els seus efectes són determinants en el comportament biològic de l'entitat [23]. De tota manera, mutacions addicionals que impliquen el propi *C-MYC* o d'altres gens, podrien ser responsables de la progressió tumoral de la LB o de les seves diferents presentacions clíniques. Algunes d'aquestes alteracions addicionals s'han identificat en alguns casos i poden incloure deleccions o mutacions d'elements reguladors dins del propi gen *C-MYC*, mutacions puntuals de la proteïna C-MYC que modifiquen la seva activitat o eviten la seva degradació i mutacions en altres proteïnes diferents com p53, DAP-quinasa, FLIP, p16^{INK4a} o p15^{INK4b} [25].

Genòmica de la LB

Les alteracions citogenètiques i mol.leculars que caracteritzen la LB es tradueixen també en perfils d'expressió gènica característics. Dos estudis publicats simultàniament pes grups independents [26,27] van estudiar els perfils d'expressió gènica en mostres cel.lulars o histològiques de LB i les van comparar amb el d'altres neoplàsies limfoides similars, particularment el limfoma difús de cèl.lula gran B. La caracterització d'aquests perfils d'expressió també va ajudar a redefinir l'entitat prèviament coneguda com a limfoma "Burkitt-like" [8].

La signatura mol.lecular característica de limfoma de Burkitt (mBL) incloïa l'expressió diferencial (en menor intensitat que altres limfomes de cèl.lula B madura amb origen al centre germinal) de 58 gens, alguns implicats en dianes de la via del factor nuclear κ B (en concret *BCL2A1*, *FLIP*, *CD44*, *NFKBIA*, *BCL3* i *STAT3*), tots ells distintius de cèl.lules B de limfomes de centre germinal. La signatura mBL incloïa casos que s'haguéssin classificat com a limfomes difusos de cèl.lula gran B seguint els criteris diagnòstics de la OMS vigents en aquell moment, alhora que identificava casos amb morfologia característica de limfoma de Burkitt però que no presentaven una signatura mBL. A rel d'aquestes dades, l'entitat provisional "limfoma Burkitt-like" de la classificació de neoplàsies limfoides de la OMS es va suprimir i es van redefinir els criteris per considerar un cas com a de característiques intermitges entre limfoma difús de cèl.lula gran B i LB [10,28].

Des del punt de vista genòmic global es van poder definir tres entitats [29-31]. La primera d'elles coneguda des de llavors com a “*MYC-simple*” inclouïa casos amb cèl.lules amb una fusió *IG-MYC* característica sense cap alteració cromosòmica addicional o amb alguna alteració addicional secundària però en els quals la traslocació *IG-MYC* es podia considerar l'event oncogènic primari (en prop de dos terços de casos s'associaven també a totes les característiques clíniques, histològiques i citogenètiques característiques de LB però s'hi inclouïa també un nombre menor de casos classificables morfològicament com a limfoma difús de cèl.lula gran B, que funcionalment eren idèntics als anteriors).

Una segona entitat va ser anomenada “*MYC-complex*” inclouïa casos on l'alteració de *C-MYC* s'associava amb un nombre d'alteracions més elevat, les característiques del perfil genòmic d'aquests casos eren intermedies amb les del limfoma de cèl.lula gran B i habitualment el pronòstic era molt dolent [32-34]. En aquest grup s'especulà amb l'existència d'una altra aberració genètica primària a la que s'associaria després una traslocació de *MYC* que faria derivar progressivament l'expressió gènica cap a quelcom molt proper a la mBL [30]. Entre aquests, els més característics serien els limfomes “double-hit”, caracteritzats per una segona traslocació addicional a la t(8;14), t(8;22), o t(2;8). En els limfomes “double-hit”, el trencament 8q24/*MYC* es consideraria secundari i afegit a una alteració primària característica d'un altra tipus de limfoma, la majoria 18q21/*BCL2* [35], conformant un cariotip t(8;14)+t(14;18) o alteracions més complexes com la t(8;14;18). La transformació de limfomes foliculars en variants agressives i de característiques similars a la LB s'explicaria per aquest mecanisme [29]. Caldria sospitar un limfoma “double-hit” en els inhabituals casos de LB aparentment típic i amb positivitat per a *BCL2*. Casos més inhabituals de “double-hit” serien alteracions 8q24/*MYC* en combinació amb trencaments 11q13/*CCND1* o 3q27/*BCL6* [36]. S'han descrit casos aïllats de combinacions encara més complexes, com els limfomes “triple-hit” [37,38]. En tots els casos ens referim a entitats de comportament agressiu, mala resposta al tractament estàndard i que en la darrera classificació de la OMS, caldria agrupar com a limfomes inclassificables de característiques intermitges entre LB i limfoma difús de cèl.lula gran B.

Finalment, els estudis de perfil genòmic, van permetre confirmar que una proporció de limfomes difusos de cèl.lula gran B (5-10%) tindrien mutacions afectant *MYC* però sense donar lloc a una LB clàssica ni des del punt de vista morfològic ni biològic [31].

Figura 1. Leucèmia de Burkitt amb expressió a sang perifèrica. Blastes característics amb vacuòles citoplasmàtiques i basofília intensa. Tinció May-Grünwald-Giemsa. Objectiu Zeiss x100 augments.

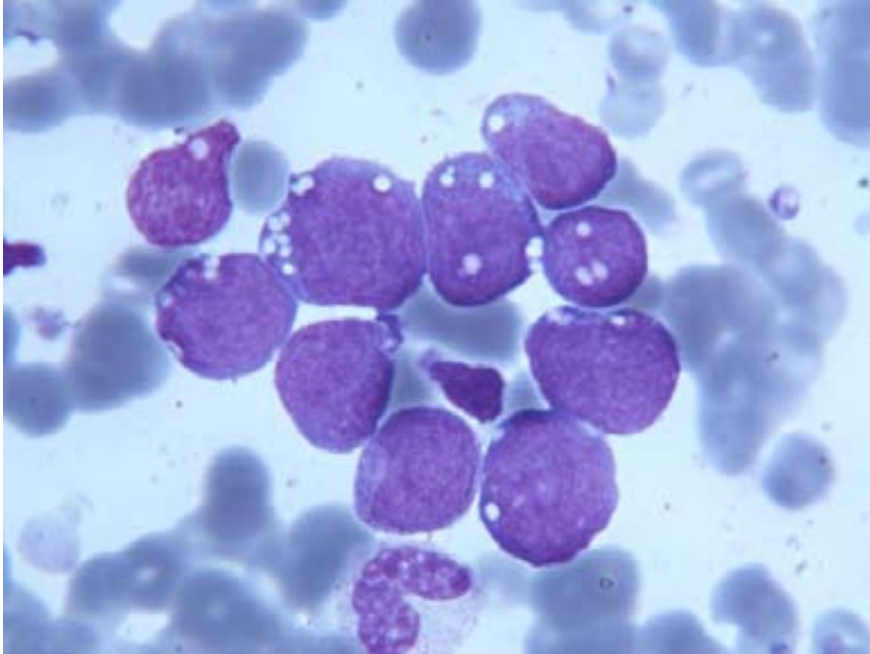


Figura 2. Histopatologia ganglionar de la leucèmia/limfoma de Burkitt. Imatge en cel estelat provocada per la combinació d'una infiltració difusa i cohesiva amb la presència d'abundants macròfags. Tinció Hematoxilina-eosina. Objectiu Zeiss x20 augments.

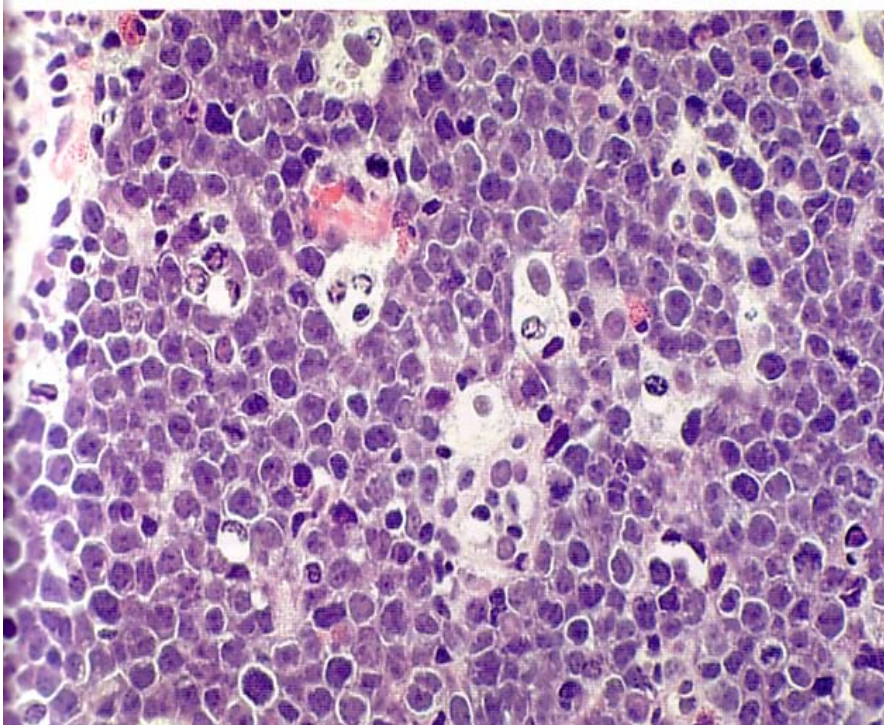


Figura 3. Immunofenotip (CD10) i expressió de Ki67 a la leucèmia/limfoma de Burkitt. Positivitat intensa per als dos marcadors.

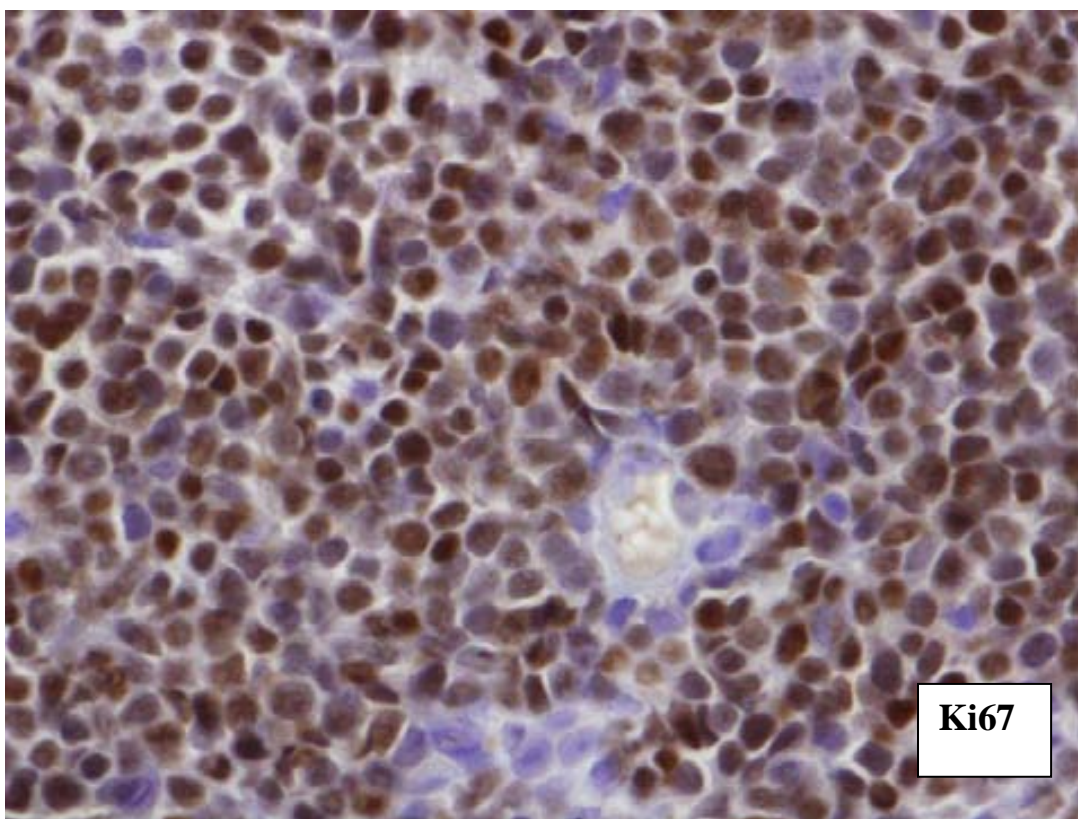
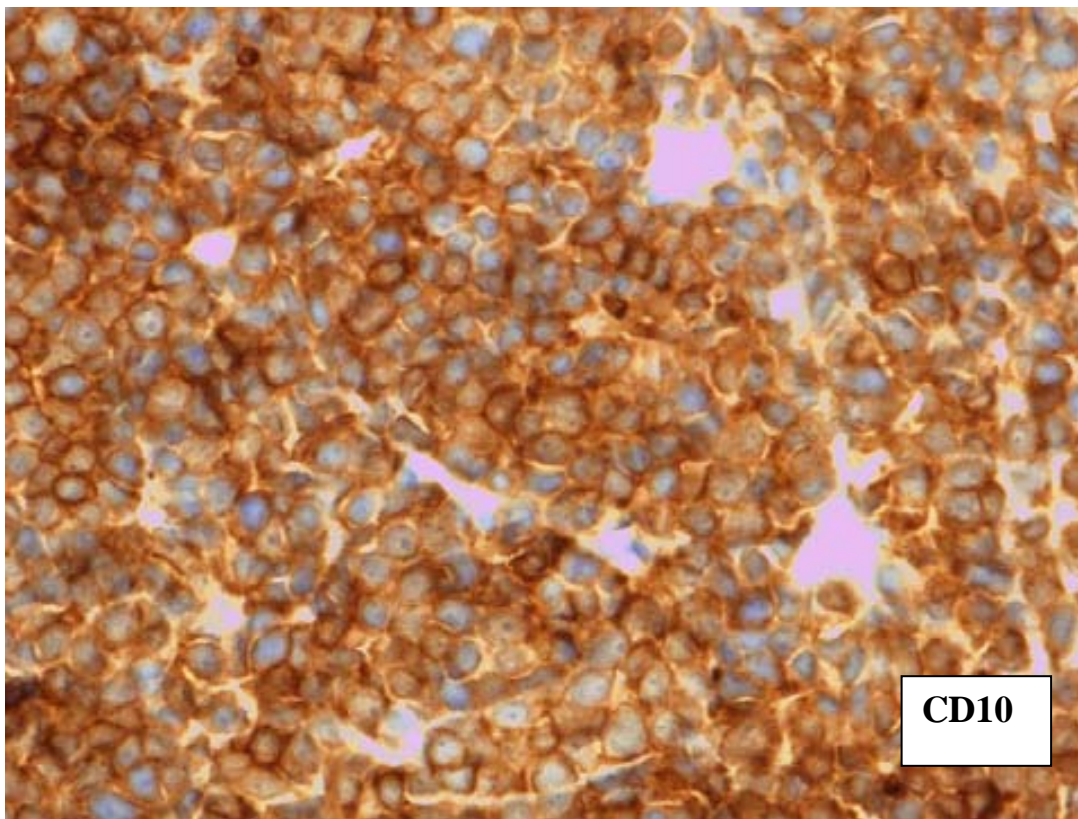


Figura 4. Traslocació de *C-MYC* observada per hibridació *in situ* fluorescent (FISH).

IgH marcat amb fluorescència verda, MYC amb fluorescència vermella, en blau CEP8, gen control. La juxtaposició de dos senyals verds i vermells identifica la juxtaposició IGH/MYC característica de la t(8;14)(q24;q32).

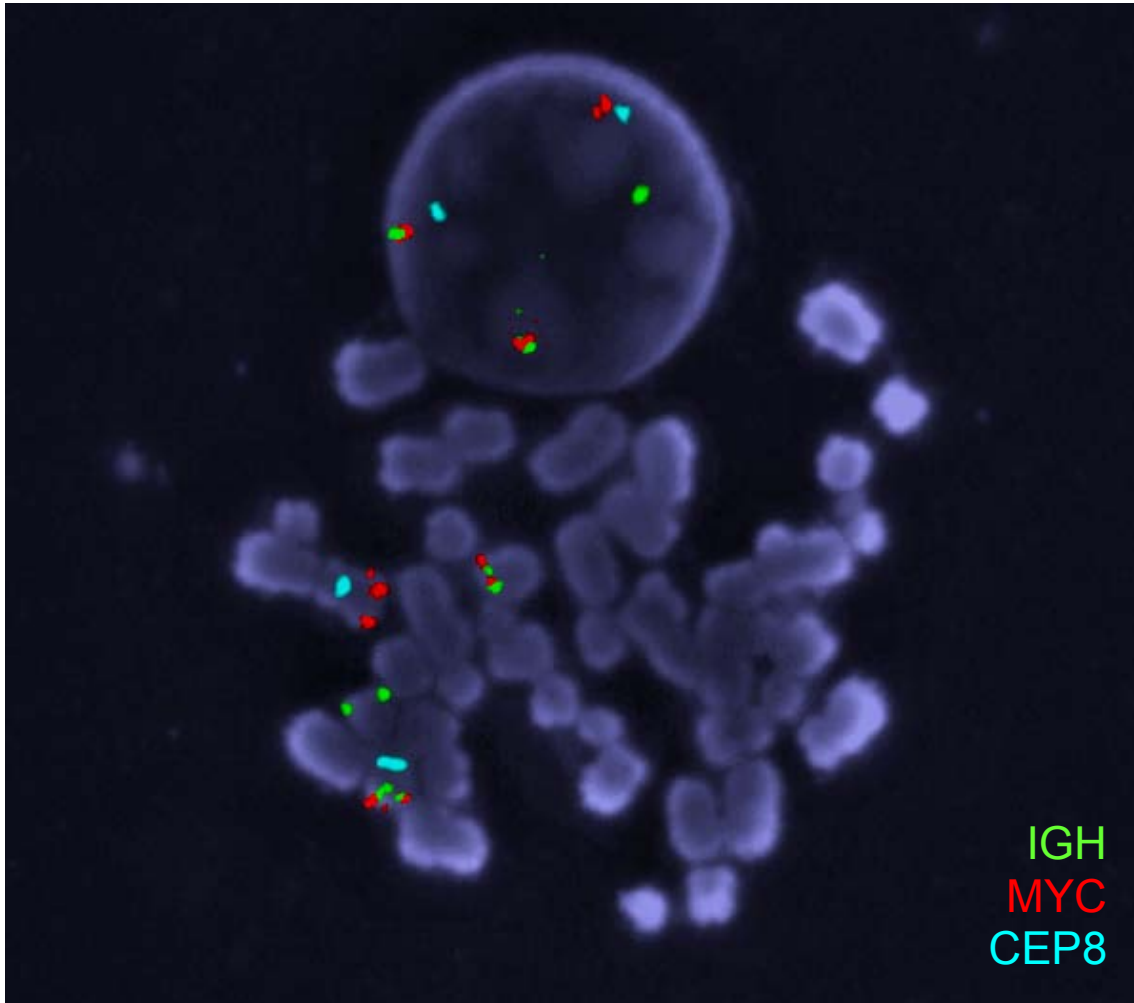


Figura 5. Traslocacions característiques de la leucèmia/limfoma de Burkitt. Relació entre el gen *c-myc* i els gens de les cadenes d'immunoglobulines i els seus promotors als cromosomes 14, 2 i 22. Cal observar que la relació entre el gen híbrid i els seus promotors no és igual per a totes les alteracions.

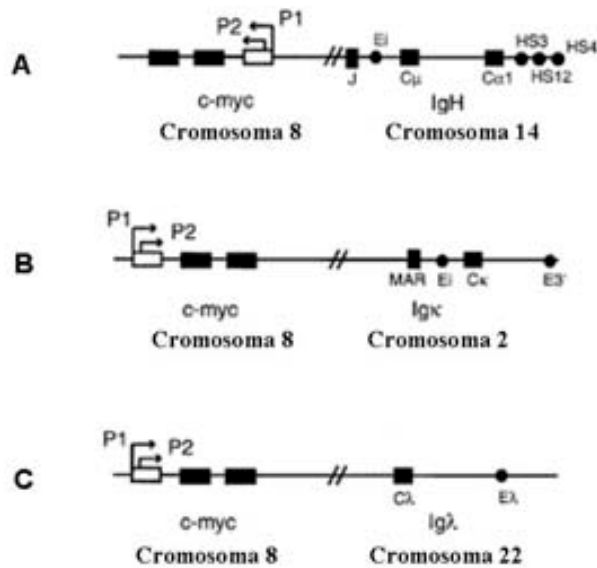
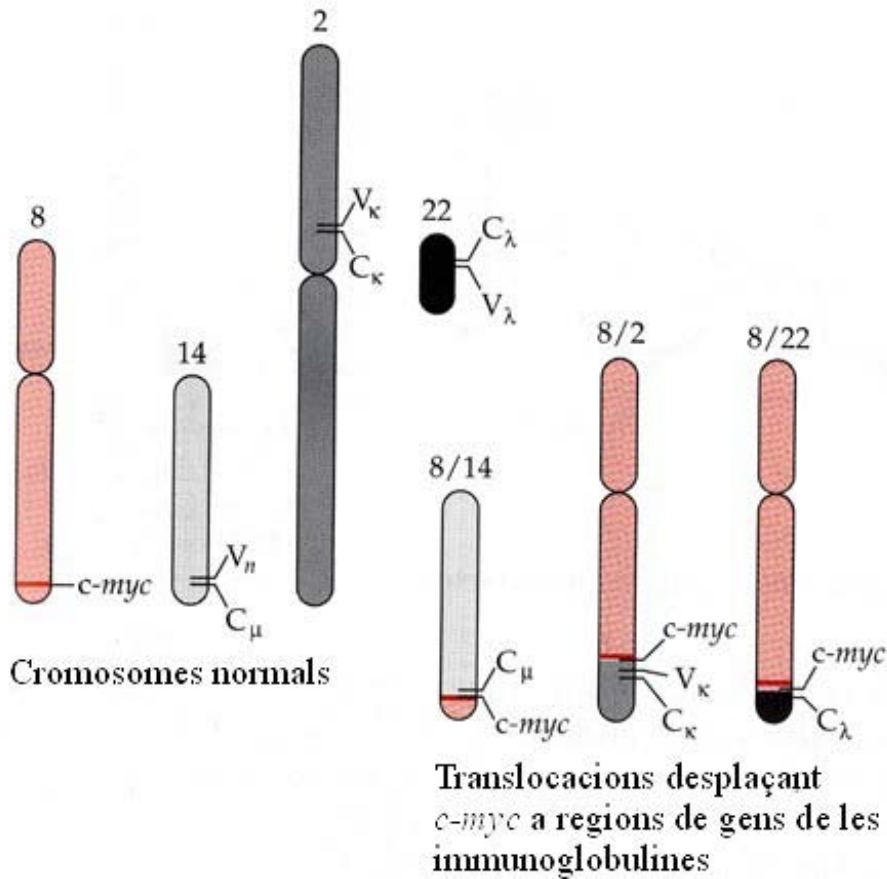
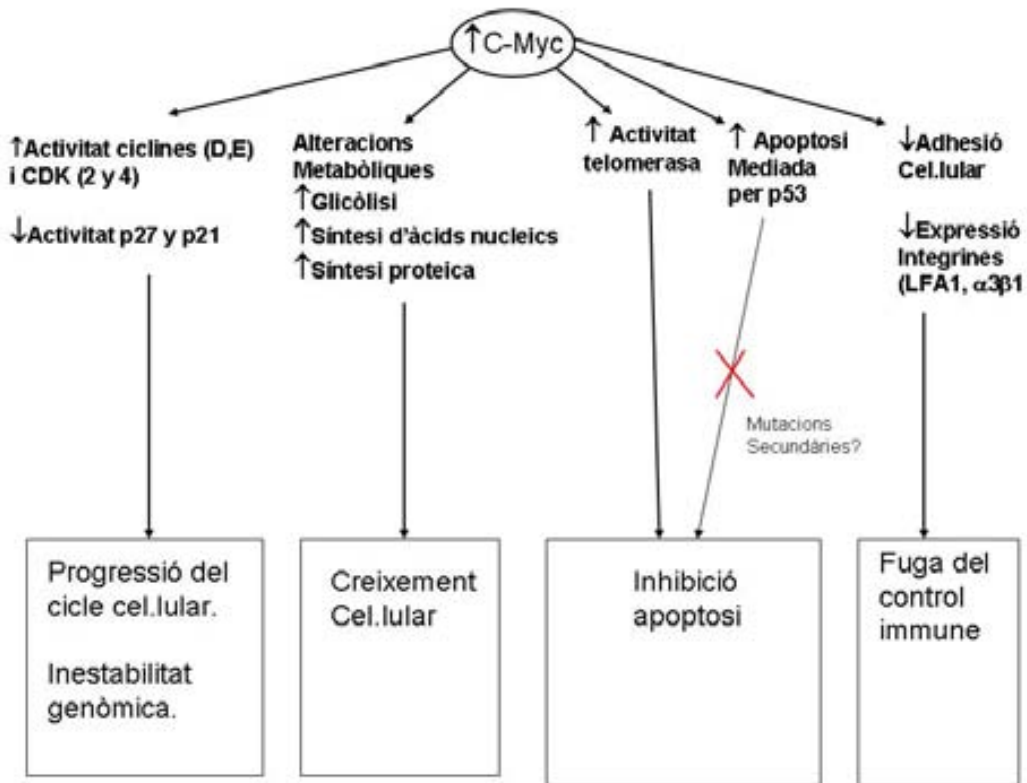


Figura 6. Conseqüències mol.leculars de la traslocació que afecta a *C-MYC*.



Diagnòstic diferencial i “zones d’ombra” diagnòstica.

Quan es pot caracteritzar la cèl.lula neoplàstica correctament el diagnòstic diferencial amb altres leucèmies limfoblàstiques agudes de línia B més inmadures, que es caracteritzen per la positivitat en l’expressió de TdT citoplasmàtica i absència d’expressió d’immunoglobulines en superfície, és senzill. La distinció amb altres tipus de limfoma (particularment el limfoma difús de cèl.lula gran B i el del mantell de morfologia blàstica) tampoc sol ser complicada.

De tota manera, la forma limfomatosa de la malaltia presenta “zones d’ombra” o zones de superposició diagnòstica amb determinats tipus de limfoma difús de cèl.lula gran B. L’expressió conjunta de Bcl-6 i CD10 suggereix l’origen centregerminal del clon neoplàstic però aquesta característica pot observar-se en les dues entitats citades. La morfologia característica en “cel estelat”, és producte de la presència de macròfags fagocitant cèl.lules tumorals apoptòtiques i tampoc és específica, doncs pot veure’s en qualsevol limfoma amb una tasa replicativa prou elevada. Per aquest motiu, la classificació REAL (Revised European-American Lymphoma) va incloure com a entitat provisional l’anomenat limfoma “Burkitt-like” per definir limfomes de característiques intermèdies entre el limfoma de Burkitt i el difús de cèl.lula gran B [5]. En la seva acepció original, es definia el limfoma Burkitt-like com a més pleomòrfic en quant a formes i mides nuclears i va acabar describint un grup heterogeni de casos de limfoma agressiu sense morfologia completament característica de LB però comportament clínic similar. Tanmateix, la distinció morfològica entre ambdúes entitats és força imprecisa, el grau de concordància entre patòlegs a l’empresar els criteris REAL va estar tan sols del 53% [6,7]. La primera edició de la classificació de la OMS optà per considerar provisionalment el limfoma “Burkitt-like” como una subcategoria del LB clàssic en atenció al seu comportament clínic similar i al seu pronòstic equivalent [8,9] però a fi d’evitar la inclusió sota el diagnòstic de “limfoma Burkitt-like” de grups massa heterogenis d’entitats, exigia al menys la demostració d’un índex replicatiu elevat (tinció amb Ki67 superior al 95%) i la presència de reordenament *C-MYC* si es disposava d’un estudi citogenètic o mol.lecular [9]. Les troballes genòmiques descrites a l’apartat previ, clarificaven en part aquesta zona d’ombra diagnòstica però per altra banda hi afegien complexitat.

La revisió de la classificació de la OMS del 2008 va tornar a incidir en aquest subgrup complex de limfomes creant una nova categoria provisional, els limfomes de cèl.lules B inclassificables amb característiques intermedies entre el limfoma difús de cèl.lula gran i la leucèmia/limfoma de Burkitt [10]. Aquests es troben bàsicament en pacients adults, inclourien casos on la cèl.lula patològica tindria fenotip de cèl.lula B del centre germinal (CD20+, BCL6+, CD10+, BCL2-) però sense morfologia típica de LB però també casos amb translocacions afectant *MYC* i *BCL2* simultàniament i sense perfil d'expressió gènica típica (mBL). Les característiques diferencials entre totes aquestes entitats límit es troben resumides a la Taula 1. La variant "BL atípica" de la classificació del 2001 quedaria eliminada, ja que els casos amb fenotip i genotip típic (els anomenats "MYC-simple" des del punt de vista genòmic o en general els casos amb una traslocació *MYC/IG* típica sense altres alteracions citogenètiques importants associades) es classificarien com a LB fins i tot si la citologia o la histologia no fossin absolutament típiques [25].

Per altra banda, els casos de limfoma difús de cèl.lula gran B sense morfologia de LB amb una fracció de creixement elevada, no s'haurien d'inclure tampoc en la categoria intermitja, fins i tot en aquell petit nombre de casos que presenten una traslocació de *MYC* [25]. De tota manera s'ha postulat que serien limfomes que podrien beneficiar-se d'un tractament més intensiu, similar al que es fa servir en la LB, donat que solen ser de mal pronòstic quan es tracten de forma menys agressiva [34].

En definitiva, els estudis citogenètics i mol.leculars, s'han convertit en eines imprescindibles per al diagnòstic correcte de la LB, fins i tot en aquells casos amb aparença morfològica característica.

Taula 1. Diagnòstic diferencial entre leucèmia/limfoma de Burkitt, limfoma difús de cèl.lula gran B i limfoma de característiques intermitges segons la classificació de la OMS 2008.

	Leucèmia/limfoma de Burkitt (LB)	Inclassificable de característiques intermitges	Limfoma difús de cèl.lula gran B (LDCGB)
Citologia	Citoplasma basofílic intens. Vacuoles lipídiques. Nucli rodó de mida intermitja. Múltiples nuclèols paracentrals.	Morfologia característica amb <i>c-MYC</i> negatiu o <i>c-MYC</i> “complex”	Morfologia no característica independentment de detecció de reordenament o amplificació de <i>c-MYC</i>
Histologia	Creixement cohesiu Patró en cel estelat		10% de casos de LDCGB
Fenotip	CD20 intens, IgM de superfície sense IgD CD10, BCL6, CD77, CD38 positius Absència de BCL2 (dèbil acceptable). IRF4/MUM1 negatiu o dèbil. TdT negativa.	Fenotip característic amb <i>c-MYC</i> negatiu o <i>c-MYC</i> “complex”.	Sovint BCL2 positiu. Pot incloure casos amb fenotip de BL però cap altre dada característica.

Citogenètica	Translocació implicant <i>IG</i> i <i>MYC</i> Cap (40%) o pocs altres gens implicats, cariotip “simple”.	Reordenament 8q24/ <i>MYC</i> en 40%. Habitualment cariotip complexe. Punt de tall de <i>MYC</i> sovint associat a gens no- <i>IG</i> . Pot incloure casos de morfologia típica	Amplificació de <i>MYC</i> sense traslocació Reordenament 8q24/ <i>MYC</i> en 5–15%. No considerar BL si morfologia o histologia no són típiques.
Biologia molecular	Perfil d’expressió característic (mLB)	Limfomes “Double-hit” Limfomes “Triple-hit”	Perfil d’expressió diferent de mBL

Observacions:

Un patró citològic o histològic “atípic” no descarta LB si la resta de dades (fenotip i citogenètica) són característiques.

Un patró citològic o histològic igual o similar a LB no identifica el cas com a LB si no hi ha dades genètiques característiques.

Abreviatures:

TdT: deoxinucleotidil transferasa terminal. mBL: perfil mol.lecular de leucèmia/limfoma de Burkitt.

Estudi d'extensió de la LB

L'estudi d'extensió d'una LB ha d'incloure necessàriament una prova d'imatge que permeti detectar i mesurar les masses ganglionars i extraganglionars (habitualment una tomografia computaritzada -TC-), l'estudi citològic del líquid cefalorraquidi (LCR) i l'estudi citològic o histològic del moll de l'os. Quan la clínica orienta cap a localitzacions tumorals atípiques poden recomanar-se altres exploracions, particularment la ressonància magnètica (RM) per a masses de parts toves o per a masses a base de crani, zona orofaríngea o de l'òrbita ocular. La tomografia d'emissió de positrons (PET) pot ser també una gran eina diagnòstica en la detecció més precisa de malaltia oculta o en la definició correcta de localitzacions múltiples [39]. Tot i això s'ha d'interpretar amb precaució com a eina de seguiment, ja que s'han descrit lesions necròtiques intensament positives a conseqüència de la intensa inflamació perinecròtica en lesions probablement inactives després del tractament [40].

En les formes no leucèmiques, l'estadificació d'Ann Arbor és la més utilitzada en adults (Taula 2). Tanmateix, la gran importància de l'afectació extraganglionar en la LB ha fet que diversos grups, particularment pediàtrics, hagin preferit sistemes alternatius que descriguin més adequadament aquesta imfiltració extraganglionar (St Jude/Murphy) (Taula 2). De tota manera, el més important des del punt de vista pronòstic i terapèutic és segregar les formes localitzades (estadis I i II d'Ann-Arbor) de les formes extenses (estadis III-IV o estadis II amb masses ganglionars voluminoses o afectació extraganglionar extensa i no ressecable). Per convenció, es sol parlar de leucèmia de Burkitt quan la imfiltració medul·lar és superior al 25%. Aquesta diferenciació no ha d'estalviar identificar i caracteritzar correctament les masses mitjançant proves d'imatge i tampoc té implicacions terapèutiques, tot i que sí que té rellevància pronòstica en alguns estudis, on s'ha observat un pronòstic pitjor quan la malaltia es presenta en forma leucèmica.

Taula 2. Classificació per estadis de la leucèmia/limfoma de Burkitt.

Estadi d'Ann-Arbor

<i>Estadi I</i>	Localitzat a una única regió ganglionar.
<i>Estadi II</i>	Localitzat en dues o més regions, totes a la mateixa banda del diafragma.
<i>Estadi III</i>	Afectació ganglionar implicant àrees a les dues bandes del diafragma, incloent extensió a un òrgan en alguna d'aquestes zones o la melsa.
<i>Estadi IV</i>	Afectació difusa o disseminada d'un o més òrgans no limfàtics, incloent qualsevol mena d'infiltració de fetge, moll d'os o infiltració pulmonar nodular.

Modificadors. Les lletres següents es poden afegir com a descriptors addicionals:

- *A/B*: absència o presència de símptomes constitucionals (símptomes B).
 - *E*: malaltia "extraganglionar" (afectant teixits no limfoides) o extensió dels ganglis patològics a teixits no limfoides adjacents.
 - *X*: malaltia voluminosa ("bulky disease") si la massa tumoral de mida superior té un diàmetre superior a 10 cm o produeix un eixamplament del mediastí superior a 1/3 de l'amplada de la caixa toràcica en una radiografia simple de tòrax.
 - *S*: la melsa està afectada.
-
-

Estadificació de St Jude/ Murphy

- I A Tumor únic (extraganglionar) o adenopaties en una àrea anatòmica única excloent mediastí i abdomen.
- II A Tumor extraganglionar únic amb afectació ganglionar regional.
Dues tumoracions extraganglionars a la mateixa banda del diafragma amb o sense afectació ganglionar regional.
Tumor gastrointestinal amb o sense afectació exclusiva d' adenopaties mesentèriques.
Dues o més àrees ganglionars a la mateixa banda del diafragma.
- IIR Massa abdominal completament ressecada.
- III Dues masses extraganglionars aïllades, una a cada banda del diafragma.
Tumors intratoràccics primaris (mediastínic, pleural o tímic).
Tumors paraespinals o epidurals, independentment d'altres localitzacions.
Afectació intraabdominal extensa.
Dues o més àrees ganglionars a una i altra banda del diafragma.
- IIIA Malaltia intra-abdominal localitzada però no ressecable.
- IIIB Malaltia abdominal multiorgànica.
- IV Qualsevol dels anteriors amb afectació del sistema nerviós central o el moll d'os (afectació del moll de l'os superior al 25% defineix leucèmia limfoblàstica aguda B madura o L3).
-
-

Tractament de la LB de nou diagnòstic

Els tractaments emprats per la leucèmia limfoblàstica aguda (LLA) i per als limfomes agressius ofereixen resultats molt pobres quan es fan servir en la LB [34,41-42]. El tractament de la LLA es fonamenta en múltiples cicles d'inducció i consolidació amb rotació de fàrmacs incloent els considerats essencials: glucocorticoids, vincristina, antraciclina i asparaginasa i amb la prolongació dels cicles amb un tractament de manteniment de fins a dos anys, que s'ha demostrat efectiu en el control de la malaltia residual oculta. El tractament dels limfomes agressius s'ha basat en cicles repetits d'antraciclina i ciclofosfamida a dosis intermitges (p.ex.: CHOP). El temps de duplicació cel·lular a la LB és d'aproximadament 25 hores. Això afavoreix la re-entrada ràpida en cicle de les cèl·lules malignes encara viables després d'un cicle de tractament i per tant el desenvolupament de resistències, el que explica els nefastos resultats de l'aplicació de tractaments citostàtics no específics [41, 42]. Una premisa essencial en la LB és assegurar concentracions plasmàtiques elevades i estables de fàrmacs efectius durant al menys 48 hores a fi i efecte d'exposar a totes les cèl·lules en replicació a l'agent citotòxic.

Les primeres estratègies terapèutiques orientades específicament a la particular biologia de la LB van estar dissenyades i desenvolupades en grups pediàtrics i es fonamentaven en blocs curts de tractament molt intensiu amb infusions prolongades i a dosis altes de fàrmacs d'eficàcia demostrada en la LB [43-46]. Aquests incloïen ciclofosfamida a dosis fraccionades, metotrexat en infusió contínua i antraciclina, així com una profilaxi agressiva de l'afectació del SNC. Es feia èmfasi en evitar els endarreriments terapèutics, el que obligava a fer un seguiment i tractament molt actius de la toxicitat farmacològica associada i, amb tot, la durada global del tractament era menor que en la resta de leucèmies agudes i limfomes. El preu tòxic es va veure amplement compensat per una baixa tasa de recidives i la supervivència lliure de malaltia (SLM) es va incrementar fins al 75%-89% en nens amb la forma leucèmica de la malaltia o amb limfoma en estadi avançat [45-46]. Els protocols van ser ràpidament adaptats a la població adulta, on la LB era considerada clàssicament com de molt mal pronòstic, i els resultats van estar clarament positius [47-53], tot i que heterogenis, a causa principalment de les

diferències en les característiques de la població estudiada entre diferents grups (particularment en l'edat i en la inclusió de pacients amb patologia associada, especialment aquells amb infeccions per virus hepatotrops o pel VIH). Globalment, s'han comunicat tases de remissió completa (RC) que oscil·len entre el 65% i el 95%, i SLM a l'any que van del 47% al 86% [47-53]. Les característiques d'alguns dels principals protocols cooperatius es troben resumits en la taula 3 [47,48,50,51,53]. Tots ells comparteixen una sèrie d'elements clau en que basen la seva eficàcia. Es caracteritzen per l'ús de dosis altes de ciclofosfamida, metotrexat i citarabina que s'administren durant 6 a 8 cicles de durada curta (5 a 7 dies) amb el mínim repòs terapèutic entre cicles.

En la LB, el risc d'aparició de síndrome de lisi tumoral és força elevat a l'inici del tractament d'inducció. Per aquest motiu, molts grups [47,48,51,52] incorporen un tractament citoreductor inicial d'intensitat intermitja (prefase) amb la intenció de reduir massa tumoral de forma controlada abans de l'inici del tractament intensiu. Els fàrmacs més emprats durant la prefase són la ciclofosfamida i la prednisona. Amb aquesta estratègia el risc de síndrome de lisi tumoral és inferior al 5%. Amb tot, són essencials les mesures destinades a previndre la síndrome de lisi tumoral, com hiperhidratació i profilaxi de la nefropatia per urats, entre altres.

La taula 4 compara les dosis dels fàrmacs i la seva densitat en els cicles intensius dels principals grups cooperatius [47,48,50-53]. Aquells protocols amb dosis superiors de metotrexat i citarabina (per exemple el CODOX-M/IVAC amb dosis de 6720 y 2000 mg/m² respectivament) són d'eficàcia discretament superior (tases de RC de fins el 86% i una supervivència global de fins el 73% a 2 anys) però també d'una toxicitat més alta, particularment hematològica, per la qual cosa el possible benefici es limita als pacients més joves [50].

Profilaxi de la afectació del SNC a la LB

La profilaxi agressiva de l'afectació neuromeningea és una part essencial del tractament de la LB. Es sustenta en la combinació de tres estratègies. La primera és la inclusió en el tractament sistèmic de dosis prou altes de metotrexat i citarabina com per travessar la barrera hematoencefàlica. La segona és l'addició de dosis repetides de tractament

intratecal (amb glucocorticoids, metotrexat, citarabina o sovint una combinació dels tres). La combinació d'aquestes dues armes terapèutiques ha portat a taxes relativament baixes de recidiva al SNC [54]. La tercera estratègia que s'ha fet servir és la irradiació holocraneal o crànio-espinal, però aquesta s'ha eliminat dels protocols de la majoria de grups, al menys com a tractament sistemàtic. Un estudi del Cancer and Acute Leukemia Group B (CALGB) [51] va demostrar un risc inacceptable de neurotoxicitat no reversible (mielitis transversa, neuropatia perifèrica i demència) associada a la combinació d'altres dosis de metotrexat i irradiació, sense un benefici evident sobre la combinació de tractament intratecal i sistèmic. Per altra banda, en el protocol del grup PETHEMA (Programa Español de Tratamiento en Hematología) [52], en el qual no es va fer servir la radioteràpia holocraneal, la toxicitat neurològica registrada va estar poc important. Amb tot, la irradiació holocranial segueix estant defensada per alguns grups com a profilaxi en pacients de risc alt de recaiguda neuromeningia i en pacients amb infiltració inicial del SNC [55]. Per altra banda, la seva utilitat en cas de recidiva al SNC no està qüestionada.

Taula 3. Pautes de tractament de la leucèmia/limfoma de Burkitt dels principals grups cooperatius.

Grup cooperatiu	Prefase	Composició dels cicles	Nombre de cicles	Profilaxi SNC*
LMB (84, 86 i 89)	Cy-Vcr-Pdn	I1: Cy-Dox-Vcr-Mtx-Pdn I2: Cy-Dox-Vcr-Mtx-Pdn C: VP16-Mtx-AraC M: Cy-Dox-Vcr-Mtx-Pdn	8 I1-I2- Cx2-Mx4	Mtx-AraC-Hc
GMALL (B-NHL86)	Cy-Pdn	A: Ifo-VM26-Vcr-AraC-Mtx-Dex B: Cy-Dox-Vcr-Mtx-Dex	6 Alterns x 3	Mtx-AraC-Dex
CODOX/M -IVAC	No	C/M: Cy-Dox-Vcr-Mtx I: Ifo-VP16-AraC	8 Alterns x 4	Mtx-AraC
Hyper-CVAD	No	C1: Cy-Dox-Vcr-Dex C2: Mtx-AraC	8 Alterns x 4	Mtx-AraC
CALGB 9251	Cy-Pdn	C1: Ifo-VP16-Vcr-AraC-Mtx-Dex C2: Cy-Dox-Vcr-Mtx- Dex	6 Alterns x 3	Mtx-AraC-Hc + Rdt

* Tractament intratecal.

Abreviatures: AraC: citarabina; Cy: ciclofosfamida; Dox: doxorubicina; Hc: hidrocortisona; Ifo: ifosfamida; Mtx: metotrexat; Pdn: prednisona; Vcr: vincristina; VP16: etopòsid; VM26: tenipòsid;

Toxicitat relacionada amb el tractament de la LB

La mielodepressió (neutropènia de grau 4 en el 80% a 100% dels cicles) i les infeccions (greus en el 20% a 55% de pacients) constitueixen les toxicitats més rellevants en el tractament de la LB i també són la principal causa de mort (per davant de la recidiva i la resistència al tractament) i d'endarreriment entre cicles, junt amb la mucositis [52,56]. La utilitat de la profilaxi amb antibacterians, antifúngics o antivírics és dubtosa per la manca d'estudis específics que n'analitzin el benefici. El mateix passa amb l'ús de factors de creixement hemopoètic. Tot i que en alguns pacients, particularment en els d'edat avançada, és difícil mantenir la intensitat de dosi desitjada sense l'ús de factors estimulants de la granulopoesi, cap estudi ha abordat el benefici clínic dels factors estimulants, tant en quant a la seva capacitat per a mantenir el ritme de cicles com per a la transcendència clínica dels endarreriments de dosi evitats. La toxicitat hepàtica, neurològica (particularment cerebel·letosa) i la mucositis són altres efectes indesitjables freqüents del tractament de la LB. L'ús generalitzat del tractament de prefase, la hiperhidratació intensiva durant aquest període i possiblement també l'ús de rasburicasa [57], han reduït molt el risc de mort precoç deguda a la síndrome de lisi tumoral aguda.

Tractament del LB localitzat

Al moment del diagnòstic, la majoria d'adults presenten un limfoma en estadi avançat o una leucèmia. Tanmateix, el pronòstic dels pacients que debuten amb un limfoma en estadis I o II d'Ann Arbor, i particularment el dels pacients amb malaltia totalment ressecada al moment del diagnòstic, és molt favorable. La proporció de RC en aquest subgrup és propera al 100% i la SLM a 2 i 5 anys podria arribar fins al 83% i fins i tot al 100% [49,50,53]. En conseqüència, diversos grups [50,53] han provat de reduir el nombre de cicles en aquests pacients a fi i efecte de reduir la toxicitat. Els protocols PETHEMA i GMALL actualment actius estan avaluant els resultats de l'administració de tan sols 4 cicles en comptes de 6 o 8 en aquesta situació.

Tractament de la LB associada a la infecció pel VIH

Els pacients infectats pel VIH van tardar a incorporar-se als protocols específics de LB. Tot i que ja es coneixia l'escassa eficàcia dels tractaments menys intensius, durant els primers anys de l'epidèmia pel VIH, es considerava que els pacients amb sida difícilment podrien tolerar tractaments d'alta intensitat i potència immunodepressora. Els pacients es tractaven amb els mateixos protocols que en la resta de limfomes agressius, sovint a dosis reduïdes, el que explicava la molt baixa taxa de supervivència (inferior al 20%). L'aparició de tractaments anti-retrovirals i particularment l'aparició de combinacions d'elevada eficàcia (TARGA) han augmentat no tan sols les expectatives de vida d'aquests pacients, sino també el seu estat general i qualitat de vida. D'aquesta manera, alguns dels protocols específics descrits s'han pogut aplicar amb èxit a pacients infectats pel VIH [58-60]. S'han descrit tases de RC entre el 71%-92% i SLM a 2 anys del 48%-60% en pacients infectats pel VIH, clarament superiors als obtinguts amb tractaments menys intensius [61]. El pronòstic és millor per als pacients en resposta al TARGA [59].

Aspectes no solventats en el tractament de primera línia de la LB

La baixa freqüència de la malaltia ha impedit la realització d'estudis comparatius controlats en la LB. Els estudis dels grans grups cooperatius han evolucionat en paral·lel i consisteixen en sèries relativament reduïdes de pacients. Més a més, aquestes cohorts de pacients són heterogènies en quant a les seves característiques basals, la qual cosa no permèt tampoc comparar-les de forma històrica. Això ha deixat sense resposta encara aspectes importants del tractament citostàtic de la LB de l'adult.

Respecte al tractament alquilant no s'ha definit la necessitat de fraccionar la dosi de ciclofosfamida ni l'eventual benefici de l'alternància entre ciclofosfamida i ifosfamida que fan servir diversos grups (taula 4). Tot i que en teoria el fraccionament de la ciclofosfamida és el que assegura l'exposició de totes les cèl·lules en divisió a l'efecte tòxic dels seus metabòlits, l'administració cada 12 o cada 24 hores sembla oferir resultats igualment bons. Respecte al metotrexat i la citarabina, el punt clau resideix en acotar el rang de dosis que optimitza la relació entre eficàcia i toxicitat, particularment en pacients d'edat avançada [56]. Dosis de fins a 8000 mg/m² de metotrexat i 3000 mg/m² de citarabina [40,43], no semblen tenir una eficàcia massa superior a dosis de

1000-3000 mg/m² i de 100-150 mg/m², respectivament [48,52]. El tractament de suport, incloent factors de creixement granulopoètic, no és una garantia per poder mantenir la intensitat de dosi quan es fan servir dosis superiors de citostàtics. El trasplantament autogènic de progenitors hematopoètics en primera RC no sembla un tractament adequat de consolidació en base als resultats dels estudis recents [62,63]. La mortalitat relacionada amb el procediment és similar o superior a la del tractament citostàtic específic, sense que s'hagi demostrat un benefici en la SG o SLE.

Taula 4. Dosis per cicle i acumulades de fàrmacs en els esquemes terapèutics dels principals grups cooperatius.

Protocol	LMB	GMALL	CODOX/M-IVAC	HyperCVAD	CALGB	PETHEMA
Alquilant						
Ciclofosfamida						
Dosi/cicle	3 g/m ²	1 g/m ²	1 g/m ²	1'8 g/m ²	1 g/m ²	1 g/m ²
Fraccions	3	5	5	6	5	5
Intèrval	c/24 hores	c/24 hores	c/24 hores	c/12 hores	c/24 hores	c/24 hores
Ifosfamida						
	No	5x0'8 g/m ²	5x1'5 g/m ²	No	5x0'8 g/m ²	5x0'8 g/m ²
Metotrexat						
Dosi/cicle	3-8 g/m ²	1'5 g/m ²	7 g/m ²	1 g/m ²	1'5 g/m ²	3 g/m ²
Infusió	3 hores	24 hores	24 hores	24 hores	24 hores	24 hores
Cicles	8	6	4 (alterns)	4 (alterns)	6	6
Citarabina						
Dosi/cicle	0'5-12 g/m ²	0'6 g/m ²	8 g/m ²	12 g/m ²	0'3 g/m ²	0'6 g/m ²
Fraccions	4	4	4	4	infusió cont.	4
Intèrval	c/24 hores	c/12 hores	c/12 hores	c/12 hores	en 48 hores	c/12 hores
Cicles	2 (consolid.)	3 (alterns)	4 (alterns)	3 (alterns)	3 (alterns)	3 (alterns)
Antraciclina						
Doxorubicina						
Dosi/dia	60 mg/m ²	25 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	25 mg/m ²	25 mg/m ²
Dies/cicle	1 en 6	2 en 3	1 en 4	1 en 4	2 en 3	2 en 3
Acumulada	360 mg/m ²	150 mg/m ²	160 mg/m ²	200 mg/m ²	150 mg/m ²	150 mg/m ²

LMB: B-cell non-Hodgkin's lymphoma and B-ALL protocols de la Societe Française d'Oncologie Pédiatrique.

GMALL: German Multicenter Study Group for the treatment of adult ALL.

CODOX/M-IVAC: cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, high-dose cytarabine.

HyperCVAD: Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone.

CALGB: Cancer and Leukemia Grup B.

PETHEMA: Programa Español de Tratamiento en Hematología.

Factors pronòstics i tractament de segona línia en la LB

Hi ha pocs factors pronòstics identificats en un grup cooperatiu que hagin estat validats per altres estudis similars d'altres grups. Això és degut, en bona mesura, al biaix de selecció ocasionat pels diferents criteris d'inclusió de pacients. L'estadi avançat, la forma leucèmica de la malaltia [47,48] i l'edat [50,52] són variables associades a un pitjor pronòstic de manera consistent. Altres variables com l'estat general, l'afectació del SNC, la anèmia o la LDH elevada [47, 53] tenen una associació més feble o més irregular amb el pronòstic. Totes les variables identificades com a pronòstiques tenen relació amb l'estat general del pacient o amb l'extensió de la malaltia, mentre que no s'han identificat marcadors biològics associats a resistència, risc de recidiva o agressivitat clínica de la malaltia. No és d'estranyar, per tant, que factors pronòstics com l'afectació de medul·la òssia o del SNC hagin perdut rellevància a mida que els tractaments administrats han augmentat la seva eficàcia. En pacients respondedors, la RC s'obté entre les 4 i 6 setmanes després de l'inici del tractament. A diferència del que es coneix en altres tipus de LAL, la cinètica de reducció de la malaltia no ha estat analitzada tant en profunditat i se'n desconeix el seu significat [64]. El que sí està força clar és que la manca de resposta comporta un pronòstic ominós. La remissió parcial equival també a un fracàs terapèutic doncs es tracta de pacients que recauen ràpidament en absència de més tractament [48, 50-52]. Les recaigudes es donen habitualment abans de l'any d'acabat el tractament [52], encara que s'han descrit recaigudes tardanes (fins al 5 anys) de forma excepcional. En els protocols GMALL i PETHEMA actuals s'efectua una reavaluació sistemàtica de la malaltia a les 8 setmanes (o 2 cicles) de tractament i s'instaura tractament de rescat per aquells pacients que no han obtingut almenys una remissió parcial.

De tota manera, tot i la seva instauració precoç, els tractaments de rescat tenen una eficàcia molt limitada. En pacients en remissió parcial, progressió o recaiguda s'ha demostrat certa eficàcia de la citarabina, ifosfamida o cisplatí, particularment si aquests no formaven part del tractament inicial. Els recursos terapèutics després d'un dels tractaments aplicats actualment, que inclouen tots o la major part dels fàrmacs efectius són escassos i habitualment aboquen a una tasa elevada de fracassos o remissions de curta durada. En situació d'una RC amb poques probabilitats de mantenir-se, les alternatives

més emprades són els trasplantaments de progenitors hemopoètics (TPH) autogènica o al·logènica. La bibliografia al respecte inclou lògicament sèries molt limitades de pacients. Les probabilitats d'èxit, tant en pacients sotmesos a un TPH autogènica [65] com al·logènica [66] es limiten a pacients amb malaltia quimiosensible. No s'ha pogut demostrar un efecte convincent de l'empèl·t contra la leucèmia en el TPH al·logènica [66].

És important recordar que en una proporció important de pacients amb masses abdominals voluminoses al diagnòstic, no s'arriba a assolir la desaparició radiològica de la lesió i pot ser necessària la pràctica de noves biòpsies, o més recentment, l'ús de la tomografia per emissió de positrons (PET) per saber si es tracta d'una massa limfomatosa o residual, i en aquest cas, evitar la toxicitat associada a un sobretractament. La irradiació de masses residuals és una mesura terapèutica probablement més efectiva i menys tòxica que prolongar els cicles de poliquimioteràpia.

Tractaments experimentals a la LB

Mentre que la mortalitat per toxicitat és força elevada en el tractament de la LB (del 8% al 18% segons les sèries), la proporció de pacients resistents al tractament o que recidiven és relativament baixa (5% a 10% de pacients resistents i 10% a 15% de recidives). Els pacients quimioresistents o que recauen són candidats a entrar en assajos clínics amb nous fàrmacs o enfoc terapèutics alternatius. La cèl·lula de Burkitt expressa intensament CD20 en superfície i la eficàcia de rituximab ha estat demostrada *in vitro* [67]. De tota manera, aquest fàrmac ja s'ha incorporat de forma empírica a la major part de protocols de primera línia dels principals grups cooperatius [68] i per tant no constitueix una bona alternativa de segona línia. L'experiència clínica amb altres anticossos monoclonals (anti-CD20 humanitzat o anti-CD22) és molt limitada.

L'eficàcia d'altres famílies de fàrmacs ha estat probada *in vitro*, incloent inhibidors de la DNA metiltransferasa i de la histona desacetilasa, oligonucleòtids antisentit contra *C-MYC*, inhibidors del proteasoma, inhibidors de les cinases ciclina-dependents o de la DNA metiltransferasa (decitabina o 5-azacitidina). Cap d'aquests fàrmacs ha estat contrastat encara en estudis clínics. Les proteïnes virals relacionades amb el virus

d'Epstein-Bar (VEB) es detecten en tan sols en el 20% a 50% de les LB esporàdiques o associades a immunodeficiència [15]. De tota manera, la inhibició d'EBNA-1 i EBNA-2 sembla capaç d'inhibir el creixement *in vitro* de cèl.lules immortalitzades pel VEB [69], la qual cosa definiria una altra diana terapèutica de gran interès.

Hipòtesi i objectius de l'estudi

La **hipòtesi** dels estudis que es presenten és que la LB associada a infecció pel VIH no ha de tractar-se de forma diferenciada o matisada respecte a la LB d'aparició esporàdica en pacients immunocompetents.

Els **objectius concrets** que els treballs pretenen demostrar són:

- 1.- El tractament intensiu específic de la LB és factible en pacients infectats pel VIH i la infecció per VIH no és un factor de mal pronòstic que obligui a reduir el tractament.
- 2.- La manca de resposta o la no administració de tractament antiretroviral d'alta eficàcia (HAART) confereix pitjor pronòstic als pacients amb infecció pel VIH que desenvolupen una LB. Contràriament, els pacients infectats pel VIH que segueixen un tractament efectiu amb HAART tenen un pronòstic de la LB igual al de la població immunocompetent si reben el mateix tractament.
- 3.- L'addició de rituximab al tractament clàssic de la LB també és factible en pacients infectats pel VIH i els resultats que aquests pacients obtenen amb aquest tractament també són similars als dels pacients immunocompetents .
- 4.- La immunoteràpia específica de la LB en malalts infectats pel VIH no determina toxicitat rellevant a llarg termini.

Pacients i mètodes

Protocols del grup PETHEMA per a la LB.

L'any 1973 el Grup PETHEMA es va constituir com a grup de treball dins de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH) (actualment SEHH o Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia) amb la finalitat d'establir protocols assistencials uniformes i de qualitat per el diagnòstic i tractament de malalties hematològiques malignes a nivell nacional. De forma progressiva, la seva activitat ha anat creixent en el camp de la patologia hematològica tant benigna com maligna i en la promoció d'assajos clínics en el camp de l'hematologia.

El primer protocol del grup PETHEMA per la LB (LAL3/97) [52] va estar una adaptació del protocol del grup alemany GMALL [48] i ja incorporava totes les característiques dels protocols de tipus pediàtric en quant a intensitat de dosis del tractament citostàtic. A diferència del que passava en altres protocols i assajos clínics contemporanis, incloent els del propi GMALL, es va considerar des del primer moment que els malalts infectats pel VIH no havien de ser exclosos de l'estudi.

El protocol no es va modificar fins l'any 2003. El nou protocol es va dissenyar en paral·lel al del grup GMALL [65] amb la intenció de disposar d'un nombre de pacients més elevat per analitzar conjuntament a nivell multinacional i introduïa algunes modificacions rellevants per a augmentar-ne l'eficàcia i disminuir-ne la toxicitat dins del possible. El protocol PETHEMA LAL3/LB04 (BURKIMAB) està actiu per a pacients no infectats pel VIH des de juliol de 2003 i per a pacients infectats des de setembre de 2004 i seguirà reclutant pacients fins a finals de 2010.

La taula 5 resumeix les dosis i posologia dels fàrmacs del protocol LAL3/97, la taula 6 les del protocol LAL3/LB04, la taula 7A fa una síntesi de les modificacions introduïdes al segon protocol i la seva justificació, i la 7B les dosis totals de fàrmacs essencials rebudes en un i altre protocol.

Taula 5. Esquema de tractament del protocol LAL3/97

Prefase

Ciclofosfamida	200 mg/m ² IV en 1 hora	Dies 1-5.
Prednisona	60 mg/m ² IV bolus	Dies 1-5.

Tractament intensiu.

Vuit cicles (inducció i set consolidacions a intervals de 21-28 dies)

Cicle A. Inducció i consolidacions 2, 4 i 6.

Vincristina	2 mg IV	Dia 1.
Metotrexat	3 g/m ² IV infusió de 24 hores	Dia 1.
Ifosfamida	800 mg/m ² IV en 1 hora	Dies 1-5.
Dexametasona	10 mg/ m ² dia PO o IV	Dies 1-5.
Tenipòsid	100 mg/m ² IV en 1 hora	Dies 4-5.
Citarabina	150 mg/m ² IV en 1 hora cada 12 hores	Dies 4-5.

Cicle B. Consolidacions 1, 3, 5 i 7.

Vincristina	2 mg IV	Dia 1.
Metotrexat	3 g/m ² IV infusió de 24 hores	Dia 1.
Ciclofosfamida	200 mg/m ² IV en 1 hora	Dies 1-5.
Dexametasona	10 mg/ m ² dia PO o IV	Dies 1-5.
Doxorubicina	25 mg/m ² IV en 15 minuts	Dies 4-5.

Profilaxi del sistema nerviós central.

Metotrexat	12 mg IT.
Citarabina	30 mg IT.
Hidro cortisona	20 mg IT.

Dies 1 i 5 de cada cicle (dia 1 de la prefase a la inducció): 16 administracions en total.

IV: intravenós; PO: *per os*, via oral; IT: intratecal.

Taula 6. Esquema de tractament del protocol LAL3/LB04

Prefase

Ciclofosfamida	200 mg/m ² IV en 1 hora	Dies 1-5.
Prednisona	60 mg/m ² IV bolus	Dies 1-5.

Tractament intensiu. Sis cicles (inducció i cinc consolidacions, intervals de 21-28 dies)

Cicle A. Inducció i consolidació 3

Rituximab	375 mg/m ² IV infusió progressiva (4 h)	Dia 1.
Vincristina	2 mg IV bolus	Dia 2.
Metotrexat	1500 mg/m ² IV en infusió de 24 hores	Dia 2.
Ifosfamida	800 mg/m ² IV en 1 hora	Dies 2-6.
Dexametasona	10 mg/ m ² IV en bolus	Dies 2-6.
Tenipòsid	100 mg/m ² IV en 1 hora	Dies 5-6.
Citarabina	150 mg/m ² IV en 1 hora cada 12 hores.	Dies 5-6.

Cicle B. Consolidació 1 i 4

Rituximab	375 mg/m ² IV infusió progressiva (4 h)	Dia 1.
Vincristina	2 mg IV bolus	Dia 2.
Metotrexat	1500 mg/m ² IV en infusió de 24 hores	Dia 2.
Ciclofosfamida	200 mg/m ² IV en 1 hora	Dies 2-6.
Dexametasona	10 mg/ m ² IV en bolus	Dies 2-6.
Doxorubicina	25 mg/m ² IV en 15 minuts.	Dies 5-6.

Cicle C. Consolidació 2 i 5.

Rituximab	375 mg/m ² IV infusió progressiva (4 h)	Dia 1.
Vindesina	3 mg/m ² (max. 5 mg) IV bolus	Dia 2.
Metotrexat	1500 mg/m ² IV en infusió de 24 hores	Dia 2.
Dexametasona	10 mg/ m ² IV en bolus	Dies 2-6.
Etopòsid	250 mg/m ² IV en 1 hora	Dies 5-6.
Citarabina	2000 mg/m ² IV en 3 hores cada 12 hores	Dia 6.

Després dels sis cicles, administració de dues dosis de rituximab en monoteràpia addicionals (una dosi cada 3 setmanes) per completar 8 dosis totals.

Profilaxi del sistema nerviós central.

Dia 1 de prefase monoteràpia amb metotrexat.

Dies 1 i 5 dels cicles A i B tractament triple (9 dosis totals).

Metotrexat 15 mg

Citarabina 40 mg

Dexametasona 20 mg

Cicles C sense tractament intratecal.

Adaptació del tractament intensiu al risc.

Malaltia localitzada

Interrupció del tractament després de 4 cicles (segon cicle A)

Pacients d'edat avançada (edat biològica superior a 55 anys)

No administració de cicles C. Alternància de cicles A i B fins un total de 6 cicles amb dosis matisades en tots els cicles de metotrexat (33%), ifosfamida (50%), tenipòsid (60%) i citarabina (40%) .

Tractament intratecal en monoteràpia amb metotrexat.

IV: intravenós.

Taula 7A. Modificacions introduïdes al protocol LAL3/LB04 respecte al previ LAL3/97.

	Modificació	Benefici esperat
Rituximab	Vuit dosis	Explorar sinèrgia de l'associació d'immuno i quimioteràpia.
Metotrexat	Reducció dosi 3 g/m ² a 1,5 g/m ²	Reduïr toxicitat, evitar endarreriments.
Citarabina	Altes dosis a cicle C	Millorar protecció a sistema nerviós central.
Filgrastim	Ús sistemàtic en tots els cicles	Mantenir intensitat de dosi.
Adaptació al risc	Reducció cicles a malaltia localitzada Reducció dosis a edat avançada	Reduïr toxicitat. Reduïr toxicitat.

Taula 7B Comparació de les dosis d'alquilants (ciclofosfamida i ifosfamida), metotrexat, citarabina, glucocorticoids, antraciclins (doxorubicina), alcaloids de la vinca (vincristina i vindesina) i inhibidors de la topoisomerasa (etopòsid i tenipòsid) acumulades al llarg dels cicles als protocols LAL3/97 i LAL3/LB04.

	LAL3/97	LAL3/LB04	LAL3/LB04 edat avançada.
Ciclofosfamida (mg/m ²)	5000	3000	4000
Ifosfamida (mg/m ²)	4000	8000	4800
Metotrexat (g/m ²)	24	9	3
Citarabina (mg/m ²)	2400	9200	750
Dexametasona (mg/m ²)	400	300	300
Doxorubicina (mg/m ²)	200	100	150
Vincristina (mg/m ²)	16	8	6
Vindesina (mg/m ²)	-	6	-
Etopòsid (mg/m ²)	-	100	-
Tenipòsid (mg/m ²)*	800	400	360

* El tenipòsid va estar retirat del mercat al 2009, des de llavors s'administren dosis equivalents d'etopòsid als pacients inclosos al protocol LAL3/LB04.

Pacients

Els criteris d'inclusió i exclusió per a registrar el pacient han estat comuns per als dos protocols i es detallen a la taula 8. El concepte essencial defensat pels criteris fou el d'evitar un biaix de selecció, de tal manera que els resultats obtinguts s'ajustessin tant com fos possible al pronòstic real dels pacients amb aquesta malaltia en la població general. Pràcticament tots els pacients, amb criteris diagnòstics suficients, exceptuant aquells amb malalties concomitants greus o que ja havien rebut tractaments alternatius complien amb els criteris establerts.

En els pacients infectats pel VIH que no estiguessin rebent tractament antirretroviral es recomanava TARGA amb tres fàrmacs incloent almenys un inhibidor de la proteasa i dos inhibidors de la transcriptasa inversa. El tractament antirretroviral havia de ser administrat des del mateix diagnòstic de la LB (si el malalt no el rebia prèviament), durant el tractament excepte en períodes de toxicitat greu que ho impedís i posteriorment al tractament citostàtic de forma indefinida. El tractament antirretroviral podia modificar-se en qualsevol moment a fi i efecte de mantenir una resposta virològica i immunològica de la màxima qualitat possible.

Les dades bàsiques de confirmació diagnòstica i d'estudi d'extensió s'establien localment pels serveis d'anatomia patològica i/o hematologia dels hospitals locals seguint els criteris estandaritzats de la REAL/WHO [5]. Aquests criteris van patir modificacions al llarg del temps, centrades sobretot en la consideració del concepte de limfoma Burkitt-like i la zona limítrof entre LB i el limfoma difús de cèl.lula gran B (Taula 1) [8-10]. La inclusió en els protocols s'efectuava en general de forma poc restrictiva [11] amb les entitats límit sempre i quan el diagnòstic i les característiques de la malaltia es definissin de la forma més precisa possible. Les mostres de teixit foren tenyides amb hematoxilina/eosina o Giemsa. L'estudi immunofenotípic citogènic es va fer tant en mostres citològiques com en teixit fixat sempre que va estar possible. L'immunofenotip de cèl.lula de Burkitt o limfoblast B madur es va definir com reactivitat als antigens CD10, CD19, CD20, CD22, CD24 en suspensions cel.lulars o teixit congelat o positivitat a CD20 i CD79a en teixit fixat a més de monoclonalitat de les immunoglobulines de superfície. Els estudis citogenètics de moll d'os, sang perifèrica o adenopaties o masses tumorals es van practicar en cada centre participant

emprant una metodologia comú segons la Guia de la International System for Human Cytogenetics [71] basada en cultius directes sense estimulació de 24 i 48 hores i tinció de bandes G. A mesura que els centres participants van incorporar els estudis de FISH també es va admetre com a criteri diagnòstic la identificació de reordenaments *MYC/IG*. La malaltia es describia com a leucèmica (leucèmia limfoblàstica B madura o L3) si l'afectació de moll d'os avaluada per mielograma era superior al 20%. L'afectació del SNC quedava establerta per la detecció de blasts al LCR o bé per presència de clínica d'afectació de parells cranials sense massa tumoral facial que pogués justificar la clínica per compressió, o presència de clínica de compressió medul·lar o masses intracranials detectades per proves d'imatge.

A la pràctica, la inclusió en el protocol fou acceptada en tots els casos amb morfologia característica i presentació clínica compatible juntament amb un marcatge nuclear amb Ki-67 amb positivitat superior al 90% en les mostres histològiques o citològiques disponibles. El diagnòstic fou de LB amb criteri estricte o limfoma Burkitt-like a fi i efecte d'evitar un biaix de selecció negatiu per a casos de diagnòstic complex o limitat per les necessitats de tractament urgent.

Taula 8. Criteris d'inclusió i exclusió als estudis LAL3/LB04 i LAL3/97.

CRITERIS D'INCLUSIÓ

- 1.- Leucèmia limfoblàstica aguda de cèl.lula B madura (LLA-L3) o limfoma de Burkitt
- 2.- Edat \geq 15 anys.
3. Consentiment informat escrit per part del pacient (o representant legal en cas de tractar-se de menors d'edat).

En cas de pacients amb infecció pel VIH es recomanava mantenir o iniciar de forma immediata tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA).

CRITERIS D'EXCLUSIÓ

1. Complicacions greus i no controlables al moment del diagnòstic (com septicèmia, pneumònia amb hipòxia o shock hemorràgic) que es consideressin contraindicació de tractament intensiu.
 2. Insuficiència renal, respiratòria o cardíaca greus no atribuïbles a la LB.
 3. Hepatitis per VHB o VHC actives (no hi havia contraindicació per infecció crònica controlada o en tractament)
 4. Insuficiència cardíaca o hepàtica greu
 5. Presència d'una segona neoplàsia activa sincrònica o en tractament en el moment del diagnòstic o cinc anys previs (exceptuant sarcoma de Kaposi en casos infectats pel VIH)
 6. Al·lèrgia coneguda a algun dels fàrmacs en estudi.
 7. LB ja tractada prèviament amb l'excepció de tractament amb glucocorticoids amb una durada \leq 7 dies o cicle curt de tractament tipus CHOP, o COP durant el procés diagnòstic per evitar la progressió ràpida, o prefase amb ciclofosfamida i prednisona segons l'especificació del protocol administrada prèviament a la confirmació diagnòstica i firma del consentiment informat.
 8. Embaràs o lactància.
 9. Malaltia psiquiàtrica greu o altres trastorns en que el pacient no pugui entendre els procediments ni col.laborar en el tractament.
 10. Participació en un altre estudi o assaig clínic que interfereixi amb el tractament de l' estudi.
-
-

Pautes de tractament

El primer dels protocols (LAL3/97) va estar actiu entre juny de 1997 i juny de 2003. S'hi van registrar 77 pacients a 14 centres espanyols. L'esquema de tractament està detallat a la taula 5. El segon protocol (LAL3/04 – BURKIMAB) va substituir el primer a partir de juliol de 2003 i segueix en període de reclutament. S'hi han inclòs 88 pacients fins a l'actualitat en 27 centres espanyols. L'esquema de tractament d'aquest segon protocol està detallat a la taula 6.

En tots dos protocols es contemplava un període de prefase consistent en dosis diàries de ciclofosfamida i prednisona durant un període de cinc dies (amb l'addició d'una dosi de rituximab al protocol LAL3/04) a fi i efecte d'evitar la síndrome de lisi tumoral aguda i en alguns casos confirmar el diagnòstic. La profilaxi d'afectació del SNC es basà en 6 dosis de tractament intratecal triple distribuïdes al llarg dels cicles de tractament. La quimioteràpia intensiva del protocol LAL3/97 es repartia en vuit cicles (quatre blocs A i quatre blocs B administrats de forma alternant) mentre que al protocol LAL3/LB04 es concentrava en sis cicles (blocs A, B i C administrats seqüencialment dos cops) amb l'addició de vuit dosis de rituximab (una dosi amb cada bloc, la primera dosi amb la prefase prèvia al primer bloc A, i dues dosis addicionals un cop completats els sis blocs de tractament). El protocol LAL3/LB04 feia una diferència per a pacients en estadis I i II sense massa voluminosa, en els quals s'eliminaven els dos darrers cicles de tractament (B i C) i les dues darreres dosis de rituximab.

Els cicles s'administraven en els dos casos cada quatre setmanes, evitant en el possible els endarreriments deguts a toxicitat per a la qual cosa s'emprava G-CSF de forma sistemàtica. La taula 7B inclou una comparació de les dosis d'alquilants (ciclofosfamida i ifosfamida), metotrexat, citarabina, glucocorticoids, antraciclins (doxorubicina), alcaloides de la vinca (vincristina i vindesina) i inhibidors de la topoisomerasa (etopòsid i tenipòsid) acumulades al llarg dels cicles per als dos protocols.

Els pacients amb afectació del SNC documentada al diagnòstic rebien tractament intratecal triple dos cops per setmana fins a la negativització de les cèl·lules neoplàsiques en LCR confirmada en dues avaluacions successives i posteriorment continuaven amb el tractament profilàctic convencional descrit prèviament i detallat a les taules 5 i 6.

Tractaments de suport i complementaris

S'administrava alopurinol junt amb alcalinització i hiperhidratació durant la prefase i el primer cicle de tractament intensiu per evitar complicacions associades a la síndrome de lisi tumoral. La rasburicasa no estava encara disponible quan es va activar el protocol LAL3/97, posteriorment es permetia l'ús de rasburicasa en casos seleccionats a criteri de cada investigador. De tota manera, actualment s'accepta que la rasburicasa estaria indicada en pràcticament tots els casos de LB en estadis no localitzats. En els cicles de tractament posteriors a la inducció es recomanava una hidratació de fins 3000 ml/dia amb una alcalinització de 40 mmol de bicarbonat sòdic per litre d'hidratació amb ús de diurètics en cas necessari. S'administrava àcid folínic en cada cicle a dosis de 75 mg/m² i.v. 12 hores després d'acabar la infusió de 24 hores de metotrexat, una segona dosi de 30 mg/m² i.v. a les tres hores i dosis de 10 mg/m² i.v. cada 6 hores fins assolir nivells de metotrexat sèric inferiors a 0.2 mg/L. Posteriorment es proseguia amb àcid folínic per via oral durant 12 hores més (2 dosis).

Es requeria un recompte absolut de neutròfils $>1,3 \times 10^9/L$ per començar un nou cicle de tractament, s'autoritzava l'ús de G-CSF (5 µg/kg/dia subcutanis) a partir del setè dia després del cicle, tant per mantenir la intensitat de dosi com per a la profilaxi primària o secundària de la febre neutropènica. No es consideraven ajustos de dosi en funció del grau o durada de la mielotoxicitat però sí reduccions del 25% i 50% en les dosis de metotrexat, citarabina o vincristina si el pacient havia presentat en el cicle previ mucositis, hepatotoxicitat, o neurotoxicitat de graus 3 o 4. En particular, calia reduir a la meitat les dosis prefixades de metotrexat i citarabina quan la creatinina sèrica era > 2 mg/dl o la bilirrubina > 2 mg/dl tot i que es permetia tornar a escalar la dosi en cicles següents si la tolerància millorava.

El règim d'hospitalització, la profilaxi i tractament de les infeccions i la política transfusional no es prescrivien per protocol i depenien dels protocols específics establerts en cada hospital.

La única profilaxi contra infeccions oportunistes associades a l'HIV recomanada durant el tractament era la de la infecció per *Pneumocystis jiroveci* en pacients no tractats al diagnòstic o sense resposta a tractament antiretroviral.

Recollida de dades

Els pacients inclosos es registraven per FAX o correu electrònic i se'ls assignava un codi de pacient i hospital. Es disposava de qüestionaris per a les dades basals del pacient i la malaltia, les dades del tractament i dades de supervivència que s'enviaven al registre central amb el codi assignat. Des del registre central també es podien sol·licitar dades addicionals o resolució de dades inconsistents. Dues vegades per any s'actualitzaven les dades de seguiment dels malalts i es presentaven a les reunions de treball del grup PETHEMA.

Dades basals dels pacients inclosos

Entre les dades basals s'inclogueren les troballes de l'exploració física i l'estat general segons l'escala del grup ECOG (taula 9). Els paràmetres analítics incloïen hemograma i recompte diferencial, coagulació bàsica i perfil bioquímic incloent LDH i urats. Les proves d'imatge imprescindibles incloïen una TC de tòrax, abdomen i pelvis. Altres proves d'extensió necessàries eren l'aspirat i/o biòpsia de moll d'os i la citologia de LCR. Es recomanava administrar la primera dosi de tractament intratecal aprofitant la punció lumbar exploradora per obtenir LCR. Es registraven també les dades histològiques i citològiques disponibles, incloent citogenètica i FISH, fenotip i biologia molecular a fi i efecte de confirmar la inclusió correcta dels casos. Es definia com a massa voluminosa tota aquella massa palpable o mesurable en la TC de diàmetre major superior a 10 cm. Es recomanava un estudi de funció miocàrdica (mitjançant ecocardiograma o ventriculografia isotòpica) prèviament a la instauració de tractament citostàtic. Durant el tractament es repetien de forma seqüencial algunes d'aquestes exploracions incloent l'hemograma complet, bioquímica amb funció renal i enzims hepàtics al menys amb cada cicle de tractament, la TC i l'estudi medul·lar almenys després del segon cicle i al final del tractament i estudi de LCR al començar cada cicle. Per a pacients infectats pel VIH es requerien addicionalment recomptes de limfòcits CD4 (per citometria de flux) i càrrega viral basal i al final del tractament citostàtic.

Taula 9. Escala d'estat general (*performance status*) de la ECOG.

Nivell ECOG	Definició
0	Assimptomàtic
1	Simptomàtic, completament ambulatori.
2	Simptomàtic enllitat < 50% del temps.
3	Simptomàtic enllitat > 50% del temps.
4	Permanentment enllitat o requerint suport.
5	Mort.

Adaptat de *Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-655.*

Paràmetres d'eficàcia

Es practicava un estudi d'extensió complet després del segon cicle de tractament i un cop rebuts tots els cicles de tractament. Si es confirmava la RC, els pacients es reavaluaven cada 3 mesos durant el primer any, cada 6 mesos durant el segon any i anualment a partir d'aquest moment.

La definició de RC requeria d'un moll d'os normocel·lular i una recuperació hemoperifèrica completa, un LCR sense cèl·lules patològiques i unes proves d'imatge sense lesions detectables. La RC no confirmada després del segon cicle havia de confirmar-se un cop acabat el tractament. Es definia remisió parcial (RP) en les reavaluacions intermitges com una reducció superior al 50% en la suma dels diàmetres de qualsevol lesió mesurable. Qualsevol altre nivell de resposta inferior es considerava un fracàs del tractament o malaltia progressiva. La RP també es considerava un fracàs del tractament quan es donava un cop acabat el tractament. Es definia mort en inducció quan els malalts morien abans de 8 setmanes d'iniciat el tractament (dins els dos cicles previs a la primera reavaluació) per qualsevol causa diferent a malaltia progressiva. El tractament es considerava fracassat per a tot pacient que moria abans de completar el tractament, que no assolía al menys una RP després de dos cicles o que no assolía una RC després de finalitzat el pla terapèutic.

En pacients en que es documentava la RC i aquesta es mantenia un mínim de dos mesos, es definia la recidiva com la reaparició de malaltia en qualsevol localització demostrada per una prova d'imatge, citologia (de moll d'os o LCR) o histologia de qualsevol lesió de nova aparició. Les avaluacions prèvies permetien definir per a tots els pacients la supervivència global (SG), com el temps des del diagnòstic fins a la mort de qualsevol causa o darrer control i la supervivència lliure de malaltia (SLM) com el temps des de la documentació de la resposta completa fins a la recidiva, mort de qualsevol causa o darrer control si no es donaven cap de les dues circumstàncies anteriors per als pacients que assolien la RC.

Avaluació de la toxicitat

La toxicitat s'evaluà segons la sistemàtica estàndard per òrgans i per graus, emprant els criteris de la gradació del National Cancer Institute (NCI - versió 3.0). Un resum dels graus de la NCI versió 3.0 més rellevants en el tractament de la LB, es troba a la taula 10.

En pacients infectats pel VIH es definia com a resposta virològica al tractament antiretroviral una càrrega d'ARN viral en sèrum per sota del límit de detecció de la tècnica emprada (habitualment <80 còpies/ml) i resposta immunològica un recompte de limfòcits CD4 > 0'25x10⁹/L (>250/ μ l) [70].

Taula 10. Escala de toxicitat de la NCI versió 3 per a la valoració de toxicitat renal, hepàtica, digestiva i mucositis.

	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Toxicitat renal					
Creatinina	En límits normal	De LSN a 1.5 LSM	1.5 a 3xLSN	3 a 6xLSN	> 6xLSN
Proteïnúria	No	< 3 g/l	3 a 10 g/l	> 10 g/l	Sd nefròtica
Hematúria	No	microscòpica	Macroscòpica	Coàguls	Requereix transfusió
Toxicitat hepàtica					
Bilirrubina	En límits normals		LSN a 1.5 LSN	1.5 a 3xLSN	>3xLSN
Transaminases	En límits normals	De LSN a 2.5xLSN	2.5 a 5xLSN	5 a 20xLSN	>20xLSN
Fosfatasa alcalina	En límits normals	De LSN a 2.5xLSN	2.5 a 5xLSN	5 a 20xLSN	>20xLSN
Clínica	Normal			Pre-coma	Coma hepàtic
Toxicitat digestiva					
Nàusea	No	Pot menjar	Ingesta limitada	No permèt menjar	
Vòmit	No	1 episodi en 24 hrs	2-5 episodis en 24h	6-10 episodis en 24h	Requereix NPT
Diarrea	No	2-3 deposicions/dia	4-6 deposicions/dia o diarrea nocturna o dolor còlic	7-9 deposicions/ dia o incontinència o dolor còlic greu	>10 deposicions/dia o requereix NPT
Mucositis					
	No	úlceres no doloroses, eritema, odinofàgia lleu.	eritema dolorós, edema, úlceres, deglució no afectada.	eritema, edema i úlceres que no permeten deglutir.	Necessitat de nutrició enteral o parenteral.

LSN: límit superior de la normalitat; NPT: nutrició parenteral total.

Anàlisi de dades i metodologia estadística

Es van considerar les variables d'eficàcia i de toxicitat definides prèviament per a tots els talls d'anàlisi planificats. Les variables fonamentals per a la anàlisi de la eficàcia van estar la taxa de RC, la SLM i la SG. Les variables fonamentals per a la anàlisi de la toxicitat van estar la taxa de morts en inducció, taxa de morts relacionades amb el tractament, proporció de pacients completant el tractament previst i gradació de les toxicitats per òrgans segons l'escala del NCI versió 3.

D'entre les dades epidemiològiques inicials, el sexe, l'edat i la infecció pel VIH van servir per a l'estratificació principal de pacients amb l'objectiu d'identificar subgrups d'interès pronòstic. S'esperaven un nombre similar de pacients infectats i no infectats pel VIH. De forma exploratòria també es va avaluar la rellevància pronòstica d'altres variables com l'afectació del moll de l'os, l'afectació del SNC o la presència de masses voluminoses.

L'avaluació de l'impacte pronòstic sobre la RC o mort relacionada amb el tractament depenent de les característiques inicials del pacient i la malaltia es va explorar inicialment de forma univariant emprant la prova de la χ^2 o la prova exacta de Fisher per a les variables categoritzades i la prova de la t de Student per a les variables contínues. Posteriorment, les variables amb associació pronòstica univariant s'inclouen en un model multivariant de regressió logística [73]. Per confirmar o descartar la independència de l'associació i la seva jerarquia, sobre aquest model es calculava la raó de risc ("odds ratio" - OR) associat a cada variable i el seu interval de confiança. Per a variables dependents de temps (SLM i SG) s'emprava la prova de *log-rank* en l'estudi univariant i posteriorment un model de regressió de Cox [74] per a l'estudi multivariant i el càlcul de les OR i els seus intervals de confiança. La representació gràfica de SLM i SG es va fer segons el mètode de Kaplan-Meier [75].

Les variables considerades com a objectiu principal i les considerades com a objectius secundaris van estar definides de forma específica per a cada una de les anàlisis planificades previstes de la manera en que es descriu a l'apartat següent.

Anàlisi planificada

La primera anàlisi es va portar a terme el juliol de 2002. Es van seleccionar tots els pacients registrats i tractats segons el protocol LAL3/97 en estadi avançat de la malaltia (estadi II voluminos i estadi III i IV) amb al menys un any de seguiment i tenia com a objectiu principal identificar factors pronòstics, més particularment el significat pronòstic en la resposta i la supervivència de la infecció pel VIH.

La segona anàlisi es va portar a terme el juliol de 2004 i es limitava a pacients infectats pel VIH i inclosos en el mateix protocol fins a juny de 2003 (els 14 inclosos en la primera anàlisi i 5 posteriors que no tenien seguiment o no havien estat registrats per a la primera anàlisi). Aquesta anàlisi tenia com a objectiu determinar si el tractament i la resposta al tractament amb TARGA tenia rellevància pronòstica en pacients amb LB i infecció pel VIH inclosos en el protocol.

La tercera anàlisi es va portar a terme el maig de 2007 amb pacients inclosos fins a agost de 2006 en el protocol LAL3/LB04. Es volia avaluar novament el significat pronòstic en la resposta i la supervivència de la infecció pel VIH després de les modificacions introduïdes a l'antic protocol amb especial atenció a la toxicitat i seguretat del nou protocol, incloent rituximab en els pacients infectats pel VIH. Per aquest motiu es van seleccionar tan sols els pacients que rebien major nombre de cicles i en la seva versió més intensiva. Per tant, es van seleccionar tots els pacients registrats i tractats segons el protocol en estadi avançat de la malaltia (estadi II voluminos i estadis III i IV) i edat entre 15 i 55 anys.

Resultats

Protocol LAL3/97. Primera anàlisi. Característiques de la cohort.

Entre juny de 1997 i maig de 2001, s'havien registrat 58 pacients que van iniciar tractament segons el protocol LAL3/97. Cinc pacients es van excloure de la primera anàlisi planificada (juliol de 2002) per manca de dades suficients (2), manca de dades de seguiment (2) i dubte diagnòstic (1 pacient). Les dades clíniques i altres característiques de pacients inclosos en la anàlisi es descriuen a la taula 11.

Trenta-set pacients eren homes (70%) i la mediana d'edat del grup era de 53 anys (rang, 15-74). Trenta-un pacients (58%) complien criteris de leucèmia i entre els pacients amb presentació de la malaltia en forma de limfoma 5 pertanyien a un estadi II amb una massa voluminosa no ressecable i 17 a estadis III o IV. Sis presentaven afectació del SNC (11%), cinc d'ells amb malaltia leucèmica i 1 de presentació limfomatosa. Es van detectar masses abdominals en 25 pacients (47%) i masses voluminoses en 17 (32%). Set dels pacients presentaven una infecció activa al diagnòstic i 3 insuficiència renal. L'estudi citogenètic va ser valorable en 27 casos (51%). Els cariotips típics t(8;14)(q24;q32) i t(8;22)(q24;q11) es van identificar com alteració aïllada en 13 i 1 pacients respectivament, 4 presentaven alteracions cromosòmiques complexes addicionals i en 9 el cariotip fou diploid normal i el diagnòstic de LB es basà en altres dades. Catorze dels pacients estaven infectats pel VIH, 9 es van diagnosticar alhora de la infecció i de la LB mentre que 5 més tenien una infecció pel VIH diagnosticada prèviament entre 1 i 13 anys abans de l'aparició de la LB. Tres d'aquests individus ja havien patit processos definitoris de sida (candidiasi oral, candidiasi esofàgica i tuberculosi). La mediana de limfòcits CD4 va estar 420/ μ l (rang 49-884/ μ l) en els 9 pacients amb informació disponible. En tres d'ells els valors basals foren < 200/ μ l. La càrrega viral basal estava disponible en 8 individus, que presentaven càrregues entre <80 i 1.097.000 còpies/ml (amb una mediana de 400.000 còpies/ml). Set pacients (50%) no van rebre TARGA, 2 ja l'havien començat abans del diagnòstic de LB i es trobaven en resposta virològica completa en aquell moment, 5 van començar a rebre TARGA alhora que tractament citostàtic per a la LB. En els 5 pacients que van assolir una resposta completa es va poder documentar una resposta virològica completa.

La cohort va incloure 6 pacients que, tot i no estar infectats pel VIH, no es van considerar immunocompetents. Es tractava de 4 pacients en tractament immunodepressor a rel d'un trasplantament cardíac, hepàtic o renal (2), un cas de LB 12

mesos després d'un trasplantament autogènic de progenitors indicat com a consolidació d'un limfoma T perifèric i un altre cas en que la LB va aparèixer 4 anys després d'un limfoma de Hodgkin [74]. Aquests pacients es van incloure en la descripció completa de la cohort però no en les comparacions entre pacients infectats i no-infectats pel VIH.

Taula 11. Característiques dels 53 pacients inclosos en la primera anàlisi. Protocol LAL3/97.

Característica		Pacients VIH-negatius N=39	Pacients VIH-positius N=14
Edat (anys)	<i>Mediana (rang)</i>	35 (15-74)	45 (23-65)
Més de 60 anys	<i>N (%)</i>	8 (1)	1 (7)
Gènere masculí	<i>N (%)</i>	25 (64)	12 (86)
Estat general (ECOG)	<i>N (%)</i>		
Zubrod 0-1 / Zubrod >1		23 (59) / 16 (43)	7(50)/7(50)
Estadi	<i>N (%)</i>		
II voluminos/ III-IV		5 (13) / 9 (23)	0 / 8(57)
LAL3 (>20% blastes a MO)		25 (64)	6 (43)
Massa voluminosa	<i>N (%)</i>	17 (44)	10 (71)
Afectació SNC	<i>N (%)</i>	3 (8)	3 (21)
LDH (U/L)	<i>Mediana (rang)</i>	1990 (160 – 33840)	757 (100 – 84667)
Albúmina (g/L)	<i>Mediana (rang)</i>	35 (23 – 49)	36 (26 – 46)
Infectats pel VIH	<i>N (%)</i>		14 (28)
Sense TARGA			7 (50)
TARGA previ al diagnòstic de LB			2 (14)
TARGA des del diagnòstic de LB			5 (36)

MO: moll d'os; SNC: sistema nerviós central; TARGA: tractament antiretroviral de gran activitat.

Protocol LAL3/97. Primera anàlisi. Resposta al tractament d'inducció

Dels 39 pacients immunocompetents, 30 (77%) van assolir la RC, 7 van morir en inducció i 2 van presentar malaltia resistent i van acabar morint per progressió de la malaltia. Dels 14 pacients infectats pel VIH, 10 (71%) van assolir la RC i 4 van morir en inducció. Les causes de mort en inducció dels 11 pacients (4 d'ells infectats pel VIH) foren infecció (7 casos), síndrome de lisi tumoral (3) i hemorràgia (1). Per tant, la taxa global de respostes completes va estar del 75%. No es van observar diferències en taxes de mort en inducció o remissions completes entre els pacients infectats pel VIH i la resta. Entre els pacients sense infecció pel VIH, aquells amb malaltia leucèmica van tenir tendència a presentar una taxa de remissions completes menor (limfoma 13/14 en front a leucèmia 17/25, $p=0,077$). Considerant els pacients fins a 60 anys, 36 de 44(82%) van assolir la RC mentre que això va passar en 4 de 9 pacients (44%) per sobre dels 60 anys ($p=0,031$). Només l'edat > 60 anys es va associar de forma significativa a una taxa menor de remissions, tant en la anàlisi univariant com multivariant (taula 12). La probabilitat d'assolir la RC es reduïa a una cinquena part en pacients de més de 60 anys (OR 0,18, IC95% 0,04-0,81, $p=0,026$).

Taula 12. Factors associats a la obtenció de la remissió, supervivència lliure de malaltia i supervivència global en la primera anàlisi del protocol LAL3/97. Anàlisi multivariada.

	β	OR	IC95% per OR	p (Wald)
Risc de fracàs en la obtenció de la RC *				
Edat > 60 anys	1,7	5,6	1,2 – 25,6	0,026
LAL3 (presentació leucèmica)	0,9	2,4	0,5 – 11,6	0,26
Infecció pel VIH	0,8	2,3	0,5 – 10,8	0,31
Supervivència lliure de malaltia **				
Edat > 60 anys	1,7	5,2	1,4 – 19,7	0,015
LAL3 (presentació leucèmica)	0,4	1,5	0,4 – 5,0	0,53
Infecció pel VIH	0,2	1,2	0,3 – 4,4	0,82
Supervivència global **				
Edat > 60 anys	1,6	5,1	2,0 – 12,7	0,001
LAL3 (presentació leucèmica)	0,9	2,6	1,0 – 6,9	0,06
Infecció pel VIH	0,8	2,3	0,9 – 5,9	0,11

OR: Odds ratio (raó de riscos). IC95%: interval de confiança al 95%. RC: remissió completa.

* Mètode: regressió logística.

** Mètode: regressió de Cox.

Protocol LAL3/97. Primera anàlisi. Tractament de consolidació

Sis pacients van interrompre precoçment la consolidació i no van completar els vuit cicles planificats de tractament degut a problemes de toxicitat. Quatre d'aquests pacients eren positius pel VIH. Els problemes de toxicitat s'associaren sobretot a cicles B (5 dels 6 casos, 2 després del primer cicle B i 3 després del tercer, incloent un cas de mort per toxicitat). Cinc pacients (2 dels quals positius pel VIH) van recaure durant el tractament. Finalment, 29 pacients (55%) van completar els vuit cicles de tractament previstos. La proporció de pacients capaços de completar el pla terapèutic va ser significativament inferior en pacients infectats pel VIH comparat amb els pacients immunocompetents (28% i 64% respectivament, $p=0,022$).

Protocol LAL3/97. Primera anàlisi. Toxicitat i morbiditat relacionada amb el tractament

La taula 13 resumeix els principals efectes adversos registrats en els 214 cicles en els que es va poder avaluar la toxicitat. La mielotoxicitat va ser la causa principal de complicacions relacionades amb el tractament, particularment durant la inducció (primer cicle) i afectant més especialment els pacients amb presentació leucèmica de la malaltia. La mediana de temps després de la inducció per recuperar una xifra de neutròfils $\geq 0,5 \times 10^9/l$ va ser de 10 dies (rang, 0-28 dies) i per recuperar una xifra de plaquetes $\geq 20 \times 10^9/l$ va estar de 7 (rang, 0-28 dies). El període de mielodepressió va ser inferior en els cicles de consolidació posteriors. La mucositis i els episodis infecciosos requerint hospitalització van ser més freqüents després dels cicles B. La major part de modificacions de dosi a causa de toxicitat prèvia van ser reduccions de dosi de metotrexat (20/38). La neurotoxicitat relacionada amb vincristina o amb tractament intratecal va estar freqüent però no va estar greu en general (dos episodis de neurotoxicitat grau 3 i 4 en dos pacients de 65 i 70 anys respectivament). La toxicitat va estar la causa de discontinuació de 2/30 pacients negatius pel VIH i de 4/10 pacients infectats pel VIH ($p=0,02$).

Taula 13. Principals efectes adversos en 214 cicles avaluables en la primera anàlisi del protocol LAL3/97.

	Inducció Prefase+cicle A	Consolidació Cicles B	Consolidació Cicles A
Cicles avaluables	53	100	61
Mort per toxicitat	11 (21%)	1 (1%)	-
Síndrome de lisi tumoral	6 (11%)	-	-
Retirada per toxicitat	-	3 (3%)	-
Modificació de dosi	2 (4%)	20 (20%)	16 (26%)
Infecció (graus 3-4)	11 (21%)	7 (7%)	-
Mucositis (graus 3-4)	5 (9%)	14 (14%)	2 (3%)
Hepatotoxicitat (graus 3-4)	2 (4%)	6 (6%)	1 (2%)
Nefrotoxicitat (graus 3-4)	1 (2%)	2 (2%)	1 (2%)
Neurotoxicitat	2 (4%)	2 (2%)	-
Dies de neutropènia *	10 (0-28)	2 (0-13)	5 (0-13)
Dies de trombocitopènia **	7 (0-28)	0 (0-40)	2 (0-16)

Mediana (rang) en dies fins a la recuperació de neutròfils $>0,5 \times 10^9/l$ * i plaquetes $> 20 \times 10^9/l$ **.

Protocol LAL3/97. Primera anàlisi. Supervivència

Sis pacients (tots ells negatius pel VIH) van recaure entre un i vuit mesos després de finalitzar el tractament de consolidació. Un pacient infectat pel VIH que havia abandonat el tractament citostàtic i el tractament antiretroviral després de la tercera consolidació va morir en RC per una infecció oportunista. Vint-i-dos dels 27 pacients que van completar els cicles de consolidació previstos, seguien en resposta completa en el moment de la anàlisi, després d'un seguiment mitjà de 25 mesos (rang, 12 a 60 mesos). També 6 dels pacients (4 d'ells VIH positius) que van abandonar precoçment les consolidacions, seguien en RC en el moment del darrer contacte abans de la anàlisi.

Per a tota la cohort analitzada, la SG als 2 anys va estar del 51% (IC95%, 38%-64%) després d'una mediana de seguiment de dos anys. Per als pacients no infectats pel VIH va estar del 55% (IC95%, 40%-70%) i pels infectats pel VIH del 43% (IC95%, 18%-68%), les diferències entre aquests dos grups no van estar estadísticament significatives. En canvi, la SG va estar significativament inferior ($p=0,014$) per als pacients amb expressió leucèmica de la malaltia (37% a 2 anys; IC95%, 21%-53%) respecte als pacients amb presentació limfomatosa (71% a 2 anys; IC95%, 51%-90%) (figura 7). Aquesta diferència també s'apreciava si s'analitzaven de forma exclusiva els pacients immunocompetents (84% , IC95% 65%-100% per a pacients amb expressió limfomatosa i 39%, IC95% 21%-57% per a pacients amb expressió leucèmica, $p=0,008$). En el moment de la anàlisi, la mediana de SG dels pacients amb forma limfomatosa de la malaltia no s'havia assolit mentre que per als pacients amb presentació leucèmica la mediana de SG va estar de 7 mesos (IC95%, 3-12) i de 5 mesos (IC95%, 0-22), respectivament, per a pacients negatius i positius pel VIH. L'edat també va tenir un pes pronòstic advers important, només un dels 9 pacients amb edat superior a 60 anys seguia viu un any després del diagnòstic, mentre que per a pacients per sota dels 60 anys, la mediana de supervivència fou del 60% a 2 anys (IC95%, 48-75, $p=0,0001$). Aquestes diferències seguien estant estadísticament significatives si es consideraven tan sols els pacients no infectats pel VIH (SG a dos anys del 67% per a pacients menors de 60 anys, IC95%, 51%-83%, $p=0,0005$).

L'edat superior a 60 anys va estar l'únic factor pronòstic que va retenir significació estadística en la anàlisi multivariant (OR 5,1, IC95%, 2,0-12,7, $p=0,001$), la presentació leucèmica tingué significació límit (OR 2,6, IC95%, 1,0-6,9, $p=0,06$) (taula 12). La SG a 2 anys per a pacients VIH negatius fins a 60 anys amb malaltia de presentació leucèmica i limfomatosa va estar del 54% (IC95%, 30%-78%) i 84% (IC95%, 65%-100%), respectivament.

La SLM a dos anys dels 40 pacients que van assolir la RC va estar del 60% (IC95%, 45%-75%). La SLM tampoc va diferir de forma significativa entre pacients no infectats (60%; IC95%, 43%-77%) o infectats pel VIH (60%; IC95%, 24%-96%). Les diferències en SLM entre pacients amb expressió leucèmica (51% a 2 anys; IC95%, 30%-73%) i limfomatosa (74% a 2 anys; IC95% 52%-96%) de la malaltia, no van assolir significació estadística (figura 8). La SLM a 2 anys de la RC per a malalts de menys de 60 anys va estar del 66% (IC95% 51%-82%) mentre que dels 4 pacients de més de 60 anys que van assolir la RC, només un seguia viu i en RC un any després (un va recaure i dos van morir en RC per toxicitat de la consolidació i infecció greu durant la consolidació, respectivament).

Per tant, tan sols l'edat superior a 60 anys es va associar a una reducció de la SLM tant en la anàlisi univariant ($p=0,0071$) com multivariant (HR 5,2, IC95%, 1,4-20,0, $p=0,015$) (taula 12). Aquestes diferències es mantien un cop exclosos els pacients infectats pel VIH (SLM a 2 anys per a pacients immunocompetents de menys de 60 anys: 67%, IC95% 50%-85%, $p=0,0115$).

Set pacients de la sèrie van rebre TARGA durant tot el tractament i posteriorment. Cinc d'ells seguien vius i en RC en el moment de tancament per a la anàlisi, mentre que sis dels set pacients que no havien rebut tractament antiretroviral d'alta eficàcia havien mort ($p=0,051$). La segona anàlisi planificada tingué com a objectiu, definir el significat d'aquesta tendència després de la inclusió de més pacients infectats pel VIH amb un seguiment més perllongat.

Figura 7. Supervivència global dels pacients tractats segons el protocol LAL3/97 en funció de la presentació leucèmica o limfomàtica de la malaltia [52]. Figura extreta de Oriol A, Ribera JM, Esteve J, et al. Haematologica. 2003;88:445-53.

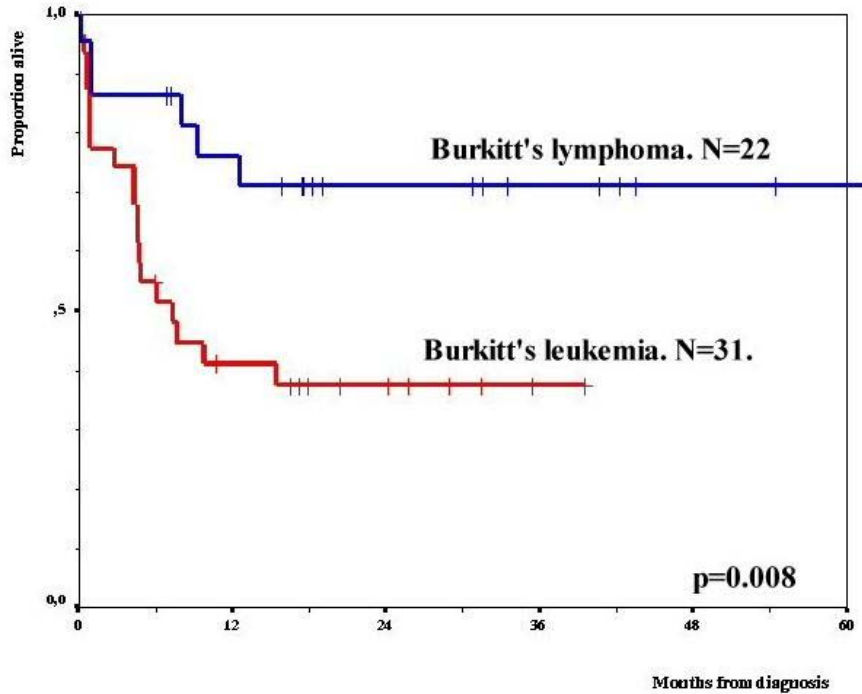
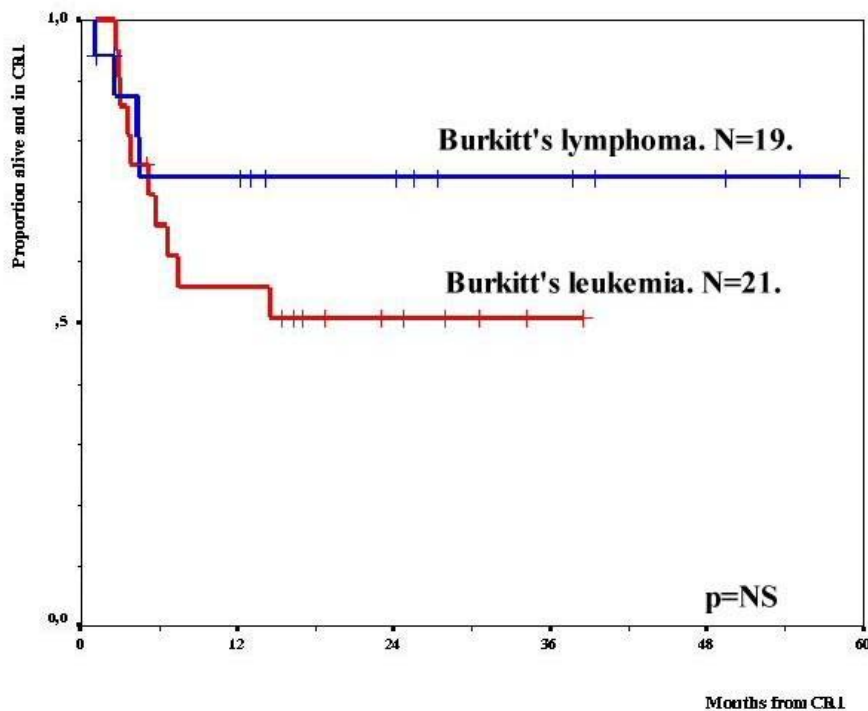


Figura 8. Supervivència lliure de malaltia dels pacients tractats segons el protocol LAL3/97 en funció de la presentació leucèmica o limfomàtica de la malaltia [52]. Figura extreta de Oriol A, Ribera JM, Esteve J, et al. Haematologica. 2003;88:445-53.



Protocol LAL3/97. Segona anàlisi. Resultats.

Divuit de dinou pacients positius pel VIH van ser analitzats amb més seguiment (Taula 14). Tretze pacients (68%) van assolir la RC, mentre que 2 van ser resistents al tractament i 4 van morir d'infecció durant la neutropènia de la inducció. Disset dels cicles d'inducció van estar valorables per a anàlisi de la toxicitat. Es van documentar 4 episodis infecciosos de grau 3 o 4. Altres events tòxics de grau superior a 2 van estar mucositis (1 cas) i hepatotoxicitat (1 cas). La mediana de durada de la neutropènia grau 4 va estar de 10 dies (rang 2-25), el mateix que la mediana de dies de trombocitopènia grau 4 (rang 3-23). La taxa de RC va estar del 70% en pacients en TARGA continuat (7/10) i del 71% per pacients en resposta a aquest tractament (5/7). Durant el mateix període, la taxa de RC en pacients immunocompetents va estar del 77% (31/40). No va haver-hi morts atribuïdes a toxicitat durant les consolidacions tot i que la toxicitat va estar la causa de suspensió prematura dels cicles de consolidació en 3 pacients. Es va poder avaluar la toxicitat de 34 cicles de consolidació. Els episodis de toxicitat de grau superior a 2 van estar 3 episodis d'infecció i 4 de mucositis.

Quatre pacients van recaure durant el tractament. Sis (32%) van completar els vuit cicles de tractament previstos. La probabilitat de SG a 2 anys del diagnòstic fou del 46% (IC95%, 28%-64%) per al conjunt de 19 pacients després d'una mediana de seguiment de 31 mesos i la probabilitat de SLM als 2 anys de la RC per als 13 pacients que van obtenir-la va estar del 71% (IC95%, 45%-94%). Aquestes probabilitats seguien sense estar estadísticament inferiors a la dels 40 pacients immunocompetents registrats en el període (SG a 2 anys del 55%, IC95% 38%-64% i SLM a 2 anys 57%, IC95% 23%-75%).

Es van trobar diferències estadísticament significatives en la SG a dos anys entre els pacients VIH positius amb resposta al TARGA i els no respondedors (85% , IC95% 55%-98% i 27%, IC95% 3%-52%, respectivament, $p=0,035$) (figura 9). Entre els 5 pacients que van assolir la RC i responien al tractament antiretroviral, no s'havien observat morts ni recaigudes després d'una mediana de seguiment de 38 mesos (rang 12-68) mentre que en el grup de no respondedors, s'havien produït tres recaigudes i una mort per infecció oportunista ($p=0,06$).

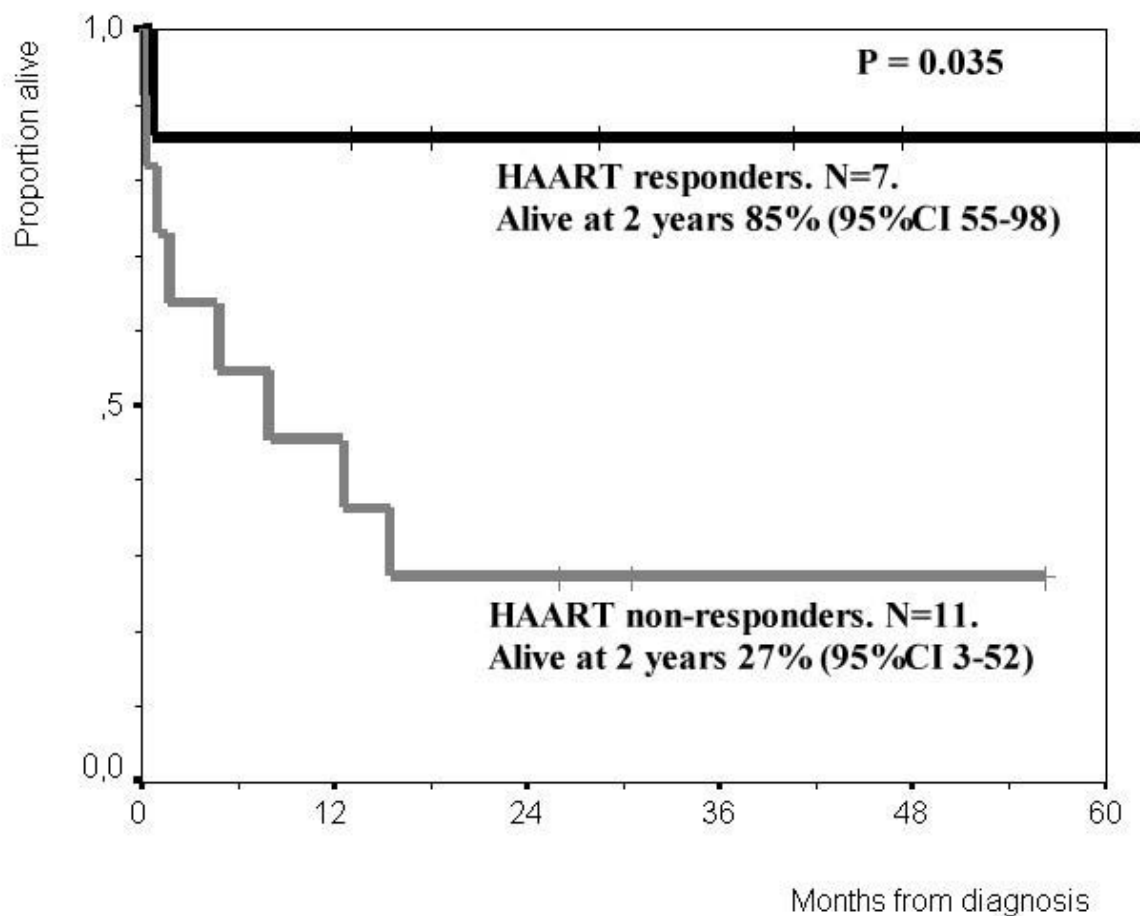
Taula 14. Característiques dels 19* pacients inclosos en la segona anàlisi estratificats segons la resposta al tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA).

Característica		Resposta a TARGA N=7	No resposta a TARGA N=11	Valor de p
Sense tractament amb TARGA		-	9	
TARGA previ al diagnòstic de LB		4	1	
TARGA des del diagnòstic de LB		3	1	
Edat (anys)	<i>Mediana (rang)</i>	42 (29-65)	34 (23-57)	NS
LDH (U/L)	<i>Mediana (rang)</i>	1024 (100 – 3553)	699 (307 – 9130)	NS
Albúmina (g/L)	<i>Mediana (rang)</i>	35 (33 – 46)	35 (26 – 44)	NS
CD4 (x10 ³ /mL)	<i>Mediana (rang)</i>	600 (195 – 1000)	177 (49 – 371)	p<0,01
Càrrega viral (còpiesx10 ³)	<i>Mediana (rang)</i>	<0,2 (<0,2 – 29)	515 (3,3 - >10 ³)	p<0,01
Gènere masculí	<i>N (%)</i>	6 (86)	9 (82)	NS
Estat general (ECOG) Zubrod >1	<i>N (%)</i>	3 (43)	5 (45)	NS
LAL3 (presentació leucèmica)	<i>N (%)</i>	3 (43)	2 (18)	NS
Malaltia voluminosa	<i>N (%)</i>	2 (29)	3 (27)	NS
Afectació del SNC	<i>N (%)</i>	2 (29)	1 (9)	NS

TARGA: tractament antiretroviral de gran activitat; SNC: sistema nerviós central.

* Un pacient sense dades de resposta a TARGA.

Figura 9. Diferències en la supervivència global a dos anys dels pacients VIH positius amb resposta al tractament antiretroviral d'alta eficàcia i els no respondedors tractats segons el protocol LAL3/97 [59]. Figura extreta de Oriol A, Ribera JM, Brunet S, et al. Haematologica 2005;90:990-2.



Protocol LAL3/LB04. Característiques de la cohort.

El segon protocol de tractament va començar el reclutament de pacients immunocompetents el juliol de 2003 i de pacients infectats pel VIH el setembre de 2004. L'agost de 2006 s'havien registrat 44 pacients de 10 centres tractats amb el protocol. La anàlisi es va centrar tan sols en pacients fins a 55 anys i malaltia extensa, amb l'objectiu d'obtenir dades de toxicitat del subgrup tractat de forma més intensiva. Trenta-sis pacients (82%) dels pacients registrats complien amb aquestes característiques (Taula 15).

Vint-i-nou dels pacients seleccionats per a la anàlisi eren varons (81%), l'edat mediana fou de 39 anys (rang 15–55). Set pacients (19%) presentaven malaltia voluminosa no ressecable (estadi II d'Ann Arbor) i 6 (17%) estadi III. Entre els pacients restants (estadi IV), 15 (42%) tenien afectació del moll d'os evident per morfologia i 10 d'ells (28%) complien criteris de malaltia leucèmica. En 8 pacients es va diagnosticar malaltia limfomatosa en estadi IV sense afectació de moll d'os.

Quatre pacients (2 amb leucèmia i 2 amb limfoma) presentaven afectació del SNC al diagnòstic (11%), 21 (58%) tenien masses abdominals voluminoses i 19 (53%) afectació del tracte gastrointestinal. La infiltració hepàtica o esplènica es va demostrar en 8 i en 2 casos, respectivament. Altres localitzacions extraganglionars inclogueren ronyons (5 casos), pulmó (5), cavitat oral (1), glàndula tiroides (1) i múscul esquelètic (1). Quatre pacients tenien una infecció activa al moment del diagnòstic i 4 més insuficiència renal lleu o moderada. L'estudi citogenètic fou evaluable en 26 pacients (72%), les translocacions típiques t(8;14)(q24;q32) i t(8;22)(q24;q11) estaven presents com a anomalia única en 16 i 1 pacients respectivament, 4 pacients presentaven alteracions addicionals complexes i 5 un cariotip diploide normal i un reordenament *C-MYC* no identificable per citogenètica convencional.

Dinou dels pacients (53%) estaven infectats pel VIH. Les característiques clíniques d'aquests pacients foren comparables a les dels pacients no infectats (taula 15). Disset dels pacients tenien la infecció diagnosticada entre 1 i 17 anys abans del diagnòstic de LB (mediana 8 anys) i 12 d'ells havien rebut TARGA durant una mitjana de 5 anys (rang 1–12). Addicionalment 5 pacients no rebien TARGA per presentar una xifra normal de limfòcits CD4-positius (4 casos) o per abandó del tractament (1). A 2

pacients se'ls va diagnosticar la infecció pel VIH alhora que la LB. Tots els pacients van continuar, reiniciar o començar el TARGA durant el primer cicle de tractament citostàtic per a la LB. Nou dels pacients havien patit malalties definitòries de sida (pneumònia per *Pneumocystis jiroveci* 2, candidiasi oral o esofàgica 2, tuberculosi 3 o lesions herpètiques disseminades 2). Al moment del diagnòstic de la LB, el 58% de pacients infectats pel VIH (11 casos) es trobaven en resposta immunològica al tractament antirretroviral (recompte de limfòcits CD4 superior a 200/ μ l) i el 42% (8 casos) presentaven càrregues virals indetectables.

Taula 15. Característiques dels 36 pacients inclosos en la anàlisi del protocol LAL3/LB04 estratificats en funció de la infecció pel VIH.

Característica		VIH-negatius N=17	VIH-positius N=19
Edat (anys)	<i>Mediana (rang)</i>	36 (15-55)	39 (29-54)
LDH (U/L)	<i>Mediana (rang)</i>	944 (131 – 10900)	693(243– 11036)
Albúmina (g/L)	<i>Mediana (rang)</i>	31 (20 – 42)	32 (21 – 50)
Gènere masculí	<i>N (%)</i>	12 (71)	17 (89)
Estat general ECOG >1	<i>N (%)</i>	14 (82)	10 (53)
Estadi	<i>N (%)</i>		
II voluminos – III		2 (12) / 3 (18)	5 (26) / 3 (16)
Presentació limfomatosa III-IV		5 (29)	8 (42)
Presentació leucèmica		7 (41)	3 (16)
Afectació del SNC	<i>N (%)</i>	3 (18)	1 (5)
Infecció pel VIH	<i>N (%)</i>		19 (53)
TARGA previ al diagnòstic de LB			12 (63)
TARGA des del diagnòstic de LB			7 (37)

LB: leucèmia/limfoma de Burkitt; SNC: sistema nerviós central; TARGA: tractament antiretroviral de gran activitat.

Protocol LAL3/LB04. Resposta al tractament d'inducció

Dels 17 pacients no infectats pel VIH, 15 van assolir la RC (88%), 1 va morir durant la inducció (cicle A) i un altre a causa de toxicitat durant el primer cicle B. Setze dels 19 pacients infectats pel VIH (84%) van obtenir la RC, 3 van morir durant la inducció (cicle A). Quatre de les morts tempranes es van produir en el contexte d'infeccions greus durant el període d'aplàsia inicial (un cas de cada un dels agents següents: *Geotrichum capitatum*, *Scedosporium prolificans* i pneumònia bilateral per un agent desconegut en pacients positius per al VIH i un cas de pneumònia per *Candida glabrata* en un pacient immunocompetent). El pacient restant (negatiu pel VIH) va patir una fallida multiorgànica atribuïda a toxicitat directa del tractament durant el primer cicle B. Per tant, la taxa global de RC va estar del 86%, sense que les diferències en taxes de RC i mort relacionada amb la inducció entre pacients positius i negatius pel VIH fossin estadísticament significatives. No es va identificar tampoc cap altra característica dels pacients o la malaltia amb significat pronòstic per a la obtenció de la RC o per patir mort precoç relacionada amb la inducció.

Protocol LAL3/LB04. Tractament de consolidació

Quatre dels pacients en que es va documentar la RC (3 d'ells positius pel VIH) no van poder completar els sis cicles planificats. Un pacient (VIH-negatiu) va recaure durant el tractament havent rebut tres cicles de tractament en total i havent estat en RC 1,8 mesos. En els altres tres casos, tots ells en pacients infectats pel VIH, la interrupció precoç del tractament va estar causada per toxicitat hematològica, en dos d'ells abocant a la mort per pneumònia durant la fase de neutropènia (una per *Aspergillus fumigatus* i l'altra per agent no identificat). En tots tres casos, la mort o interrupció definitiva del tractament es va produir després del primer cicle C de tractament. Vint-i-set pacients (75%) van completar els sis cicles de tractament previstos. La proporció de pacients infectats pel VIH que van poder completar el tractament planificat va estar inferior a la de resta de pacients (68% en front a 82%), però aquesta diferència no fou estadísticament significativa.

Protocol LAL3/LB04. Toxicitat i morbiditat relacionada amb el tractament.

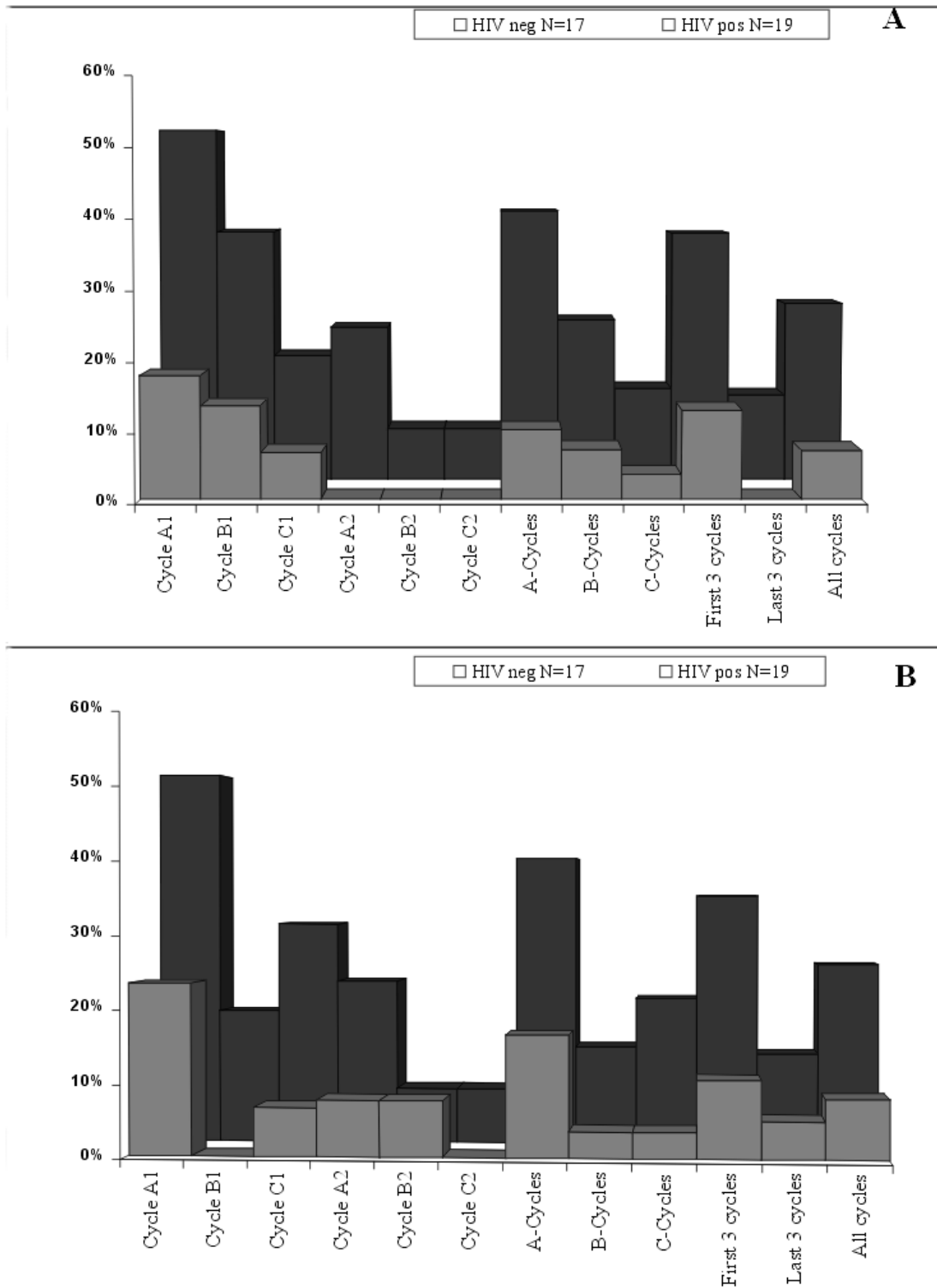
La prefase va estar ben tolerada i només es va comunicar un cas de síndrome de lisi tumoral en tota la cohort inclosa en la anàlisi. La figura 10 resumeix els principals efectes adversos documentats en els 176 cicles de tractament a altes dosis avaluats. La mielodepressió, particularment neutropènia va estar universal en tots els cicles i de grau 4 en pràcticament tots ells. La durada de les citopènies va estar similar en tots els cicles amb una mediana fins a la recuperació dels neutròfils a més de $0,5 \times 10^9/L$ de 7 dies (rang 0-24 dies) i de les plaquetes fins a més de $20 \times 10^9/L$ de 5 dies (rang 0-31).

Ni la durada de les citopènies ni la durada o freqüència d'endarreriment en els cicles següents relacionats amb les citopènies, van ser estadísticament diferents en pacients infectats o no pel VIH. Un pacient (infectat pel VIH), va interrompre de forma definitiva el tractament després del tercer cicle de tractament (primer cicle C) a causa de pancitopènia greu prolongada més de dos mesos. La incidència de mucositis greu en els pacients infectats pel VIH va estar superior de forma estadísticament significativa (incidència global de mucositis grau 3-4 17% -30 of 176 cicles-, 27% per a pacients infectats pel VIH i 7% per a la resta, $p=0,0005$). La mucositis no va ser igual de freqüent per a tots els cicles variant des del 4% (cicles B2 i C2) al 36% (cicle A1). Tant per a pacients infectats com no infectats pel VIH, va estar més freqüent després dels tres primers cicles de tractament que després dels tres darrers (figura 10).

La incidència global d'episodis infecciosos de graus 3 a 5 va estar del 17%, les diferències entre pacients negatius pel VIH (7 de 86 cicles, 8%) i positius (23 de 90 cicles, 26%), van estar estadísticament significatives ($p=0,0025$). També en aquest cas la incidència d'episodis infecciosos va ser més alta durant el primer cicle d'inducció (39%), reduint-se en cicles posteriors (<20% en qualsevol dels cicles posteriors a A1. figura 10). Altres tipus de toxicitat van tenir una incidència menor (2 episodis de nefrotoxicitat grau 3 durant cicles d'inducció i un episodi de neurotoxicitat grau 3 després de C1). La neurotoxicitat en relació a vincristina o a tractament intratecal va ser freqüent però d'intensitat lleu (grau 1-2) en la majoria de pacients. Tampoc es van observar diferències en quant a freqüència o intensitat en funció de la presència o no d'infecció pel VIH.

Durant el període de tractament i seguiment immediat posterior no es van observar infeccions oportunistes característiques de sida. Tots els episodis de candidiasi oral associada a mucositis es van donar durant episodis de neutropènia i, en conseqüència, no es van considerar associats a la immunodepressió pel sida.

Figura 10. Principals efectes adversos en 176 cicles de tractament avaluats del protocol LAL3/LB04. Mucositis grau 3-4 (A) i infeccions grau 3-4 (B) en funció de l'absència (clar) o presència (fosc) d'infecció pel VIH [70]. Extret de Oriol A, Ribera JM, Bergua J, et al. Cancer. 2008;113:117-25.



Protocol LAL3/LB04. Supervivència

Tant els 27 pacients que van completar els 6 cicles de tractament programat com el que va abandonar el tractament després de C1 per toxicitat hematològica, segueien en primera RC al moment de la anàlisi, després d'una mitjana de seguiment de 1,8 anys (rang, 0,8-4 anys). La probabilitat de SG a dos anys va ser del 77% (IC95%, 64%–90%). La SG per a pacients no infectats pel VIH va estar del 82% a 2 anys (IC95%, 65%–99%) i la dels pacients infectats pel VIH del 73% a 2 anys (IC95%, 54%–92%), sense que aquestes diferències fossin estadísticament significatives (figura 11). La OR per a pacients infectats pel VIH va estar 1,56 (IC95%, 0,37-6,53). Cap dels altres paràmetres inicials de malaltia registrats (incloent estadi, presència de masses voluminoses, malaltia leucèmica i afectació del SNC) va resultar un factor pronòstic amb associació estadísticament significativa al risc actuarial de mort. La SLM a dos anys per als 31 pacients que van assolir la RC va ser del 90% (IC95%, 81%–99%). Com queda reflectit a la figura 12, la SLM tampoc va estar diferent estadísticament entre pacients infectats o no infectats pel VIH (93% a 2 anys per pacients VIH-negatius, IC95%, 82%–99% i 87% per a VIH-positius, IC95%, 72%–99%). La HR per a pacients amb infecció pel VIH va estar 2,0 (IC95%, 0,18–22,22). Igualment, cap de les característiques inicials de la malaltia registrades es va associar a un risc augmentat de recaiguda o mort en pacients en RC.

Figura 11. Supervivència global dels pacients tractats segons el protocol LAL3/LB04 en funció de la presència d'infecció pel VIH [70]. Extret de Oriol A, Ribera JM, Bergua J, et al. Cancer. 2008;113:117-25.

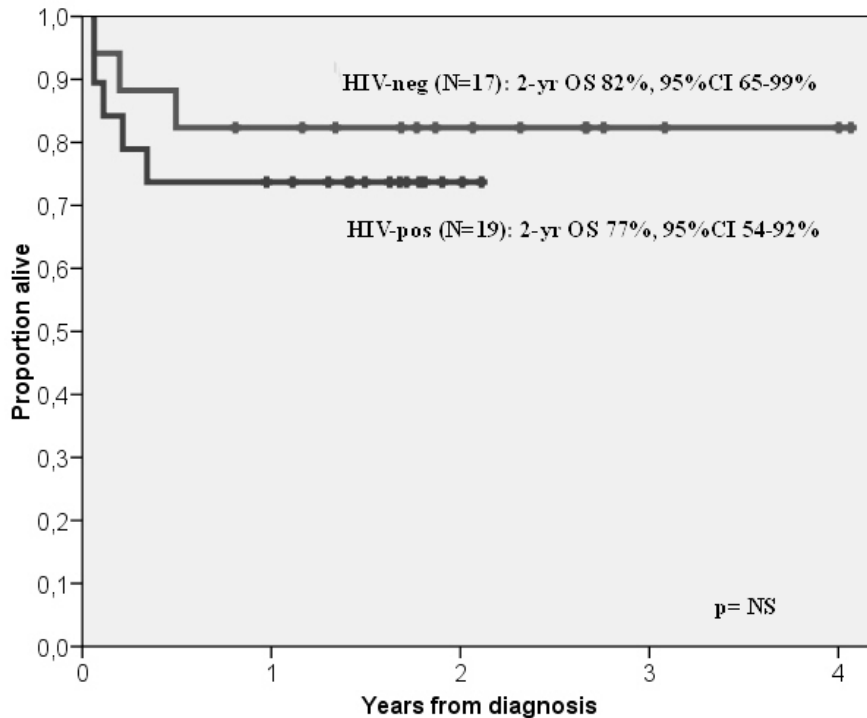
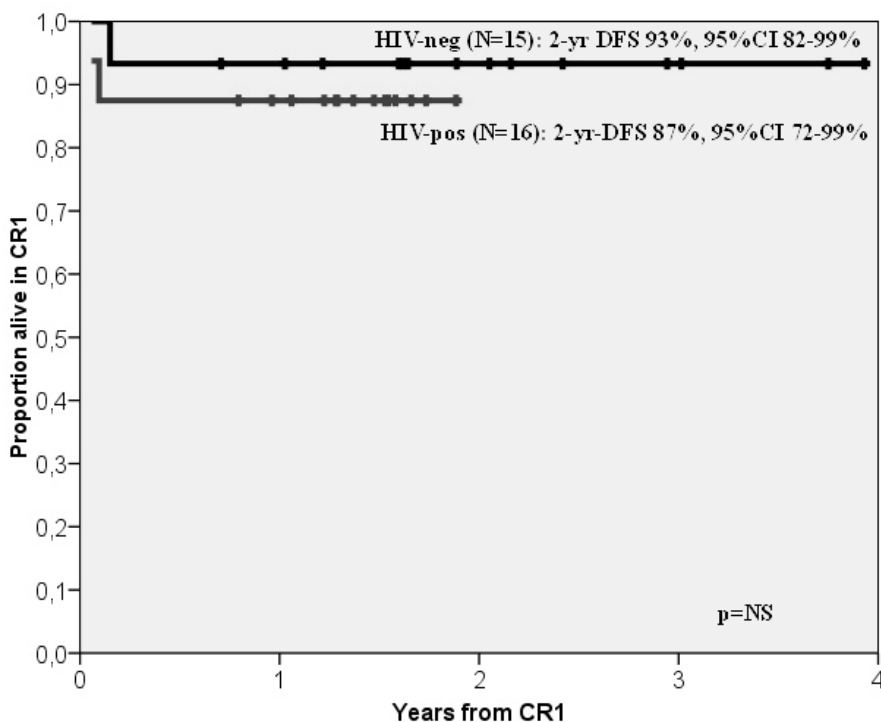


Figura 12. Supervivència lliure de malaltia dels pacients tractats segons el protocol LAL3/LB04 en funció de la presència d'infecció pel VIH [70]. Extret de Oriol A, Ribera JM, Bergua J, et al. Cancer. 2008;113:117-25.



Protocol LAL3/LB04. Events a llarg termini.

Catorze pacients tractats amb el protocol han estat seguits a llarg termini (més d'un any de seguiment lliure de tractament, mediana de seguiment de 37 mesos, amb un màxim de 43 mesos). Tres d'aquests pacients (21%) ja es trobaven en resposta immunològica i virològica al TARGA en el moment del diagnòstic de LB i cap d'ells la va perdre després de completar el tractament immunoquimioteràpic o durant el seguiment. Quatre pacients (29%) en resposta immunològica però amb càrrega viral detectable van poder assolir una resposta virològica després del tractament. Finalment, cinc dels set (71%) pacients amb infecció pel VIH no controlada al moment del diagnòstic van assolir i mantenir respostes des del punt de vista immunològic i serològic després del tractament. Després d'un seguiment de 496 pacients-any no s'han produït pèrdues de resposta al tractament amb TARGA i el nombre d'infeccions associades a l'VIH han estat limitades: micobacteriosis atípica (2 casos), enteritis de repetició per *Blastocystis spp* (1 cas) i sífilis (1 cas). Un pacient va desenvolupar un sarcoma de Kaposi. Cap dels pacients ha mort.

Discussió

Els cicles curts de poliquimioteràpia intensiva incloent altes dosis de metotrexat, citarabina, alquilants i antraciclins, han esdevingut l'estàndard de tractament de la LB. L'aplicació d'aquests tractaments dissenyats específicament per a la LB, ha millorat de forma espectacular els resultats que s'obtenien al tractar la LB amb els mateixos esquemes emprats per a la leucèmia limfoblàstica aguda [35] o el limfoma no hodgkinià [34].

La leucèmia/limfoma de Burkitt representa del 35% al 40% dels limfomes no hodgkinians en pacients infectats pel VIH [75-77]. El tractament d'aquests pacients també ha evolucionat des de pautes de quimioteràpia semi-intensives (tipus CHOP) a pautes més agressives iguals o similars a les emprades en pacients immunocompetents [58-61,80].

El protocol PETHEMA-LAL3/97 va estar una adaptació del protocol del grup alemany GMALL per a LAL B madura. La primera anàlisi va avaluar els resultats obtinguts en els primers 53 pacients registrats i tractats en l'àmbit nacional amb aquest protocol.

La SG global de la sèrie d'adults no seleccionats i amb malaltia avançada va estar del 50%. La sèrie incloïa pacients amb forma leucèmica i limfomatosa de la malaltia i, a diferència dels estudis d'altres grups, pacients amb LB associada a immunodepressió, particularment LB associada a infecció pel VIH. En conseqüència, els resultats globals són lleugerament inferiors als publicats en estudis o assaigs amb criteris de selecció més restrictius [48,50,53,56]. La SG i la SLM en pacients fins a 60 anys d'edat va estar del 66% i 60% respectivament. Aquesta dada ja assenyala l'edat com a factor pronòstic important. De fet, l'edat avançada (més de 60 anys) va estar el principal factor advers en quant a l'obtenció de la RC, la SLM i la SG. L'edat avançada és un dels factors associats a mal pronòstic que s'ha identificat de forma consistent en múltiples estudis [48,51]. La major part de morts en pacients d'edat avançada són atribuïbles a la toxicitat del tractament. Tot i això, els pacients d'edat avançada de la nostra sèrie tenien factors de risc addicionals com expressió leucèmica de la malaltia (en 8 casos) o immunodepressió (un pacient rebia tractament immunodepressor per a un trasplantament hepàtic per un hepatocarcinoma associat a infecció pel VHC, un altre havia estat sotmès a un trasplantament autogènec de progenitors hemopoètics un any abans com a tractament de consolidació d'un limfoma T i un tercer es trobava infectat

pel VIH i no rebia cap mena de tractament antiretroviral). Les reduccions en les dosis de metotrexat estipulades en el protocol en casos de toxicitat excessiva dels cicles previs no van estar suficients per reduir de forma significativa els efectes adversos dels cicles següents en pacients anyosos.

El millor tractament per a pacients d'edat avançada no està encara prou ben definit. Una intensificació amb rescat amb trasplantament autogènic de progenitors hemopoètics no és factible per a la majoria i una reducció important de la intensitat dels cicles per minimitzar la toxicitat podria veure's contrarestat per una reducció de l'eficàcia del tractament [56]. En conseqüència, els pacients d'edat biològica avançada requerien clarament un enfoc adaptat al seu risc específic. En el diseny del protocol següent, on els pacients joves rebien un nombre menor de cicles a canvi d'un increment en la intensitat d'aquests, es va optar per administrar cicles de menys intensitat als pacients de més de 55 anys.

Després de l'ajust per a l'edat com a covariable, la forma leucèmica de la malaltia, presentava una associació de significació estadística límit a la anàlisi multivariant. Els pacients amb LB amb expressió leucèmica van presentar un pronòstic inferior independentment de la seva situació immunològica, tot i que la mida de la cohort no oferia un poder estadístic adequat per poder demostrar aquesta associació de forma adequada.

La mortalitat en inducció va estar la principal causa de mort (21%). La mort en inducció va afectar de forma especial els pacients més fràgils: pacients d'edat avançada (3 casos), infectats pel VIH (4 casos), pacients en tractament immunodepressor per un trasplantament renal (2) i un pacient amb antecedents de malaltia de Hodgkin. Altres estudis publicats exclouien aquesta mena de pacients de les anàlisis. Tot i el tractament de prefase i les mesures d'hidratació preventives, la síndrome de lisi tumoral va estar de característiques greus en 6 casos i va contribuir en tres casos a la mort en inducció. Al moment del diseny del protocol, la rasburicasa, primer agent uricolític amb indicació per a la prevenció i tractament de la síndrome de lisi tumoral [57], no estava encara disponible. L'ús de rasburicasa va passar a estar recomanat en el protocol següent.

Com ja havien descrit altres autors amb anterioritat, es va constatar que la major part d'events apareixien aviat durant el seguiment. En tota la cohort no es va donar cap recidiva després del primer any de seguiment post-remisió. Amb aquest patró de recaigudes, el paper de la intensificació amb trasplantament, autogènic o al·logènic, no està ben definit i en tot cas s'hauria d'avaluar de forma prospectiva en pacients d'alt risc de recidiva de la LB, per exemple, en pacients amb presentació leucèmica de la malaltia. Cap grup cooperatiu inclou, pel moment, la intensificació i trasplantament en els seus protocols de LB.

Un dels objectius diferencials del protocol del grup PETHEMA enfront de protocols similars d'altres grups cooperatius, va estar el d'avaluar la toxicitat del tractament intensiu en pacients infectats pel VIH. El risc d'aparició de limfomes no hodgkinians en aquest tipus de pacients és 150 a 250 vegades el de la població general [81]. Tot i que aquest risc sembla estar reduïnt-se amb l'ús generalitzat de TARGA, com ja s'ha demostrat que passa en el sarcoma de Kaposi [82,83], els limfomes primaris del SNC [84] i el limfoma B difús de cèl.lula gran, aquest decrement no és tan clar per a la LB. El tractament de pacients amb LB associat a infecció pel VIH ha estat controvertit. Les respostes emprant tractaments convencionals per a limfoma han estat molt pobres [76,85], alhora que hi havia poc entusiasme en intentar tractaments més intensius a conseqüència del mal estat general de base de la major part dels pacients amb sida abans de l'ús del TARGA. De tota manera, diversos estudis van demostrar la tendència a una millora en el pronòstic del limfoma difús de cèl.lula gran B en aquests pacients si rebien un tractament antiretroviral adequat associat a la quimioteràpia (habitualment esquemes tipus CHOP o similars) [86-87] i un pronòstic encara superior en aquells bons respondedors al tractament antiretroviral [86,88,89]. La nostra hipòtesi va estar que aquesta millora seria similar en pacients amb LB associat a infecció pel VIH que rebessin tractament específic. Tot i que la mida de la mostra fou relativament reduïda, l'experiència demostrà que un tractament d'aquesta intensitat és factible a la LB associada a infecció pel VIH. Amb el protocol LAL3/97 es va obtenir una supervivència del 43% en pacients d'aquestes característiques, una xifra comparable a la obtinguda en el subgrup de pacients immunocompetents. Al moment de la presentació dels resultats no hi havia estudis similars publicats, tot i que una petita sèrie de 13 pacients infectats pel VIH i tractats amb hiperCVAD [58] anaven en la mateixa direcció que els resultats de PETHEMA. Altres autors estaven provant també els seus esquemes per a la LB en

pacients immunocompetents (per exemple CODOX-M/IVAC) en pacients amb infecció pel VIH [90] amb resultats igualment prometedors.

En definitiva, la primera anàlisi del protocol PETHEMA LAL3/97 va confirmar l'eficàcia del tractament intensiu en pacients adults amb LB en estadi avançat, amb l'excepció de pacients d'edat elevada, en els quals el protocol va estar excessivament tòxic. Alhora, va demostrar la hipòtesi de que aquests tractaments són també factibles en pacients infectats pel VIH, en els quals s'obté una proporció de remissions duraderes, propera a la dels pacients immunocompetents. Cinc dels sis pacients infectats pel VIH en RC continuada en el moment de la anàlisi havien rebut TARGA durant tot el tractament i durant el seguiment posterior. Tot i que l'estudi no va contemplar l'anàlisi de les interaccions farmacològiques entre els fàrmacs antiretrovirals i els citostàtics, no es va observar cap associació entre el tractament continuat amb fàrmacs antiretrovirals i una toxicitat superior. Aparantment, i de manera similar al que s'havia observat en el limfoma difús de cèl.lula gran B associat a infecció pel VIH [84,86,89], l'administració de TARGA semblava associar-se a una millora en el pronòstic en termes de SLM en pacients amb LB associat a infecció pel VIH. De tota manera, la mida de la mostra era insuficient per demostrar aquest darrer punt en la primera anàlisi de la cohort. En la segona anàlisi en canvi, amb un nombre lleugerament superior de pacients, i un seguiment més llarg, es va demostrar una diferència estadísticament significativa en supervivència entre els pacients respondedors al TARGA i aquells que o bé no seguien aquest tractament o bé no hi van respondre adequadament.

Al moment de la segona anàlisi, s'havia postulat un possible increment de toxicitat per interaccions medicamentoses, en pacients tractats amb combinacions de fàrmacs antirretrovirals i dosis intermitges de citostàtics [92,93]. Les característiques de la cohort tractada amb el protocol LAL3/LB97 no permetien descartar aquesta mena d'interaccions. La proporció relativament elevada de pacients que no completaren els vuit cicles de tractament previstos, suggeria una toxicitat probablement superior a la que patien els pacients immunocompetents. Tanmateix, quedava clar que un possible increment de la toxicitat quedava amplament compensat per un increment molt important de l'eficàcia. El benefici global per als pacients que rebien tractament antirretroviral de forma mantinguda va quedar clarament demostrat.

Per al disseny del protocol LAL3/LB04 es van requerir els següents ajusts específics per a subpoblacions de risc: primer, la reducció de la intensitat de dosi per a pacients d'edat avançada, on la mortalitat tòxica del protocol previ havia estat excessiva, i segon, la necessitat d'administrar TARGA en tot pacient infectat per VIH inclòs en el protocol, a la vista de la mala evolució d'aquells pacients que no el feien.

L'expressió intensa de CD20 a les cèl.lules de Burkitt, proveïa d'un argument per assajar la inclusió de rituximab en els tractaments per a la LB. Addicionalment, el rituximab havia demostrat eficàcia *in vitro* enfront de les cèl.lules de Burkitt [67]. Seguint amb la política habitual del grup PETHEMA, es va contemplar la inclusió de pacients infectats pel VIH i immunocompetents en el protocol LAL3/LB04 sense establir diferències en l'enfoc terapèutic d'uns i altres. Les dades del protocol previ i les d'altres grups recolzaven aquesta política. Tanmateix, al menys un estudi prospectiu i aleatoritzat avisava d'un probable augment dels problemes infecciosos dels pacients amb sida i que havien rebut rituximab [93]. Aquesta toxicitat, però, semblava limitada als pacients amb una immunodepressió més greu i no va estar detectada en estudis similars [94] ni tampoc en sèries retrospectives més curtes analitzant específicament pacients amb LB [58].

El protocol segueix reclutant pacients al moment actual, però va estar necessari establir una anàlisi preliminar per avaluar la conveniència de seguir incloent pacients infectats pel VIH després dels canvis en els cicles de tractament i, particularment, de l'addició de rituximab. Els protocols B-ALL/NHL2002 a Alemanya [95] i el LAL3/LB04 a Espanya incloïen una reducció del nombre de cicles per als pacients amb malaltia localitzada i reduccions de la intensitat dels cicles per als pacients d'edat avançada (més de 55 anys). En conseqüència, es va centrar l'estudi de toxicitat en el subgrup de pacients que van rebre la intensitat de dosi superior (malaltia avançada i menys de 55 anys). Addicionalment, aquesta selecció havia de permetre una comparació més correcta de la cohort de pacients infectats pel VIH amb la de pacients immunocompetents. S'esperava que els pacients infectats pel VIH fossin més joves i es presentessin en estadis clínics més avançats. Això hagués pogut estar un factor de confusió en consideració a que l'edat podria ser el factor pronòstic més important, tal i com havia

passat en la anàlisi del protocol previ [52]. Tenint en compte la baixa freqüència relativa de la LB i les dificultats d'obtenir una mostra de pacients nombrosa, era crític obtenir dos grups força homogenis en les seves característiques basals i de tractament per poder comparar les toxicitats amb el mínim biaix possible.

Per tant, la anàlisi es va limitar als dos grups de pacients (infectats i no infectats pel VIH) que van rebre la màxima intensitat de dosi, incloent dos cicles (cicles C) de citarabina a dosis altes, que no estaven presents al protocol anterior. Els 36 pacients seleccionats representaven el 82% del total de pacients registrats durant el període de reclutament i el 100% dels pacients infectats pel VIH per al mateix període. Les característiques clíniques i la situació immune dels pacients VIH-positius havien virat respecte al protocol previ en el sentit descrit per a la LB associada al VIH a la era del TARGA [78,79]. En aquest context, la LB és sovint d'aparició precoç en el curs de la infecció i sovint constitueix la malaltia inicial definitiva de sida en pacients amb xifres conservades de limfòcits CD4-positius. Tot i això, la LB va estar la malaltia definitiva de sida en tan sols en el 20% de la cohort en estudi. Aquest detall emfatitza el fet de que la millora en la tolerància al tractament no depèn tant d'un temps curt d'evolució de la malaltia, com d'un correcte control de la càrrega viral i les seves conseqüències immunològiques.

La funció immune relativament conservada i les càrregues virals baixes o negatives d'una proporció important dels pacients inclosos en l'estudi no representen un biaix de selecció sino un canvi real en les característiques dels pacients amb l'ús generalitzat de TARGA en les darreres dues dècades [96,97]. Aquests canvis proporcionen també un argument addicional per oferir a aquests pacients el benefici d'un tractament agressiu per a la LB tot i l'increment potencial en la toxicitat.

La toxicitat immediata del protocol va estar elevada, independentment de la situació del pacient en quant a infecció pel VIH i es va manifestar en forma de mielodepressió, infeccions associades a la neutropènia i mucositis, principalment. En conseqüència, els pacients van requerir hospitalització en una proporció important de cicles. La mortalitat en inducció també va estar important (14%), però no superior a la d'altres estudis incloent rituximab [68] o sense aquest fàrmac [90,98].

No es va produir cap recidiva entre els pacients infectats pel VIH. Això implica que el 10% de diferència en la supervivència observat és atribuïble a la toxicitat, particularment infecciosa. Tot i això, la diferència no va estar prou important per tenir significació estadística. Aquest increment de toxicitat no va anar en detriment del pronòstic, ni en termes de taxa de RC ni de SLM o SG. El pronòstic dels pacients infectats pel VIH tractats amb el protocol LAL3/LB04 va estar similar al comunicat per altres grups col.laboratius amb protocols similars incloent rituximab [68] i aparentment superior al reportat pels protocols previs, en que no s'inclouïa aquest fàrmac [48-53]. Els resultats en pacients immunodeprimits s'han reproduït en altres grups cooperatius emprant els mateixos protocols, sense que s'hagi trobat cap diferència ni en els característiques dels pacients ni en el pronòstic [99]

En absència encara de resultats d'estudis amplis en fase 3, les dades d'eficàcia de la cohort, donen suport a la tesi de que la combinació de quimioteràpia i immunoteràpia pot millorar el tractament de la LB en tota mena de pacients. Els resultats en termes de RC, SG i SLM confirmaren l'eficàcia de la combinació en pacients de característiques pronòstiques adverses. De tota manera, l'impacte concret del rituximab, combinat amb tractament citostàtic específic, és difícil d'avaluar en una sèrie relativament reduïda de pacients. La millora en els tractaments de suport en els darrers 10 anys pot haver contribuït també als resultats. Els pacients infectats pel VIH en particular, són difícils de comparar amb sèries prèvies [52,58,60] on el tractament antiretroviral no s'administrava de forma obligada o podia ser de menys eficàcia que les combinacions actuals. Tot i això les taxes de recaiguda són extraordinàriament baixes (un pacient), convertint les complicacions infeccioses en la principal causa directa de mort tant durant la inducció com durant les consolidacions (5 de 7, 71%). Els episodis de sèpsia i la pneumònia, particularment per fongs, estaven presents en la majoria de casos documentats d'infecció. És molt important identificar la infecció fúngica com una causa major de mort en inducció (per tant, cal considerar d'alt risc també a pacients amb poc tractament previ) i observar que aquesta complicació greu va afectar per igual a pacients infectats o no pel VIH. Per altra banda, en pacients en tractament amb TARGA, no sembla que el tractament amb rituximab i quimioteràpia tingui un efecte negatiu en l'estat immunitari dels pacients a llarg termini [100].

Estudis prospectius de gran escala, incloent el protocol LAL3/LB04 que segueix en període de reclutament, podran determinar amb més exactitud la contribució de

rituximab a la eficàcia a llarg termini del tractament. Malhauradament, és improbable que s'arribin a dissenyar estudis aleatoritzats que permetrien una comparació científicament vàlida en sentit estricte a causa de la relativament baixa incidència de la LB. Actualment s'està portant a terme un meta-anàlisi amb tots els estudis publicats, tant si inclouen rituximab com si no, que podria ajudar en aquest sentit. Estudis de cohort més amplis, poden ajudar també a definir factors amb significat pronòstic que permetin modificar futurs protocols ajustant al risc. De tota manera, les millores en futurs protocols, tant en pacients immunocompetents com infectats pel VIH, es centraran particularment en la reducció de la toxicitat [101] davant de l'evidència d'una taxa de recidives molt baixa.

El baix risc de recaiguda observat als protocols PETHEMA, recolza, per una banda, que l'addició de rituximab i no la intensificació de la quimioteràpia és una modificació segura i efectiva i per l'altra que ja no està justificat excloure als pacients infectats pel VIH dels protocols de quimioteràpia o immunoquimioteràpia intensives. L'ampliació de l'actual cohort, en nombre de pacients inclosos i en temps de seguiment, hauria de permetre identificar els pacients amb sida amb més risc de toxicitat excessiva o de recaiguda i definir si la reconstitució immune després del tractament és tan relevant per aquests pacients com sembla ser en els estudis previs a l'incorporació del rituximab.

En resum, la anàlisi intermitja del protocol LAL3/LB04 ha demostrat de forma prospectiva que la immunoquimioteràpia intensiva pot ser administrada de forma relativament segura a pacients amb LB associada a sida amb resultats comparables als obtinguts en pacients amb LB esporàdica, no associada a immunodepressió.

Conclusions

1.- La primera anàlisi de la cohort, demostrà que el tractament intensiu específic de la LB és factible en pacients infectats pel VIH. La infecció per VIH no va estar un factor de mal pronòstic ni va obligar a reduir el tractament per la seva excessiva toxicitat.

2.- La segona anàlisi demostrà que entre els pacients amb LB associat a infecció pel VIH, la manca de resposta o la no administració de TARGA conferia pitjor pronòstic. Contràriament, els pacients que segueixen un tractament antiretroviral efectiu, no tan sols podien tolerar els dos tractaments administrats de forma simultània, sino que tenien un pronòstic de la LB igual o similar al de la població immunocompetent i significativament superior al dels pacients que no rebien TARGA o no hi responien.

3.- L'addició de rituximab al tractament clàssic de la LB també va estar factible per als pacients infectats pel VIH i, novament, els resultats van estar similars als dels pacients immunocompetents, confirmant que, amb un bon control de la infecció pel VIH, els pacients infectats es beneficien d'un tractament de la LB tant intensiu com el dels pacients immunocompetents .

4.- El tractament amb immunoteràpia de la LB en malalts infectats pel VIH no determina toxicitat rellevant a llarg termini.

Bibliografia

1. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg.* 1958;46:218-223.
2. Lukes R, Collins R. New approaches to the classification of the lymphomata. *Br J Cancer.* 1975;31:1-28.
3. Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphoma: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer.* 1982;49:2112-2135.
4. Bennett J, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med.* 1985;103:620-625.
5. Harris N, Jaffe E, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994;84:1361-1392.
6. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-994.
7. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997;89:3909-3918.
8. Harris N, Jaffe E, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;17:3835-3849.
9. Diebold J, Jaffe ES, Raphael M, Warnke RA. Burkitt lymphoma. In: Jaffe E, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *Pathology and Genetics: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tumours.* Lyon, France: AIARC Press; 2001:181-184.

10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue (4th Ed). Lyon, France: IARC; 2008.
11. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist*. 2006;11:375-383.
12. Rainey JJ, Omenah D, Sumba PO, Moormann AM, Rochford R, Wilson ML. Spatial clustering of endemic Burkitt's lymphoma in high-risk regions of Kenya. *Int J Cancer*. 2007;120:121-127.
13. Moormann AM, Chelimo K, Sumba PO, Tisch DJ, Rochford R, Kazura JW. Exposure to holoendemic malaria results in suppression of Epstein-Barr virus-specific T cell immunosurveillance in kenyan children. *J Infect Dis*. 2007;195:799-808.
14. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*. 2004;104:3009–3020.
15. Davi F, Delecluse H, Guiet P, Gabarre J, Fayon A, Gentilhomme O, et al. Burkitt-like lymphomas in AIDS patients: characterization within a series of 103 human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*. 1998;16:3788-3795.
16. Batlle M, Ribera JM, Oriol A, Pastor C, Mate JL, Fernández-Avilés F, et al. Usefulness of tumor markers CA 125 and CA 15.3 at diagnosis and during follow-up in non-Hodgkin's lymphoma: study of 200 patients. *Leuk Lymphoma*. 2005;46:1471-6.
17. Cogliatti SB, Novak U, Henz S, Schmid U, Moller P, Barth TF; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Diagnosis of Burkitt lymphoma in due time: a practical approach. *Br J Haematol*. 2006;134:294-301.
18. Chapman C, Wright D, Stevenson F. Insight into Burkitt's lymphoma from immunoglobulin variable region gene analysis. *Leuk Lymphoma*. 1998;30: 257-267.
19. Hecht J, Aster J. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:3703-3721.
20. Shiramizu B, Barriga F, Neequaye J, Jafri A, Dalla-Favera R, Neri A, et al. Patterns of chromosomal breakpoint locations in Burkitt's lymphoma: relevance to geography and Epstein-Barr virus association. *Blood*. 1991;77: 1516-1526.
21. Lieberson R, Ong J, Shi X, Eckhardt L. Immunoglobulin gene transcription ceases upon deletion of a distant enhancer. *EMBO J*. 1995;14:6229-6238.

22. Guikema JE, de Boer C, Haralambieva E, Smit LA, van Noesel CJ, Schuurung E, Kluin PM. IGH switch breakpoints in Burkitt lymphoma: exclusive involvement of noncanonical class switch recombination. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006;45:808-19.
23. Coller H, Grandori C, Tamayo P, Colbert T, Lander ES, Eisenman RN, et al. Expression analysis with oligonucleotide microarrays reveals that Myc regulates genes involved in growth, cell cycle, signaling, and adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:3260-3265.
24. Sánchez-Beato M, Sánchez-Aguilera A, Piris M. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. *Blood*. 2003;101:1220-1235.
25. Dang C, Resar L, Emison E, Kim S, Li Q, Prescott JE et al. Function of the c-Myc oncogenic transcription factor. *Exp Cell Res*. 1999;253:63-77.
26. Dave SS, Fu K, Wright GW, Lam LT, Kluin P, Boerma EJ, et al.; Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*. 2006;354:2431-2442.
27. Hummel M, Bentink S, Berger H, Klapper W, Wessendorf S, Barth TF, et al.; Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med*. 2006;354:2419-2430.
28. Harris NL, Horning SJ. Burkitt's lymphoma--the message from microarrays. *N Engl J Med*. 2006;354:2495-2498.
29. Quintanilla-Martínez L, de Jong D, de Mascarel A, Hsi ED, Kluin P, Natkunam Y, et al. Gray zones around diffuse large B cell lymphoma. Conclusions based on the workshop of the XIV meeting of the European Association for Hematopathology and the Society of Hematopathology in Bordeaux, France. *J Hematop*. 2009 November; 2(4): 211–236.
30. Kluin PM, Harris NL, Stein H. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: B-Cell Lymphoma, Unclassifiable, With Features Intermediate Between Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Burkitt Lymphoma (4th Ed). Lyon, France: IARC; 2008.
31. Stein H, Warnke RA, Chan WC, Gatter KC. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified (4th Ed). Lyon, France: IARC; 2008.

32. Au WY, Gascoyne RD, Viswanatha DS, Skinnider BF, Connors JM, Klasa RJ, Horsman DE. Concurrent chromosomal alterations at 3q27, 8q24 and 18q21 in B-cell lymphomas. *Br J Haematol*. 1999;105:437–440.
33. Kanungo A, Medeiros LJ, Abruzzo LV, Lin P. Lymphoid neoplasms associated with concurrent t(14;18) and 8q24/c-MYC translocation generally have a poor prognosis. *Mod Pathol*. 2006;19:25–33.
34. Klapper W, Stoecklein H, Zeynalova S, Ott G, Kosari F, Rosenwald A, et al. Structural aberrations affecting the MYC locus indicate a poor prognosis independent of clinical risk factors in diffuse large B-cell lymphomas treated within randomized trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Leukemia*. 2008;22(12):2226–2229.
35. Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, Takeuchi K, Koike J, Motomura S, et al. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. *Haematologica*. 2009 Jul;94(7):935-43.
36. Carbone A, Gloghini A, Aiello A, Testi A, Cabras A. B-cell lymphomas with features intermediate between distinct pathologic entities. From pathogenesis to pathology. *Hum Pathol*. 2010 May;41(5):621-31.
37. Liu D, Shimonov J, Primanneni S, Lai Y, Ahmed T, Seiter K. t(8;14;18): A 3-way chromosome translocation in two patients with Burkitt's lymphoma/leukemia. *Mol Cancer*. 2007; 6: 35.
38. Motlló C, Grau J, Juncà J, Ruiz N, Mate JL, Orna E. Translocation (3;8)(q27;q24) in two cases of triple hit lymphoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2010;203: 328-332.
39. Zeng W, Lechowicz MJ, Winton E, Cho SM, Galt JR, Halkar R. Spectrum of FDG PET/CT findings in Burkitt lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2009;34:355-8.
40. Riad R, Omar W, Sidhom I, Zamzam M, Zaky I, Hafez M, Abdel-Dayem HM. False-positive F-18 FDG uptake in PET/CT studies in pediatric patients with abdominal Burkitt's lymphoma. *Nucl Med Commun*. 2010;31:232-8.
41. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007;109:3189-3197.

42. Miller T, Grogan T, Dahlberg S, Spier CM, Brazier RM, Banks PM, et al. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. *Blood*. 1994;83:1460–1466.
43. Murphy S, Bowman W, Abromowitch M, Mirro J, Ochs J, Rivera G, et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (S Ig+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*. 1986;4:1732-1739.
44. Patte C, Phillip T, Rodary C, Zucker JM, Behrendt H, Gentet JC, et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol*. 1991;9:123-132.
45. Bowman W, Shuster J, Cook B, Griffin T, Behm F, Pullen J, et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1996;14:1252-1261.
46. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Lampert F, Harbott J, Henze G, et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood*. 1992;80:2471-2478.
47. Divine M, Casassus P, Koscielny S, Bosq J, Sebban C, Le Maignan C, et al. Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. *Ann Oncol*. 2005;16:1928-35.
48. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, Gassmann W, Loffler H, Fonatsch C, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1996;87:495-508.
49. Todeschini G, Tecchio C, Degani D, Meneghini V, Marradi P, Balter R, et al. Eighty-one percent event-free survival in advanced Burkitt's lymphoma/ leukemia: no differences in outcome between pediatric and adult patients treated with the same intensive pediatric protocol. *Ann Oncol*. 1997;8:S77-S81.
50. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, Hatton CS, Norbert P, 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.
51. Lee E, Petroni G, Schiffer CA, Freter CE, Johnson JL, Barcos M, et al. Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of Cancer and Leukemia Group B study 9251. *J Clin Oncol.* 2001;19:4014-4022.
52. Oriol A, Ribera JM, Esteve J, Sanz MA, Brunet S, Garcia-Boyeró R, et al. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica.* 2003;88:445-53.
53. Thomas D, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Faderl S, Albitar M, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1999;17:2461-2470.
54. Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, Hernández-Rivas JM, Rivas C, Bethencourt C, et al. Central nervous system recurrence in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for prophylaxis. *Cancer.* 2006;106:2540-6.
55. Rizzieri DA, Johnson JL, Niedzwiecki D, Lee EJ, Vardiman JW, Powell BL, et al. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukaemia and lymphoma: final results of Cancer and Leukaemia Group B study 9251. *Cancer.* 2004;100:1438-1448.
56. Lacasce A, Howard O, Lib S, Fisher D, Weng A, Neuberg D, Shipp M. Modified Magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymph.* 2004;45:761-767.
57. Pui CH, Relling MV, Lascombes F, Harrison PL, Struxiano A, Mondesir JM, et al. Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies. *Leukemia.* 1997; 11:1813-16.
58. Cortes J, Thomas D, Rios A, Koller C, O'Brien S, Jeha S, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone, and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer.* 2002;94:1492-1499.
59. Oriol A, Ribera JM, Brunet S, del Potro E, Abella E, Esteve J. Highly active antiretroviral therapy and outcome of AIDS-related Burkitt's lymphoma or
-
-

- leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica*. 2005;90:990-2.
60. Hoffmann C, Wolf E, Wyen C, Fatkenheuer G, Van Lunzen J, Stellbrink HJ, et al. AIDS-associated Burkitt or Burkitt-like lymphoma: short intensive polychemotherapy is feasible and effective. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:1872-80.
61. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, La Cruz J, Oriol A, Valencia E, et al. Comparison of CHOP treatment with specific short-intensive chemotherapy in AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukemia. *Med Clín (Barc)* 2011;136:323-8.
62. Song KW, Barnett MJ, Gascoyne RD, Horsman DE, Forrest DL, Hogge DE, et al. Haematopoietic stem cell transplantation as primary therapy of sporadic adult Burkitt lymphoma. *Br J Haematol*. 2006;133:634-637.
63. van Imhoff GW, van der Holt B, MacKenzie MA, Ossenkoppele GJ, Wijermans PW, Kramer MH, et al. Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. *Leukemia*. 2005;19:945-952.
64. Patte C, Auperin A, Gerrard M, Michon J, Pinkerton R, Sposto R, et al. for the FAB/LMB96 International Study Committee. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*. 2007;109:2773-2780.
65. Sweetenham J, Pearce R, Taghipour G, Blaise D, Gisselbrecht C, Goldstone A. Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma: outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: results from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 1996;14:2465-2472.
66. Peniket A, Ruiz de Elvira M, Taghipour G, Cordonnier C, Gluckman E, de Witte T, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:667-678.
67. Daniels I, Abulayha AM, Thomson BJ, Haynes AP. Caspase-independent killing of Burkitt lymphoma cell lines by rituximab. *Apoptosis*. 2006;11:1013-1023.

68. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, García-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;106:1569-1580.
69. Farrell C, Lee J, Shin E, Cebrat M, Cole P, Hayward S. Inhibition of Epstein-Barr virus-induced growth proliferation by a nuclear antigen EBNA2-TAT peptide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:4625-4630.
70. Oriol A, Ribera JM, Bergua J, Giménez Mesa E, Grande C, Esteve J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer*. 2008;113:117-25.
71. Mittelman F (ed): *ISCN: an International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel, Switzerland, Karger, 1995.
72. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2000; 283: 381-90.
73. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient, II: analysis and examples. *Br J Cancer*. 1977; 35: 1-39.
74. Cox D. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B*. 1972;34:187-220.
75. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-481.
76. Xicoy B, Ribera JM, Esteve J, Brunet S, Sanz MA, Fernández-Abellán P, Feliu E. Post-transplant Burkitt's leukemia or lymphoma. Study of five cases treated with specific intensive therapy (PETHEMA ALL-3/97 trial). *Leuk Lymphoma*. 2003 Sep;44(9):1541-3.
77. Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, Devesa SS, Percy C, Yellin FJ, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 1997; 73: 645-50.
78. Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, Antunes F, Miller V, Gatell JM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood*. 2001; 98: 3406-12.

79. Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Châtelet FP et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood*. 2001; 98: 2339-44.
80. Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Schiantarelli C, Nigra E, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood*. 2002; 100: 1984-88.
81. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*. 2001; 285: 1736-45.
82. Ledergerber B, Telenti A, Egger M. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort Study*. *BMJ*. 1999; 319: 23-4.
83. Eltom MA, Jemal A, Mbulaiteye SM, Devesa SS, Biggar RJ. Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in United States from 1973 to 1998. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 1204-10.
84. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, Eggers C, Stoehr A, Plettenberg A, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS*. 2001; 15: 2119-27.
85. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23: 4430-4438.
86. Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001; 15: 1483-91.
87. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol*. 2001; 112: 909-15.

88. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Romeu J, Sirera G, Mate JL, et al. Favorable impact of virologic response to highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-related lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2002; 43: 1837-42.
 89. Ribera JM, Navarro JT. Human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2008;93: 1129-1132.
 90. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, Qin J, Portlock C, Moskowitz C, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicine, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer*. 2003; 98:1196–1205.
 91. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 2001;19:2171-8.
 92. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood*. 1992; 80: 8-20.
 93. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, Levine AM, Scadden DT. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. 2005; 106:1538–1543.
 94. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, González-Barca E, Miralles P, López-Guillermo A, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma. Results of a phase II trial. *Br J Haematol*. 2008;140:411-419.
 95. Hoelzer D, Hiddemann W, Baumann A, Döhner H, Dührsen U, Fietkau R, et al. High survival rate in adults Burkitt's lymphoma/leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with mediastinal involvement. *Blood*. 2007; 110: 159a.
 96. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338: 853-60.
 97. Fordyce EJ, Singh TP, Nash D, Gallagher B, Forlenza S. Survival rates in NYC in the era of combination ART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:111-8.
-
-

98. Galicier L, Fieschi C, Borie R, Meignin V, Daniel MT, Gérard L, Oksenhendler E. Intensive chemotherapy regimen (LMB86) for St Jude stage IV AIDS-related Burkitt lymphoma/leukemia: a prospective study. *Blood*. 2007;110: 2846-2854.
99. Ribera JM, Wyen Ch, Morgades M, Hoffmann C, Oriol A, Fätkenheuer G, et al. Specific Chemotherapy and Rituximab in HIV-Infected Patients with Burkitt's Leukemia or Lymphoma. Results of a German-Spanish Study and Analysis of Prognostic Factors. *Blood*. 2010;116: 3944a.
100. Montoto S, Wilson J, Shaw K, Heath M, Wilson A, McNamara C, et al. Excellent immunological recovery following CODOXM/IVAC, an effective intensive chemotherapy for HIV-associated Burkitt's lymphoma. *AIDS*. 2010; 24:851–856.
101. Spina M, Chimienti E, Martellotta F, Vaccher E, Berretta M, Zanet E, et al. Phase 2 Study of Intrathecal, Long-Acting Liposomal Cytarabine in the Prophylaxis of Lymphomatous Meningitis in Human Immunodeficiency Virus-Related Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer*. 2010;116:1495-501.

Apèndix

APÈNDIX I

Albert Oriol,

Josep-Maria Ribera,

Jordi Esteve,

Miguel-Angel Sanz,

Salut Brunet,

Raimundo Garcia-Boyero,

Pascual Fernández-Abellán,

Josep-Maria Martí,

Eugènia Abella,

Magdalena Sánchez-Delgado,

Maria-Jesús Peñarrubia,

Joan Besalduch,

Maria-José Moreno,

Domingo Borrego,

Evarist Feliu,

Juan-José Ortega

on behalf of the PETHEMA Group, Spanish Society of Hematology.

Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study.

Haematologica 2003; 88: 445 – 453.



Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study

ALBERT ORIOL, JOSEP-MARIA RIBERA, JORDI ESTEVE, MIGUEL-ANGEL SANZ, SALUT BRUNET, RAIMUNDO GARCIA-BOYERO, PASCUAL FERNÁNDEZ-ABELLÁN, JOSEP-MARIA MARTÍ, EUGÈNIA ABELLA, MAGDALENA SÁNCHEZ-DELGADO, MARIA-JESÚS PEÑARRUBIA, JOAN BESALDUCH, MARIA-JOSÉ MORENO, DOMINGO BORREGO, EVARIST FELIU, AND JUAN-JOSÉ ORTEGA ON BEHALF OF PETHEMA GROUP, SPANISH SOCIETY OF HEMATOLOGY

Background and Objectives. Short, intensive multiagent chemotherapy has resulted in significant progress in Burkitt's lymphoma and leukemia. A protocol was designed to treat all adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia with the aims of comparing the response to therapy and survival with regards to their HIV infection status.

Design and Methods. Fifty-three adult patients with advanced stage Burkitt's lymphoma or Burkitt's leukemia were treated. Response to therapy, survival and toxicity were evaluated according to their HIV infection status.

Results. The median age of the patients was 53 years (range 15-74). There were no differences in CR rates between HIV-negative (77%) and HIV-positive patients (71%). Only age > 60 years was associated with a lower CR rate (OR 0.18, 95%CI 0.04-0.81, $p=0.026$). The 2-year overall survival (OS) probability was 51% (95%CI, 38%-64%) for the 53 patients. The OS of HIV-negative and HIV-positive patients did not significantly differ. Only age > 60 years was associated with a shorter OS (OR 5.1, 95%CI 2.0-12.7, $p=0.001$). The 2-year disease free survival (DFS) for the 40 patients achieving CR was 50% (95%CI, 45%-75%). Age > 60 years was the only identified factor associated with a shorter DFS (OR 5.2, 95%CI 1.4-20, $p=0.015$).

Interpretation and conclusions. This study confirms the effectiveness of intensive strategies in adult patients with advanced stage Burkitt's lymphoma or leukemia. It also shows the feasibility of these strategies in individuals with HIV infection with comparable results. Advanced age proved to be the main adverse prognostic factor for response to therapy and survival.

Key words: Burkitt's lymphoma/leukemia, HIV infection, intensive chemotherapy.

Haematologica 2003;88:445-453
http://www.haematologica.org/2003_04/88445.htm

©2003, Ferrata Storti Foundation

Mature B-cell lymphoblastic leukemia or FAB (French-American-British) L3 acute lymphoblastic leukemia (L3ALL) and Burkitt's lymphoma (BL) are regarded as different manifestations of the same neoplasia.¹ Short, intensive multiagent chemotherapy including high-dose methotrexate, cytarabine and anthracycline has resulted in significant progress in the treatment of Burkitt's lymphoma/leukemia in children.²⁻⁶ These same protocols have also been associated with high complete remission (CR) and long-term event-free survival rates in adults.⁷⁻¹¹

Burkitt's or Burkitt-like lymphomas represent 20% to 40% of human immunodeficiency virus (HIV)-associated lymphomas.¹² The risk of patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) developing these lymphomas is 200 to 1,000 times higher than that of the general population.¹³ In contrast to other HIV-associated lymphomas, BL may develop earlier during the natural course of HIV infection, when CD4⁺ lymphocyte counts are relatively preserved.^{14,15} Nevertheless, the prognosis of patients with HIV-associated BL is considered to be poor.

The use of highly active antiretroviral therapy (HAART) has changed the long-term outcome of patients with HIV infection, improving CD4 lymphocyte counts, decreasing the incidence of AIDS-associated opportunistic infections, and resulting in prolonged survival.¹⁶ HAART has also led to a decrease in the incidence of Kaposi's sarcoma¹⁷ and primary central nervous system (CNS) lymphoma.¹⁸ HAART has been associated with a higher probability of long-term disease-free survival and overall survival in primary CNS lymphoma,¹⁹ systemic non-Hodgkin's lymphoma^{20,21} and Hodgkin's disease^{22,23} in patients with HIV infection.

The PETHEMA group designed a prospective, non-controlled, multicenter study (PETHEMA-LAL3/97) to treat all consecutive adult patients with mature B-cell lymphoma/leukemia regardless of their HIV status. The aims of this study were to report the overall results of the protocol and to compare the response to therapy and survival with regards to HIV infection status.

Design and Methods

Eligibility and diagnostic criteria

From June 1997 to May 2001, 58 adult (> 15 years) patients with newly diagnosed BL or L3ALL were prospectively included in the PETHEMA (*Programa para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas*,

Correspondence: Josep Maria Ribera, MD, Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Ctra. Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Spain. E-mail: jmribera@ns.hugtip.scs.es

Spanish Society of Hematology) LAL3-97 trial. Patients were eligible for the study if they were over 15 years of age and had been newly diagnosed as having advanced stage BL (stages III and IV or stage II with a bulky mass) or L3ALL, including those who had history of immunodeficiency or a previous malignant disease. There was no restriction by performance status, older age, or organ dysfunction if it was due to BL or L3ALL. HIV infected patients were eligible regardless of the CD4⁺ lymphocyte count, use of antiretroviral therapy, or history of other AIDS-defining conditions.

The diagnosis of BL or L3ALL was established according to REAL/WHO¹ and FAB criteria,²⁴ respectively. L3ALL was considered if atypical bone marrow cells were higher than 20%. A mature B-cell immunophenotype was defined as reactivity to B-cell antigens (CD10, CD19, CD20, CD22, CD24 in cell suspensions or frozen tissue, or CD20 and CD79a in fixed tissue) and monoclonality of surface immunoglobulins. Cytogenetic study of bone marrow, peripheral blood or lymph node or tumor mass was performed in institutional laboratories using direct methods and unstimulated short-term (24 and 48 hours) cultures with G-banding, following the *International System for Human Cytogenetics*²⁵ guidelines. Central nervous system disease was defined as the presence of blasts in the cerebrospinal fluid (CSF), cranial nerve palsy not related to a facial tumor, clinical signs of spinal cord compression or an intracranial mass.

Parameters evaluated

At the time of referral, the history of the patients was determined and a physical examination was performed. Complete blood cell count, coagulation and biochemical profiles, bone marrow aspiration or biopsy, lumbar puncture for cytological CSF analysis, chest radiography and chest, abdomen and pelvis computerized tomography (CT) scans were carried out. Assessment of left ventricular cardiac function was recommended before the onset of therapy. Immunophenotypic and cytogenetic studies were performed in both cytological samples and/or fixed tissue whenever possible.

Sequential evaluations included complete blood counts, liver and renal function studies and coagulation profiles. CD4 lymphocyte counts (by flow cytometry) and HIV viral load counts (Nuclisens HIV-1QT, Organon Teknica, Doxotel, The Netherlands) were obtained from HIV positive patients.

After completion of therapy, assessments were performed every three months for the first year, every six months during the second year and annually thereafter.

Chemotherapy regimen

The chemotherapy schedule was derived from the German Adult Lymphoblastic Leukemia (GMALL) B-

ALL 05/93 protocol with slight modifications and is summarized in Table 1. Briefly, a pre-phase treatment with cyclophosphamide 200 mg/m² intravenously (iv) over 1 hour and prednisone 60 mg/m² iv every 24 hours for five doses on days 1-5 was given to prevent the tumor lysis syndrome. Afterwards, eight courses of alternating intensive chemotherapy were given at three-week intervals. A-cycles (induction and consolidations, 2, 4, and 6) included vincristine, methotrexate, ifosfamide, dexamethasone, VM26 and cytarabine. B-cycles (consolidations 1, 3, 5, and 7) consisted of the same doses of vincristine, methotrexate and dexamethasone, cyclophosphamide and doxorubicin. Central nervous system prophylaxis included intrathecal administration of methotrexate, cytarabine and hydrocortisone on days 1 and 5 of each cycle. During induction the first dose of intrathecal treatment was administered on day 1 of the pre-phase treatment. Patients with documented CNS involvement received intrathecal chemotherapy twice weekly during induction until the CSF cell count normalized and the cytological examination was negative and then followed the prophylactic scheme described above. Patients provided informed consent according to institutional guidelines before entering the study.

Supportive care and complementary treatment

During the first course, allopurinol was given together with intravenous hydration and alkalinization to reduce the complications of tumor lysis. At the time this protocol was started, rasburicase was not authorized in Spain and, thus, was not used. Afterwards, only hydration (3,000 mL/m² day) and alkalinization (40 mmol of sodium bicarbonate per liter of hydration) were mandatory. Calcium leucovorin was given at a dose of 75 mg/m² iv 12 hours after the completion of methotrexate; a second dose of 30 mg/m² iv was given 3 hours later and continued at a dose of 10 mg/m² iv every 6 hours until methotrexate blood levels were less than 0.2 µ/L. Afterwards, two additional doses of oral calcium leucovorin were given. Standard doses of methotrexate were reduced to 0.5 g/m² for patients aged >50 years, or those with serum creatinine >2 mg/dL or serum total bilirubin > 2 mg/dL, being raised according to tolerance in subsequent cycles. G-CSF (5 µg/kg/day subcutaneously) was administered in each cycle if severe neutropenia was present in the previous cycle in order to maintain the intervals between cycles. No maintenance therapy was administered after completion of the eight cycles. Hospitalization, prophylaxis and management of infections and transfusion policy were not prescribed by the protocol and were implemented according to the specific protocols of each participating hospital. Triple drug HAART (at least one or

two protease inhibitors and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors)²⁶ was recommended to all HIV infected patients upon diagnosis of Burkitt's lymphoma/leukemia. Patients who were already receiving antiretroviral therapy prior to the diagnosis of Burkitt's lymphoma/leukemia continued their therapy; otherwise, HAART therapy was started during the first chemotherapy course and was continued after the end of therapy.

Response criteria and toxicity evaluation

Complete remission (CR) was defined as 5% blasts in a normocellular marrow associated with peripheral blood recovery and complete resolution of extramedullary disease as assessed by clinical examination, imaging studies and CSF cytology. An induction death was defined as death within four weeks of the initiation of therapy. Resistant disease was diagnosed when a patient survived the induction treatment but did not achieve CR, and relapse was defined as disease recurrence at any site after at least two months of documented CR. CR was assessed after induction treatment in L3ALL patients and at the end of consolidation in patients with BL. Overall survival (OS) was calculated from the first day of chemotherapy to death due to any cause or to the date of the last follow-up contact for patients who were alive (July 2002).

Disease-free survival (DFS) was calculated for patients having achieved CR from the day of documented CR to death due to any cause, relapse or to the date of the last follow-up contact for patients who did not experience any event. As there was no provision in the protocol for stem cell transplantation (SCT), patients submitted to this procedure were censored from analysis of OS and DFS at the time of SCT. In HIV-infected patients, a virological response to HAART was defined as having total HIV RNA loads below the limit of detection in serum (<80 copies/mL). Toxicity was evaluated according to the WHO criteria.

Statistical methods

Patients were stratified according to their HIV status and the diagnosis (BL or L3ALL). Parameters tested for association with CR and survival included age, sex, performance status, bulky disease, leukemic disease, stage, central nervous system involvement, LDH, albumin and HIV status. The associations between the initial characteristics and comparisons among strata were explored by means of the χ^2 test, Fisher's exact test or Student's t test. Prognostic factors associated with CR were calculated using the χ^2 test and odds ratios and 95% confidence intervals (95%CI) were calculated by logistic regression analysis. OS and DFS were plotted according to the Kaplan-Meier method.²⁷ The log-rank test²⁸ was used for univariate analyses and the Cox model for multivariate analyses of OS and DFS.

Table 1. PETHEMA LAL3/97 protocol treatment.

Pre-phase		
Cyclophosphamide	200 mg/m ² iv over 1 hour	Days 1-5
Prednisone	60 mg/m ² iv bolus	Days 1-5
Treatment A. Odd-numbered cycles (induction and consolidations courses 2, 4 and 6).		
Vincristine	2 mg iv	Day 1
Methotrexate	3 g/m ² iv over 24 hours	Day 1
Ifosfamide	800 mg/m ² iv over 1 hour	Days 1-5
Dexamethasone	10 mg/m ² daily either orally or iv	Days 1-5
VM26	100 mg/m ² iv over 1 hour	Days 4-5
Cytarabine	150 mg/m ² iv over 1 hour every 12 hours	Days 4-5
Treatment B. Even-numbered cycles (consolidation courses 1, 3, 5, and 7).		
Vincristine	2 mg iv	Day 1
Methotrexate	3 g/m ² iv over 24 hours	Day 1
Cyclophosphamide	200 mg/m ² iv over 1 hour	Days 1-5
Dexamethasone	10 mg/m ² daily either orally or iv	Days 1-5
Doxorubicin	25 mg/m ² iv over 15 minutes	Days 4-5
Central nervous system prophylaxis		
Methotrexate	12 mg it	Days 1 and 5 of each cycle*
Cytarabine	30 mg it	Days 1 and 5 of each cycle*
Hydrocortisone	20 mg it	Days 1 and 5 of each cycle*

iv: intravenous; it: intrathecal; *administered on day 1 of pre-phase in induction cycle.

Results

Patients

A total of 58 patients were enrolled between June 1997 and May 2001. Five patients were excluded from the analysis: two due to inadequate data at diagnosis, 2 because of lack of adequate follow-up and one because the cytogenetic analysis revealed the t(9;21) as the only alteration. Fifty-three patients were treated; their clinical characteristics are presented in Table 2. Thirty-seven patients were males (70%), with a median age of 53 years (range, 15-74). Thirty-one patients (58%) were classified as having L3ALL. Among patients with BL, 5 had Ann Arbor stage II bulky disease and 17 patients had stage III or IV. Five patients with L3ALL and one

Table 2. Characteristics of 53 adult patients with Burkitt's leukemia/lymphoma.

Characteristic		All patients	HIV-infected patients
		N=39	N=14
Age (years)	Median (range)	35 (15-74)	45 (23-65)
Over 60 years	N (%)	8(1)	1(7)
Male/Female	N (%)	25 (64)/14 (36)	12 (86)/2 (14)
Performance status	N (%)	23 (59)/16 (43)	7 (50)/7 (50)
Zubrod	0-1 / >1		
Stage	N (%)		N (%)
II bulky / III-IV		5 (13)/9 (23)	0/8 (57)
L3ALL (>20% BM blasts)		25 (64)	6 (43)
Bulky disease	N (%)	17 (44)	10 (71)
CSF involvement	N (%)	3 (8)	3 (21)
LDH (U/L)	Median (range)	1990 (160-33840)	757 (100-84667)
Albumin (g/L)	Median (range)	35 (23-49)	36 (26-46)
HIV-infected	N (%)		14 (28)
No HAART treatment			7 (50)
HAART prior to diagnosis		2 (14)	
HAART from diagnosis			5 (36)

HAART: highly active antiretroviral therapy; HIV: human immunodeficiency virus; CSF: cerebrospinal fluid.

with BL had CNS involvement at diagnosis (11%), abdominal masses were present in 25 (47%) and bulky disease in 17 (32%). Seven L3ALL patients had active infection at the time of diagnosis and 3 presented with renal insufficiency. Twenty-seven patients (51%) had an evaluable cytogenetic analysis: a typical Burkitt's karyotype, t(8;14)(q24;q32) or t(8;22)(q24;q11), was the only abnormality present in 13 and 1 patients, respectively, 4 had complex additional chromosomal abnormalities and 9 had normal diploid karyotypes. Nine patients were diagnosed with HIV infection at the time of diagnosis of Burkitt's lymphoma/leukemia and 5 patients had been diagnosed with HIV infection 1 to 13 years before diagnosis. Three of them had had prior AIDS-defining conditions (oral candidemia, esophageal candidemia and tuberculosis infection). The median CD4 count at diagnosis among the 9 patients with available information was 420/ μ L (range 49-884/ μ L) with 3 patients having values < 200/ μ L. The median HIV viral load, measured in 8 patients at the time of diagnosis, was 400,000 copies/mL

Table 3. Toxicity of induction and consolidation courses.

	Induction Pre-phase+ A cycle	Consolidation B cycles	Consolidation A cycles
Evaluable cycles	53	100	61
Toxic death	11(21%)	1(1%)	-
Tumor lysis syndrome	6 (11%)	-	-
Withdrawal	-	3 (3%)	-
Dose modification	2 (4%)	20(20%)	16 (26%)
Infection *	11 (21%)	7 (7%)	-
Mucositis *	5 (9%)	14 (14%)	2 (3%)
Hepatotoxicity *	2 (4%)	6 (6%)	1 (2%)
Nephrotoxicity *	1 (2%)	2 (2%)	1 (2%)
Neurotoxicity *	2 (4%)	2 (2%)	-
Neutropenia ^o	10 (0-25)	2 (0-13)	5 (0-13)
Thrombocytopenia ^a	7 (0-28)	0 (0-40)	2 (0-16)

*Grade III-IV episodes; median days (range) to recovery of neutrophils > 5 $\times 10^9$ /L^o and platelets > 20 $\times 10^9$ /L.^a See Table 1 for description of A and B cycles.

(range <80 - 1,097,000 copies/mL). Seven patients (50%) did not receive HAART, 2 patients had started HAART before the diagnosis of Burkitt's lymphoma/leukemia and were in complete virological response at the beginning of chemotherapy, 5 patients started HAART at diagnosis or during the first courses of chemotherapy. Virological response to HAART was documented after chemotherapy in the 5 patients under HAART treatment who achieved a complete response.

Six patients were considered non-immunocompetent despite being HIV negative: four were taking immunosuppressive drugs because they had undergone cardiac, hepatic or renal (2 cases) transplant, one developed L3ALL 12 months after autologous SCT for peripheral T-cell lymphoma and the remaining patient had suffered from Hodgkin's disease 4 years before. These patients were included in the description of HIV-negative patients but were excluded from tests comparing HIV-positive and HIV-negative patients.

Table 4. Prognostic factors on multivariate analyses.

	<i>b</i>	OR	95%CI for OR	<i>p</i> (Wald)
Risk of failure to achieve CR*				
Age > 60 years	1.7	5.6	1.2-25.6	0.026
L3ALL	0.9	2.4	0.5-11.6	0.26
HIV infection	0.8	2.3	0.5-10.8	0.31
Disease-free survival^o				
Age > 60 years	1.7	5.2	1.4-19.7	0.015
L3ALL	0.4	1.5	0.4-5.0	0.53
HIV infection	0.2	1.2	0.3-4.4	0.82
Overall survival^o				
Age > 60 years	1.6	5.1	2.0-12.7	0.001
L3ALL	0.9	2.6	1.0-6.9	0.06
HIV infection	0.8	2.3	0.9-5.9	0.11

OR: odds ratio; 95%CI: confidence interval;
CR: complete remission; L3ALL: Burkitt's leukemia;
*Logistic regression analysis; ^oCox regression analysis.

Response to induction treatment

Among the 39 HIV-negative patients treated, 30 achieved CR (77%), 7 died during induction treatment and 2 had resistant disease and subsequently died. Ten of the 14 HIV-positive patients (71%) achieved CR and 4 died during induction. Major causes of death in the 11 patients (4 HIV-positive) who died during induction were infection (7 cases), tumor lysis syndrome (3) and hemorrhage (1). The overall CR rate of the series was 75%. There were no differences in induction-related mortality or in CR rates between HIV-negative and HIV-positive patients. Among HIV-negative patients, those with L3ALL tended to have a lower CR rate than those with BL (BL 13/14, L3ALL 17/25, $p=0.077$). Thirty-six of the 44 patients up to 60 years old achieved CR (82%) and 4 out of 9 older patients (44%) did so ($p=0.031$). Only age > 60 years was significantly associated with a lower CR rate on both univariate and multivariate analyses (Table 4). The probability of achieving CR was approximately 5-fold lower among patients over 60 years old (OR 0.18, 95%CI 0.04-0.81, $p=0.026$).

Consolidation treatment

Six patients (4 HIV-positive) did not complete the planned eight cycles of therapy because of excessive toxicity. In 5 of these 6 cases excessive toxicity appeared after even-numbered cycles (2 cases after the first consolidation cycle and 3 cases after the third, including one death). Additionally, five patients (2 HIV-positive) relapsed while on thera-

py. Twenty-nine patients (55%) completed the eight scheduled cycles. The proportion of individuals who completed the treatment plan was significantly lower among HIV-positive patients (28% in HIV+ cases and 64% in HIV- cases, $p=0.022$).

Treatment-related toxicity and morbidity

Table 3 summarizes the main adverse events of 214 cycles in which toxicity was evaluated. Myelosuppression was the main complication during induction treatment, especially in L3ALL patients. For induction therapy the median time after induction to recovery of neutrophils to $0.5 \times 10^9/L$ was 10 days (range, 0-28 days) and platelets to $20 \times 10^9/L$ was 7 days (range, 0-28 days). Myelosuppression was shorter in subsequent cycles. Mucositis and infectious episodes requiring hospitalization were more frequent after even-numbered cycles. Most dose modifications involved methotrexate (20/38). Neurotoxicity related to either vincristine or to intrathecal treatment was frequent, although severe toxicity was unusual. Grade 3 or 4 neurotoxicity was present in two patients, 65 and 70 years old, respectively. Toxicity caused discontinuation of the treatment in 2/30 HIV-negative patients and in 4/10 HIV-infected patients ($p=0.02$).

Survival

Six patients (all HIV-negative) relapsed after completing treatment one to eight months after achievement of CR. One HIV-positive patient who had abandoned chemotherapy and HAART after three consolidation cycles died in CR due to an opportunistic infection. Six patients were submitted to high dose chemotherapy followed by autologous (5 cases) or allogeneic (1 case) SCT, with no patient relapsing after the procedure. These patients were censored from follow-up at the time of SCT. Twenty-two of the 29 patients who completed all scheduled cycles remained in first CR at the time of the last contact, after a median follow-up of 25 months (range 12 to 60 months). Six patients (4 HIV-positive) who abandoned treatment before completing the scheduled consolidations were in first remission at last contact.

The 2-year OS probability was 51% (95%CI, 38%-64%) for the overall series with a median follow-up of 24 months. The OS of HIV-negative patients (55% at 2 years; 95%CI, 40%-70%) and HIV-positive patients (43% at 2 years; 95%CI, 18%-68%) did not differ significantly. In contrast, OS was significantly shorter ($p=0.014$) in patients with L3ALL (37% at 2 years; 95%CI, 21%-53%) than in those with BL (71% at 2 years; 95%CI, 51%-90%) (Figure 1). This difference was also significant when the analysis was restricted to the subset of immunocompetent patients (84%, 95%CI 65-100 vs. 39%, 95%CI 21-57; $p=0.008$). The median OS was not achieved in any BL subgroup while it was

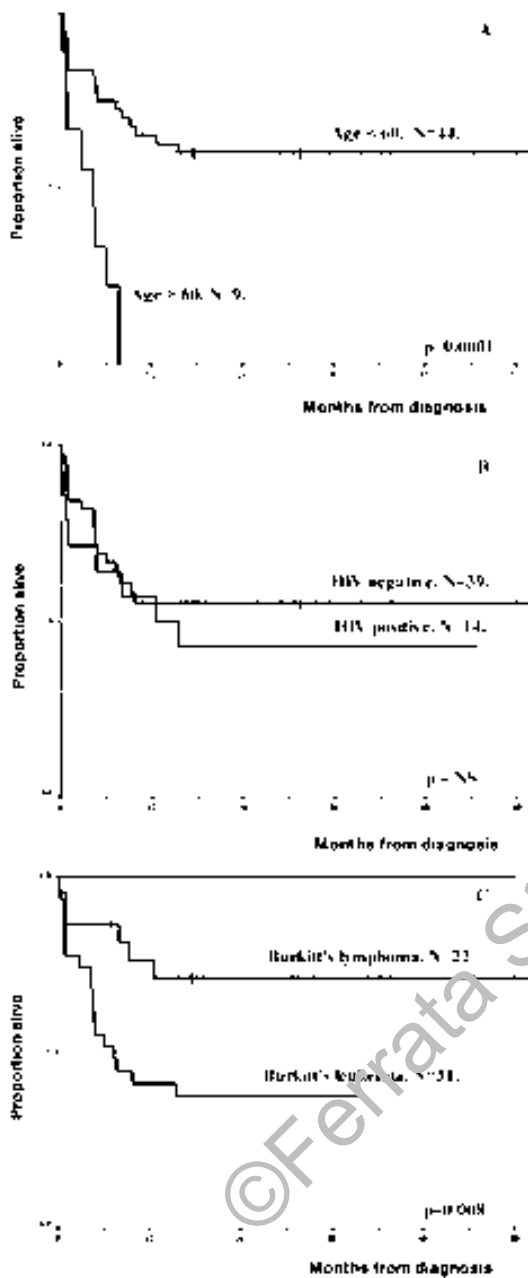


Figure 1. Overall survival of the 53 patients according to age (A), HIV status (B) and leukemic disease (C).

7 months (95%CI 3-12) and 5 months (95%CI 0-22) for HIV-negative and positive patients with L3ALL, respectively. With respect to age, only 1 out of 9 patients >60 years remained alive at one year while the OS for younger patients was 60% at 2 years (95%CI 48-75, $p=0.0001$). These differences remained when only HIV-negative patients were considered (67% at 2 years for patients under 60

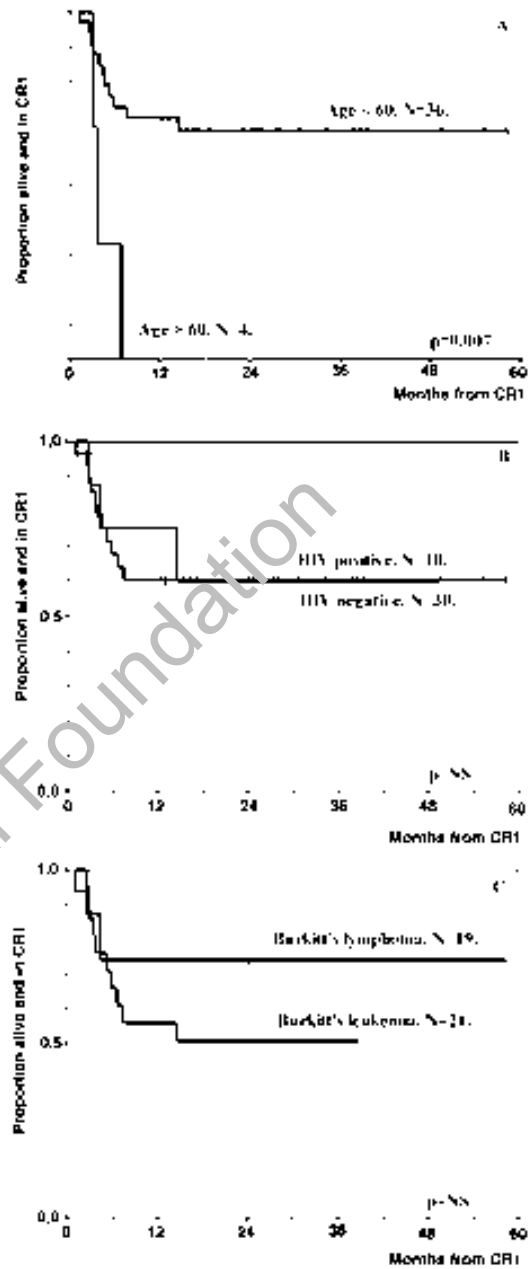


Figure 2. Disease-free survival of the 40 patients achieving a complete remission according to age (A), HIV status (B) and leukemic disease (C).

years, 95%CI 51-83, $p=0.0005$). The 2-year OS for HIV-negative patients up to 60 years old with L3ALL and BL were 54% (95%CI 30-78) and 84% (95%CI 65-100), respectively. Age > 60 years was the only prognostic factor associated with OS that remained significant on multivariate analysis (OR 5.1, 95%CI 2.0-12.7, $p=0.001$) while L3ALL had borderline significance (OR 2.6, 95%CI 1.0-6.9, $p=0.06$) (Table 4).

The 2-year DFS for the 40 patients achieving CR was 60% (95%CI, 45-75%). DFS did not differ between HIV-negative patients (60% at 2 years; 95%CI, 43-77%) and HIV-positive cases (60% at 2 years; 95%CI, 24-96%). Differences in DFS between patients with L3ALL (51% at 2 years; 95% CI, 30-73%) and BL (74% at 2 years; 95% CI, 52-96%) did not reach statistical significance (Figure 2). DFS at 2 years for patients up to 60 years of age was 66% (95%CI 51-82). Of the 4 patients over 60 years achieving CR only one remains alive and in first CR at one year, while one relapsed, one died due to consolidation toxicity and one died of infection after consolidation therapy. Thus, age > 60 years was the only factor associated with a shorter DFS identified on both univariate ($p=0.0071$) and multivariate analyses (OR 5.2, 95%CI 1.4-20, $p=0.015$) (Table 4). The differences remained significant when HIV-positive patients were excluded from analysis (2-year DFS for younger patients 67%, 95%CI 50-85, $p=0.0115$).

Among the seven HIV-positive patients who received HAART throughout the chemotherapy and thereafter, five remained alive and in CR at the time of the last control, while six of the seven patients who did not receive HAART had died ($p=0.051$).

Discussion

Short, intensive multiagent chemotherapy with high-dose methotrexate, cytarabine and anthracycline has become the standard treatment for mature B-cell (i.e. Burkitt's) lymphoma/leukemia. This report presents the results of a prospective, multicenter study in a series of 53 patients with BL or L3ALL treated with the PETHEMA-LAL3/97 protocol, a slight modification of the GMALL protocol for mature B-cell ALL. The OS in this series was about 50% in unselected adult patients with advanced stage disease, including BL or L3ALL secondary to immunosuppression due to either HIV infection or to immunosuppressive therapy. These results are slightly poorer than those of other published series of adult patients with more stringent inclusion criteria.⁹⁻¹¹ When considering only patients up to 60 years old, DFS and OS rise to 66% and 60%, respectively, advanced age being the main adverse prognostic factor for achievement of CR, DFS and OS. Increasing age has proven to be an adverse prognostic factor in several reports.^{9,11} Toxicity accounts for most of the deaths observed in the subset of older patients. Nevertheless, most older patients in our series had additional adverse features such as leukemic involvement (in 8 cases) or an immunocompromised status (one was a recipient of a liver transplantation after hepatitis C virus-related hepatocarcinoma and received immunosuppressive agents, 1 had been submitted to intensive chemotherapy and auto-SCT one year previously because

of a T-cell lymphoma and 1 had untreated HIV infection).

The best therapeutic approach for elderly patients is unclear; intensification is unfeasible for most. As occurs in other leukemic diseases, tailoring therapy may be the best choice for elderly patients, although if lower-dose therapy is used, a decrease in toxicity may be paralleled by a reduction in efficacy. In our protocol, the reduction of the dose of methotrexate for patients over 50 years did not appear to reduce toxicity for elderly patients. After adjustment for age, leukemic disease had border-line significance on multivariate analysis, although this might be due to insufficient statistical power. Patients with leukemic disease fared worse than patients with BL irrespective of their immunological status.

A significant proportion of overall mortality can be attributed to a high rate of induction mortality (21%). However, induction deaths occurred among elderly patients (3 cases), or high-risk patients, not usually included in prospective trials (4 in HIV-infected patients, 2 in recipients of a renal transplantation undergoing immunosuppressive therapy and one in a patient previously treated for Hodgkin's disease). Despite the pre-phase treatment and the preventive measures, tumor lysis syndrome remains a matter of concern, since it was clinically severe in 6 cases and contributed to early death in 3 patients. The uricolytic agent rasburicase²⁹ was not available at the time of the approval and development of this protocol but will be included in future studies.

As reported in other series, most events occurred early during the follow-up of the patients. In our series no relapses were detected beyond 12 months after CR achievement. Given this relapse pattern, the role of intensification with high-dose therapy and SCT remains unclear and should be analyzed prospectively, especially among higher risk subgroups such as those with L3ALL. However, most other reported prognostic factors (bulky disease, CNS infiltration, LDH levels) did not show statistical significance in our series. One of the main objectives of this protocol was to evaluate the results and the toxicity of such an intensive approach in HIV-infected patients with BL or leukemia. The risk of HIV-infected individuals developing NHL is 150- to 250-fold higher than that in the general population.^{12,13} While the use of HAART has reduced the incidence of Kaposi's sarcoma and primary central nervous system NHL, data on the incidence of systemic NHL in HIV-infected patients receiving HAART are inconclusive.³⁰ The treatment of patients with AIDS-associated BL has been challenging as the response rate using conventional therapy has been low and there has been little enthusiasm for treating these patients with more intensive regimens.

However, several reports have shown a clear trend to better results of therapy in patients receiving

HAART in addition to chemotherapy (usually CHOP or CHOP-like regimens) in patients with HIV-related lymphomas,^{20, 21, 31} with the better prognosis in HAART responders.^{21, 32} Although the sample size of this uncontrolled study is small, in our experience, such a specific intensive regimen is feasible in patients with AIDS-related BL and L3ALL; the 2-year survival of 43% is comparable to the results obtained in immunocompetent patients. To our knowledge there are no similar published studies, although a recent report of 13 HIV positive patients with BL or L3ALL treated with hyper-CVAD regimen³³ seems to confirm this fact. Other authors have employed intensive multiagent chemotherapy (i.e. CODOX-M/IVAC) for HIV- positive³⁴ and negative patients³⁵ with similar promising results. Five out of six HIV-infected patients in continuous CR received HAART throughout their chemotherapy and afterwards. Although no specific studies aimed to analyze the pharmacologic interactions of antiretroviral and chemotherapeutic agents were performed in our series, the administration of HAART was not associated with any increase in toxicity compared with that seen in those patients not receiving HAART or in HIV-negative patients. Thus, in agreement with the observations made in diffuse large B-cell lymphomas,^{20, 21, 31} the widespread use of HAART may increase the possibility of a prolonged DFS for HIV-infected patients with Burkitt's leukemia or lymphoma. The study confirms the effectiveness of intensive strategies in adult patients with advanced stage Burkitt's lymphoma or leukemia, except for in elderly patients, in whom the optimal treatment remains to be defined. Furthermore, it shows the feasibility of these strategies in individuals with HIV infection, in whom a significant proportion of durable responses are obtained. In these patients, the use of HAART in combination with chemotherapy is strongly recommended and probably contributes to an improved outcome.

Appendix

The following institutions and investigators participated in the PETHEMA LAL3-97 trial: Clínica, Barcelona (J Esteve); Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (S Brunet, J Sierra); La Fe, Valencia (MA Sanz, G Martin); Germans Trias i Pujol, Badalona (A Oriol, JM Ribera, M Batlle, B Xicoy); General, Castelló (R Garcia-Boyer); General, Alicante (P Fernández-Abellán); Mútua, Terrassa (JM Martí, C Estany); Mar, Barcelona (E Abella); Universitario, Valladolid (D Borrego, J Fernández-Calvo); Virgen de la Victoria, Málaga (MJ Moreno, G Ramírez); Son Dureta, Palma de Mallorca (A Novo, J Besalduch); Rio Hortega, Valladolid (MJ Peñarribia); General Universitario, Valencia (M Sánchez-Delgado); Carlos Haya, Málaga (C Bethencourt); Juan Canalejo, A Coruña (G Deben), Puerta del Mar, Cádiz (V Martín-Reina), Txagorritxu, Gasteiz (JM Guinea).

References

- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Lampert F, Harbott J, Henze G, et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 1992;80:2471-8.
- Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, Griffin T, Behm F, Pullen J, et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996; 14:1252-61.
- 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;94:3294-306.
- Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001;97:3370-9.
- Spreafico F, Masini M, Luksch R, Casanova M, Cefalo GS, Collini P, et al. Intensive, very short-term chemotherapy for advanced Burkitt's lymphoma in children. *J Clin Oncol* 2002; 20:2783-8.
- Soussi S, Patte C, Ostronoff M. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood* 1995; 85:654-74.
- Magrath I, Adde M, Shad A, Venzon D, Seibel N, Gootenberg J, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14:925-34.
- Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, Gassmann W, Löffler H, Fonatsch C, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996;87:495-508.
- Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Faderl S, Albitar M, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999;17:2461-70.
- Lee EJ, Petroni GR, Schiffer CA, Freter CE, Johnson JL, Barcos M, et al. Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. *J Clin Oncol* 2001;19:4014-22.
- Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001;285:1736-45.
- Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, Devesa SS, Percy C, Yellin FJ, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1997;73:645-50.
- Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, Antunes F, Miller V, Gatell JM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98:3406-12.
- Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Chatelet FP, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98:2339-44.
- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
- Ledergerber B, Telenti A, Egger M. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort Study*. *Br Med J* 1999;319:23-4.
- Eltom MA, Jemal A, Mbulaiteye SM, Devesa SS, Biggar RJ. Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma

- incidence in United States from 1973 to 1998. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1204-10.
19. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, Eggers C, Stoehr A, Plettenberg A, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001;15:2119-27.
 20. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol* 2001;112:909-15.
 21. Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1483-91.
 22. Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, Lopez-Guillermo A, Sureda A, Abella E, et al. Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-related Hodgkin's disease. *AIDS* 2002;16:1973-6.
 23. Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Schiantarelli C, Nigra E, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 2002;100:1984-8.
 24. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
 25. ISCN: an International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Mittelman F, Ed. Karger, Basel; Switzerland, 1995.
 26. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000;283:381-90.
 27. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958;53:457-81.
 28. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977;35:1-39.
 29. Pui CH, Relling MV, Lascombes F, Harrison PL, Strixiano A, Mondesir JM, et al. Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies. *Leukemia* 1997;11:1813-6.
 30. Fordyce EJ, Singh TP, Nash D, Gallagher B, Forrester S. Survival rates in NYC in the era of combination ART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:111-8.
 31. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hanze H, Herndier B, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. The AIDS Malignancy Consortium. *J Clin Oncol* 2001;19:2171-8.
 32. Navarro JT, Ribera JM, Vaquero M, Pastor MC, Oriol A, Romeu J, et al. Increased serum levels of CD44s and CD44v6 in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2000;14:1460-1.
 33. Cortes J, Thomas D, Rios A, Koller C, O'Brien S, Jeha S, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002;94:1492-9.
 34. Wang ES, Strauss D, Quin J, Teruya-Feldstein L, Noy A. Intensive chemotherapy CODOX-M/IVAC compares favorably with other regimens for HIV positive and negative patients with Burkitt lymphoma. *Blood* 2000;1:96 Suppl 139a[abstract].
 35. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, Hatton CS, Pescosta N, 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;13:1264-74.

Pre-Publication Report & Outcomes of Peer Review

Contributions

JMR and JJO were primarily responsible for the design of the PETHEMA LAL3-97 protocol. AO and JMR wrote the paper. The remaining authors qualified for authorship according to the WAME criteria and take specific responsibility for the following parts of the content: AO and JMR for data handling, and statistical analyses. JE, MAS, SB, RGB, PFA, JMM, EB, MSD, MJP, JB, MJM, DB and EF performed the studies at diagnosis and followed the patients clinically.

Funding

Supported in part by grants FIJC P-EF-02 and FIJC-PTH-02 from the Fundación Internacional José Carreras para la Lucha contra la Leucemia.

Disclosures

Conflict of interest: none.
Redundant publications: no substantial overlapping with previous papers.

Manuscript processing

This manuscript was peer-reviewed by two external referees and by Professor Mario Cazzola, Editor-in-Chief. The final decision to accept this paper for publication was taken jointly by Professor Cazzola and the Editors. Manuscript received November 6, 2002; accepted March 12, 2003.

In the following paragraphs, the Editor-in-Chief summarizes the peer-review process and its outcomes.

What is already known on this topic

Burkitt's or Burkitt-like lymphomas represent 20% to 40% of human immunodeficiency virus (HIV)-associated lymphomas. The risk of developing these lymphomas is much higher among patients with acquired immunodeficiency syndrome than among the general population. These malignancies develop early during the natural course of HIV infection, and their prognosis is considered to be poor.

What this study adds

This study confirms the effectiveness of intensive strategies in adult patients with advanced stage Burkitt's lymphoma or leukemia, and shows the feasibility of these strategies in individuals with HIV infection.

APÈNDIX II

Albert Oriol,

Josep-Maria Ribera,

Salut Brunet,

Eloy del Potro,

Eugènia Abella,

Jordi Esteve

on behalf of the PETHEMA Group, Spanish Society of Hematology.

Highly active antiretroviral therapy and outcome of AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study.

Haematologica, 2005; 90: 990-992.

Malignant Lymphomas

Highly active antiretroviral therapy and outcome of AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study

Short, intensive cycles of chemotherapy have resulted in improved survival in Burkitt's lymphoma/leukemia (BL) in adults.¹ The prognosis of patients with immunodeficiency virus (HIV)-associated BL is considered to be poor, but these patients have seldom been treated with BL-specific protocols.² However, a study (PETHEMA-LAL3/97) in which patients with BL were treated regardless of their HIV status failed to find differences between HIV-infected and immunocompetent individuals.³ Furthermore, patients who received highly active antiretroviral therapy (HAART) seemed to have a slightly better disease-free survival than those who did not ($p=0.051$). We extended the follow-up analysis to elucidate the role of HAART in the survival of HIV-infected patients included in the PETHEMA-LAL3/97 protocol.

haematologica 2005; 90:990-992

(<http://www.haematologica.org/journal/2005/7/990.html>)

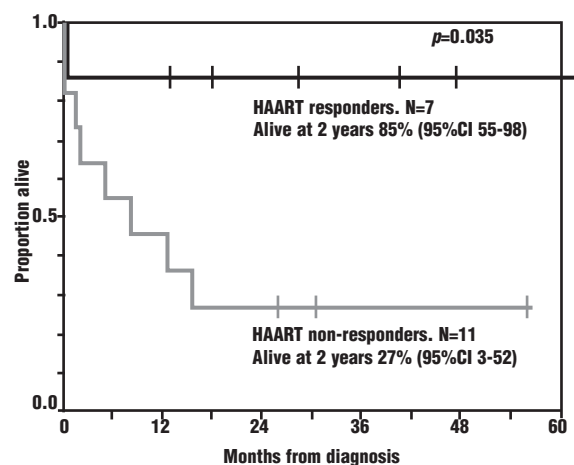
We present the longer-term results of the multicenter PETHEMA LAL3/97 study on Burkitt's lymphoma/leukemia carried out by the Spanish PETHEMA group. The diagnostic criteria, characteristics of treatment, response criteria and follow-up procedures were reported in the original analysis.³ Briefly, patients over 15 years old with newly diagnosed advanced BL (leukemic disease, lymphoma in stages III-IV or in stage II with a bulky mass) were treated, irrespectively of HIV status, with eight cycles of chemotherapy including alternating combinations of cytarabine, methotrexate, cyclophosphamide, ifosfamide, doxorubicin, teniposide, vincristine and dexamethasone. Triple drug HAART, including at least one protease inhibitor and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors,⁴ was recommended from diagnosis for HIV-positive patients if they were not receiving it already and was continued thereafter. The present analysis includes an extended follow-up of the 14 original HIV-positive patients reported³ and 5 additional patients included in the protocol but previously excluded from analysis because of insufficient follow-up at that time. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were censored in July 2004 or date of last contact. Virological response to HAART was defined as having

Table 1. Characteristics of 18 HIV-positive adult patients with Burkitt's leukemia/lymphoma according to response to HAART.

Characteristic	HAART-responders n=7	HAART-non responders n=11
No HAART treatment	—	9
HAART prior to diagnosis	4	1
HAART from diagnosis	3	1
Age (years)	42	34
Median (range)	(29-65)	(23-57)
LDH (U/L)	1024	699
Median (range)	(100-3553)	(307-9130)
Albumin (g/L)	35	35
Median (range)	(33 - 46)	(26 - 44)
CD4 ($\times 10^3/\text{mL}$)*	600	177
Median (range)	(195 - 1000)	(49 - 371)
Viral load (copies $\times 10^3$)*	<0.2	515
Median (range)	(<0.2 - 29)	(3.3 - >103)
Male/Female N (%)	6 (86)/1 (14)	9
Performance status N (%)	4 (57)/3 (43)	6 (55)/5 (45)
Zubrod 0-1/Zubrod >1		
L3ALL (>20% BM blasts) N(%)	3 (43)	2 (18)
Bulky disease N (%)	2 (29)	3 (27)
CSF involvement N (%)	2 (29)	1 (9)

HAART: highly active antiretroviral therapy. *Significantly different $p < 0.01$.

total HIV RNA loads below the limit of detection in serum (<80 copies/mL). According to response to HAART, the association with complete remission (CR) and survival was explored respectively by the χ^2 and the log-rank test. Nineteen HIV-infected patients were enrolled between January 1998 and June 2003; (84%) were male and the median age of the whole group was 41 years (range 23-65). The baseline clinical characteristics of patients stratified according to response to HAART are presented in Table 1. The diagnosis of HIV infection was made at the time of diagnosis of BL in 10 patients and between 1 and 13 years prior to diagnosis of the malignancy in the other 9 patients; five of them had had prior AIDS-defining conditions. Nine patients (47%) did not receive or discontinued HAART, 5 patients had started HAART before the diagnosis of BL (4 of them were in complete virological response at the beginning of chemotherapy). Thirteen patients (68%) achieved a CR, 2 had resistant disease and 4 died during induction because of infection in the neutropenic period. Seventeen induction cycles were evaluable for toxicity: there were 4 infections, 2 episodes of mucositis and 1 of hepatotoxicity grade > 2. The median duration of neutropenia was 10 days (range 2-25) and that of thrombocytopenia 10 days (3-23). The CR rate was 70% for HAART users (7/10) and 71% for HAART responders (5/7). The CR rate of the HIV-negative patients of the same age and treated during the same time period was 77% (31/40). No toxic deaths were reported during consolidation although toxicity

**Figure 1.** Kaplan-Meier plot of overall survival of the 19 patients according to HAART response.

necessitated discontinuation of treatment in 3 patients. In 34 consolidation cycles evaluable for toxicity 3 episodes of infection grade > 2 and 4 of mucositis grade > 2 were reported. Four patients relapsed while on therapy. Six patients (32%) completed the eight scheduled cycles. The 2-year OS probability was 46% (95%CI, 28%-64%) for the 19 patients (median follow-up 31 months) and the 2-year DFS for the 13 patients achieving CR was 71% (95%CI, 45%-94%). Lack of statistical differences from the 40 HIV-negative patients persisted (2-year OS 55%, 95%CI 38%-64% and 2-year DFS 57%, 95%CI 23%-75%). The OS of HAART responders (85% at 2 years; 95%CI, 55%-98%) and non-responders (27% at 2 years; 95%CI, 3%-52%) differed significantly ($p=0.035$) (Figure 1). Among 5 HIV-positive patients who achieved a CR and responded to HAART, no deaths or relapses have been observed (median follow-up 38 months, range 12-68), whereas there have been 3 relapses and 1 death due to an opportunistic infection among the non-responding patients ($p=0.06$).

Short, intensive chemotherapy including high-dose methotrexate, cytarabine and anthracycline has become the standard treatment for BL. The original report of the PETHEMA-LAL3/97 trial confirmed the feasibility of such approach in HIV-positive patients,³ with these patients' CR rates, DFS and OS remaining comparable to those of immunocompetent patients after extended follow-up. Despite the apparent benefit of HAART response in HIV-related lymphomas treated with intermediate intensity regimens,^{5,6} there may be concerns about the toxicity of combining antiretroviral treatment with high-dose chemotherapy. The protocol was not designed to detect specific interactions of antiretroviral and chemotherapeutic agents but the high proportion of patients not completing the eight scheduled cycles strongly suggested increased toxicity. However such events were counterbalanced by increased efficacy. The present subanalysis demonstrates, for the first time, that response to HAART prolongs OS in HIV-infected patients treated with a specific BL protocol.

Albert Oriol, Josep-Maria Ribera, Salut Brunet, Eloy del Potro, Eugènia Abella and Jordi Esteve on behalf of the PETHEMA Group, Spanish Society of Hematology

Funding: supported in part by grants FIJC P-EF-03 and FIJC-PTH-02 from the Fundación Internacional José Carreras para la Lucha contra la Leucemia.

Acknowledgments: the following institutions and investigators have participated in the PETHEMA LAL3-97 trial: Clínic, Barcelona (J Esteve); Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (S Brunet, J Sierra); Clínic, Madrid (E del Potro); Germans Trias i Pujol, Badalona (A Oriol, JM Ribera, M Batlle, B Xicoy); General, Castelló (R Garcia-Boyeró); Mútua, Terrassa (JM Martí, C Estany); Mar, Barcelona (E Abella); Montecelo, Pontevedra (AM Loureiro); Virgen de la Victoria, Málaga (MJ Moreno, G Ramírez); Son Dureta, Palma de Mallorca (A Novo, J Besalduch); Rio Hortega, Valladolid (MJ Peñarrubia); General Universitario, Valencia (M Sánchez-Delgado).

Key words: Burkitt's lymphoma; Burkitt's leukemia, HIV infection; HAART treatment, intensive chemotherapy.

Correspondence: Albert Oriol, Servei d'Hematologia Clínica, Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Ctra. Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Spain. Phone: international +34.9.34978987. Fax: international +34.9.34978995. E-mail: aoriol@ns.hugtip.scs.es

References

1. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, Gassman W, Loffler H, Fonastch C, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996;87:495-508.
2. Cortes J, Thomas D, Rios A, Koller C, O'Brien S, Jeha S, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002;94:1492-9.
3. Oriol A, Ribera JM, Esteve J, Sanz MA, Brunet S, Garcia-Boyeró R, et al. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica* 2003;88:445-53.
4. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000;283:381-90.
5. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, Egger C, Stoehr A, Plettenberg A, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001;15:2119-27.
6. Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1483-91.

APÈNDIX III

Albert Oriol,

Josep-Maria Ribera,

Juan Bergua,

Eduardo Giménez Mesa,

Carlos Grande,

Jordi Esteve,

Salut Brunet,

Maria-José Moreno,

Lourdes Escoda,

Jesus-Maria Hernandez-Rivas,

Dieter Hoelzer.

High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients.

Cancer. 2008 Jul 1;113(1):117-25.

High-Dose Chemotherapy and Immunotherapy in Adult Burkitt Lymphoma

Comparison of Results in Human Immunodeficiency Virus-Infected and Noninfected Patients

Albert Oriol, MD¹
 Josep-Maria Ribera, PhD¹
 Juan Bergua, MD²
 Eduardo Giménez Mesa, MD³
 Carlos Grande, MD⁴
 Jordi Esteve, MD, PhD⁵
 Salut Brunet, PhD⁶
 Maria-Jose Moreno, MD⁷
 Lourdes Escoda, MD⁸
 Jesus-Maria Hernandez-Rivas, PhD⁹
 Dieter Hoelzer, MD, PhD¹⁰

¹ Department of Hematology, ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona Autonomous University, Barcelona, Spain.

² Department of Hematology, Hospital San Pedro, Alcántara, Spain.

³ Department of Hematology, San Carlos Clinical Hospital, Madrid, Spain.

⁴ Department of Hematology, 10 de Octubre Hospital, Madrid, Spain.

⁵ Department of Hematology, Hospital Clinic, Barcelona, Spain.

⁶ Department of Hematology, St. Pau Hospital, Barcelona, Spain.

⁷ Department of Hematology, Hospital Virgen de la Victoria, Malaga, Spain.

⁸ Department of Hematology, Joan XXIII Hospital, Tarragona, Spain.

⁹ Department of Hematology, Clinical University Hospital, Salamanca, Spain.

¹⁰ Department of Hematology, John Wolfgang Goethe University, Frankfurt, Germany.

Supported in part by grants 051490 from FIS and DJCLS H 06/03 from Deutsche Jose Carreras Leukämie-Stiftung e.V. and grant RD06/0020/1056 from RETICS, Instituto de Salud Carlos III.

BACKGROUND. It has been recognized that cure is possible for human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients with Burkitt lymphoma/leukemia (BL) if appropriate chemotherapy is used. The introduction of rituximab in BL therapeutic schemes has been scarcely explored. The outcome and toxicity of HIV-positive patients with BL treated in a rituximab and intensive chemotherapy-based trial was evaluated.

METHODS. Thirty-six consecutive patients, 15 to 55 years of age, diagnosed with advanced stage BL were recruited from July 2003 to August 2006, stratified according to HIV infection status and treated with 6 cycles of intensive chemotherapy including 8 doses of rituximab.

RESULTS. Nineteen of the patients (53%) were HIV-infected. Their clinical characteristics were comparable to those of the HIV-negative patients. Complete remission (CR) rates were 88% and 84%, respectively, for HIV-negative and -positive patients. Twenty-seven patients (82% and 68%, respectively, for HIV-negative and -positive patients) completed the 6 protocol scheduled cycles. HIV-infected patients presented higher incidences of grade 3–4 mucositis (27% vs 7% of cycles, $P = .0005$) and severe infectious episodes (26% vs 8%, $P = .0025$). However, there were no statistically significant differences in 2-year overall survival (82%, 95% confidence interval [CI], 65%–99% and 73%, 95% CI, 54%–92%, respectively) or 2-year disease-free survival (93%, 95% CI, 82%–99% and 87%, 95% CI 72%–99%, respectively).

CONCLUSIONS. Intensive immunochemotherapy can be administered safely to patients with HIV infection. Despite a higher incidence of severe mucositis and infections the remission and survival rates are comparable to those observed in HIV-negative patients. *Cancer* 2008;113:117–25. © 2008 American Cancer Society.

KEYWORDS: Burkitt lymphoma/leukemia, HIV infection, immunochemotherapy, toxicity and outcome.

Adult Burkitt lymphomas or leukemias (BL) represent 20% to 40% of human immunodeficiency virus (HIV)-associated lymphomas,^{1,2} with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)

Results previously presented at the 49th ASH Annual Meeting, Atlanta, Georgia, December 8–11, 2007.

The first 2 authors contributed equally to this study.

Address for reprints: A. Oriol, MD, Clinical Hematology Department, Institut Català d'Oncologia.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Ctra. Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Spain; Fax: (011) 34 934978995; E-mail: aoriol@iconcologia.net

Received December 27, 2007; revision received February 14, 2008; accepted February 18, 2008.

patients having a risk of developing these lymphomas that is 200- to 1000-fold higher than that of the general population.³ In recent years it has been increasingly recognized that cure is also possible in this population if appropriate intensive multiagent chemotherapy is used,⁴⁻⁸ particularly for patients with a preserved immune status who respond to highly active antiretroviral treatment (HAART).⁹ Improvement in immune function has led to an improved tolerance to full-dose chemotherapy for HIV-associated lymphoma, including BL, in which recent studies have shown similar outcomes for HIV-infected and noninfected patients when treated with the same chemotherapeutic protocols. Because of the intense CD20 expression in Burkitt cells, the introduction of rituximab in BL therapeutic schemes may be an interesting alternative to explore in these patients. However, some studies have raised concern about an increased risk of infections for HIV-positive patients treated with chemotherapy and rituximab.¹⁰ At the PETHEMA (Programa Español de Tratamiento en Hematología) cooperative group, we routinely treat patients with BL with chemotherapy regimens irrespective of HIV status.⁹ To evaluate the feasibility of including HIV-positive patients in our current protocol, based on rituximab and intensive chemotherapy for BL, we prospectively compared toxicities and outcome of the first set of consecutive HIV-positive and negative adult patients with BL included in the trial.

MATERIALS AND METHODS

Eligibility and Diagnostic Criteria

The PETHEMA Group adopted the study B-ALL/NHL2002 from the GMALL (German Multicenter Study Group for the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) protocol^{11,12} that combined Burkitt-specific short intensive cycles of chemotherapy and rituximab and began accrual in July 2003 for HIV-negative patients and in September 2004 for HIV-positive individuals. To assess the feasibility of including HIV-positive patients in the protocol, an early interim analysis of consecutive patients, 15 to 55 years of age, diagnosed with advanced stage BL (bulky stage II and stages III and IV) or L3ALL enrolled up to August 2006 was planned. There was no restriction by performance status, or organ dysfunction if it was because of BL or L3ALL, and patients were stratified according to HIV status only. To be eligible, HIV-infected patients had to be under or had to begin HAART. Appropriate ethical approval was obtained for each center, informed consent was

obtained from all patients, and the trial adhered to the Declaration of Helsinki.

Patients were registered after diagnosis of BL by local pathologists according to REAL/WHO¹³ criteria. A mature B-cell immunophenotype was defined as reactivity to B-cell antigens (CD10, CD19, CD20, CD22, CD24 in cell suspensions or frozen tissue, or CD20 and CD79a in fixed tissue) and monoclonality of surface immunoglobulins. Cytogenetic study of bone marrow, peripheral blood or lymph node, or tumor mass was performed in institutional laboratories using direct methods and unstimulated short-term (24 and 48 hours) cultures with G-banding, following the International System for Human Cytogenetics¹⁴ guidelines. Leukemic disease was considered if >20% atypical bone marrow cells were present. Central nervous system disease was defined as the presence of blasts in the cerebrospinal fluid (CSF), cranial nerve palsy not related to a facial tumor, clinical signs of spinal cord compression, or an intracranial mass. Tissue slides were stained by hematoxylin/eosin and Giemsa techniques, and the Ki-67 proliferation antigen was used. Immunophenotypic and cytogenetic studies were performed in both cytological samples and/or fixed tissue whenever possible. To be as inclusive as possible and to avoid selection biases associated with diagnostic restrictions, a diagnosis of BL was accepted when characteristic morphology was present together with >90% nuclear labeling on Ki-67 stained slides in any tissue or cytologic sample.

Parameters Evaluated

Baseline parameters included physical examination with assessment of WHO performance status, a complete blood cell count, coagulation and biochemical profiles including lactate dehydrogenase (LDH) and urate levels, computed tomography scanning of the chest, abdomen, and pelvis including measurement of tumor diameters, bone marrow aspirate, or trephine biopsy, and a diagnostic lumbar puncture performed with a first instillation of triple intrathecal therapy. Bulky disease was defined by a single tumoral mass larger than 10 cm at its largest diameter. Assessment of left ventricular cardiac function was recommended before the onset of therapy.

Sequential evaluations included complete blood counts, liver and renal function studies, and coagulation profiles. CD4 lymphocyte counts (by flow cytometry) and HIV viral load counts (Nuclisens HIV-1QT, Organon Teknica, Doxtel, The Netherlands) were obtained from HIV-positive patients.

A complete assessment was performed to determine complete remission (CR) achievement after 2

TABLE 1
Protocol Treatment Cycle

Day	Drug	Dose	Administration
Prephase			
1-5	Cyclophosphamide	200 mg/m ²	iv over 1 h
1-5	Prednisone	60 mg/m ²	iv bolus
Cycle A			
7	Rituximab	375 mg/m ²	iv progressive infusion (4 h)
8	Vincristine	2 mg	iv bolus
8	Methotrexate	1500 mg/m ²	iv over 24 h*
8-12	Iphosphamide	800 mg/m ²	iv over 1 h
8-12	Dexamethasone	10 mg/ m ²	iv bolus
11-12	Teniposide (VM26)	100 mg/m ²	iv over 1 h
11-12	Cytarabine	150 mg/m ²	iv over 1 h every 12 h
Cycle B			
28	Rituximab	375 mg/m ²	iv progressive infusion (4 h)
29	Vincristine	2 mg	iv bolus
29	Methotrexate	1500 mg/m ²	iv over 24 h*
29-33	Cyclophosphamide	200 mg/m ²	iv over 1 h
29-33	Dexamethasone	10 mg/ m ²	iv bolus
32-33	Doxorubicin	25 mg/m ²	iv over 15 min
Cycle C			
49	Rituximab	375 mg/m ²	iv progressive infusion (4 h)
50	Vindesine	3 mg/m ² (max 5 mg)	iv bolus
50	Methotrexate	1500 mg/m ²	iv over 24 h*
50-54	Dexamethasone	10 mg/m ²	iv bolus
53-54	Etoposide (VP16)	250 mg/m ²	iv over 1 h
54	Cytarabine	2000 mg/m ²	iv over 3 h every 12 h
Central nervous system prophylaxis			
1-8-12-29-33	Methotrexate	15 mg	intrathecal
	Cytarabine	40 mg	
	Dexametasone	20 mg	

iv indicates intravenous.

Cycles A to C are repeated from days 77 to 124 to complete 6 treatment cycles after the prephase and 8 intrathecal doses for central nervous system prophylaxis. After completion of treatment cycles, 2 additional doses of rituximab were given (Weeks 21 and 24 at the standard dosage) making a total of 8 doses of rituximab for the complete treatment.

* Folinic acid rescue from 12 hours of the end of infusion. Growth factors allowed from neutrophils $<0.5 \times 10^9/L$ until recovery for each cycle.

cycles of intensive therapy and after the completion of 6 cycles plus 2 additional rituximab doses. After completion of therapy, patients in CR were assessed every 3 months for the first year, every 6 months during the second year, and annually thereafter.

Chemotherapy Regimen

The chemotherapy schedule is summarized in Table 1. Briefly, a prephase treatment with cyclophosphamide 200 mg/m² intravenously (iv) over 1 hour and prednisone 60 mg/m² i.v. every 24 hours for 5 doses on Days 1-5 was given to prevent the tumor lysis syndrome. Afterward, 3 different courses (A,B,C) of intensive chemotherapy were given at 4-week intervals and repeated up to 6 total cycles. All cycles began with a standard dose of rituximab followed by methotrexate 1500 mg/m² in a 24-hour infusion the next day and 5 doses of dexamethasone on Days 1 to

5. In addition, A-cycles (cycles 1 and 4) included vincristine, iphosphamide, teniposide, and standard dose cytarabine. B-cycles (cycles 2 and 5) included vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin and C-cycles (cycles 3 and 6) included vindesine, etoposide, and high-dose cytarabine. Two additional doses of rituximab were administered 3 and 6 weeks after the last C cycle up to 8 doses for the complete treatment. Central nervous system (CNS) prophylaxis included 8 doses of intrathecal administration of methotrexate, cytarabine, and dexamethasone in cycles A and B (2 doses per cycle). During induction the first dose of intrathecal treatment was administered on Day 1 of prephase treatment. Patients with documented CNS involvement received intrathecal chemotherapy twice weekly during induction until the CSF cell count was normalized and the cytological examination was negative and then followed the prophylactic scheme described above.

Supportive Care and Complementary Treatment

During the prephase and first treatment course, allopurinol was given together with intravenous hydration and alkalization to reduce the complications of tumor lysis. Afterward, only hydration (3000 mL/m² day) and alkalization (40 mmol of sodium bicarbonate per liter of hydration) were mandatory. Calcium leucovorin was given at a dose of 75 mg/m² i.v. 12 hours after the completion of methotrexate, a second dose of 30 mg/m² i.v. was given 3 hours later and continued at a dose of 10 mg/m² i.v. every 6 hours until methotrexate blood levels were less than 0.2 µm/L. Afterward, oral calcium leucovorin was given orally for 2 additional doses. Standard doses of methotrexate were reduced to 0.5 g/m² for patients with serum creatinine >2 mg/dL or serum total bilirubin >2 mg/dL, being raised according to tolerance in subsequent cycles. From the second and subsequent cycles, an absolute granulocyte count of >1 × 10⁹/L without growth factor support and an unsupported platelet count of >75 × 10⁹/L were required to begin the cycle. G-CSF administration (5 µg/kg/day subcutaneously) was administered in each cycle if severe neutropenia was present in the previous cycle to maintain the intervals between cycles. No dose reductions were recommended based on the degree or duration of myelosuppression at the previous cycle, but 25% to 50% reductions of methotrexate, cytarabine, and vincristine doses were allowed with the presence of severe mucositis, hepatotoxicity, or severe sensory symptoms in prior cycles.

Hospitalization, prophylaxis, and management of infections and transfusion policy were not prescribed by the protocol and were performed according to the specific protocols of each participating hospital. HAART (at least 1 or 2 protease inhibitors and 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors)¹⁵ was mandatory for all HIV-infected patients. Patients who were not under antiretroviral therapy before diagnosis of BL started HAART during the first chemotherapy course and continued after the end of therapy. Prophylaxis against HIV-specific opportunistic infections was not recommended while on chemotherapy except *Pneumocystis jiroveci* prophylaxis for patients without immunological response to HAART at baseline. Antibacterial and antifungal prophylaxis during neutropenia was performed according to institutional protocols of participating centers.

Response Criteria and Toxicity Evaluation

Intermediate evaluations of response status were performed after 2 and 4 treatment cycles and final evaluations were performed 1 month after completion of therapy and every 3 months thereafter during the

first year. CR was defined as ≤5% blasts in a normocellular marrow associated with hemoperipheral recovery and complete resolution of extramedullary disease as assessed by clinical examination, imaging studies, and CSF cytology. The 'unconfirmed CR' category according to standard criteria was accepted only at the first evaluation (after 2 cycles of treatment) but not in evaluations after treatment completion. Partial remission (PR) suggested a >50% reduction in the sum of the product of the perpendicular diameters of all measurable lesions. Progressive disease (PD) suggested a >25% increase in the size of lesions as defined for PR. Both PR and PD were considered treatment failures if present in the evaluations after treatment completion. Induction death was defined as death within 8 weeks of the initiation of therapy (within the 2 cycles before first response assessment). Treatment failure was considered when a patient survived the induction treatment but did not achieve PR after 2 treatment cycles or a CR after 4, and relapse was defined as disease recurrence at any site after at least 2 months of documented CR.

Overall survival (OS) was calculated from the first day of chemotherapy to death due to any cause or to the date of the last follow-up contact for patients who were alive (May 2007). Disease-free survival (DFS) was calculated for patients having achieved CR from the day of documented CR to death due to any cause, relapse, or to the date of the last follow-up contact for patients who did not experience any event. Differences in time-to-event (ie, OS and DFS) among HIV-infected and noninfected patients were expressed as odd ratios (ORs). In HIV-infected patients, virological response to HAART was defined as having total HIV RNA loads below the limit of detection in serum (<80 copies/mL) and immunological response as having CD4-positive lymphocyte counts >250/µL (>0.25 × 10⁹/L). Toxicity was evaluated according to National Cancer Institute (NCI) criteria (v. 3.0).

Statistical Methods

Similar numbers of HIV-infected and noninfected patients were expected. Infectious toxicity and feasibility of the complete planned treatment were the main variables under study. CR, DFS, and OS rates were considered important secondary endpoints. Most HIV-positive patients were expected to be in an advanced stage and expected to be younger than 60 years of age. As stage and age are considered important prognostic factors and dose or cycle reductions were considered in the protocol for patients with advanced age or localized disease, only patients with

advanced stage younger than 55 years old were included for comparison to allow a fair comparison between groups. Therefore, HIV status was the only stratification variable for analysis. Exploratory analyses of a limited number of other potential prognostic factors were carried out for association with CR and survival, including age, sex, performance status, bulky disease, leukemic disease, Ann Arbor stage, CNS involvement, LDH, and albumin. The association between the initial characteristics and comparisons among strata were explored by means of the χ^2 test, Fisher exact test, or the Student *t*-test. Prognostic factors associated with CR were calculated using the χ^2 test and ORs and the 95% confidence intervals (95% CI) were calculated by logistic regression analysis. OS and DFS curves were plotted according to the Kaplan-Meier method.¹⁶ The log-rank test¹⁷ was used for univariate analyses and the Cox proportional hazard ratio model for multivariate analyses.¹⁸

RESULTS

Patients

Accrual for HIV-negative patients started in July 2003 and in September 2004 for HIV-positive individuals. Up to August 2006, 44 patients were registered at 10 centers. Thirty-six patients (82%) were aged 18 to 55 years and were diagnosed with advanced stage disease and therefore formed the selected group for analysis. Twenty-nine were males (81%), with a median age of 39 years (range, 15–55). Seven patients (19%) had bulky Ann Arbor stage II and 6 (17%) stage III. Among the remaining patients, 15 (42%) had morphologically evident bone marrow involvement, 10 of whom (28%) fulfilled L3ALL criteria and 8 presented stage IV lymphoma without bone marrow involvement. Two patients with L3ALL and 2 with BL had CNS involvement at diagnosis (11%); abdominal masses were present in 21 (58%) and involved the gastrointestinal tract in 19 cases (53%). Hepatic and splenic involvement were demonstrated in 8 and 2 cases, respectively. Other extranodal sites involved included the kidneys (5 cases), lung (5), the oral cavity (1), thyroid gland (1), and skeletal muscle (1). Four patients had active infection at the time of diagnosis and 4 presented with mild to moderate renal insufficiency. Twenty-six patients (72%) had an evaluable cytogenetic analysis; typical Burkitt karyotypes t(8;14)(q24;q32) and t(8;22)(q24;q11) were present as the only abnormality in 16 and 1 patients, respectively; 4 of them had complex additional chromosomal abnormalities and 5 had normal diploid karyotypes and an undetermined partner of a rearranged *c-myc*.

TABLE 2
Characteristics of 36 Adult Patients With Burkitt Leukemia/Lymphoma According to HIV Status

Characteristic	HIV-Negative patients N=17	HIV-Infected patients N=19
Age, y, median (range)	36 (15–55)	39 (29–54)
LDH (U/L), median (range)	944 (131–10900)	693 (243–11036)
Albumin (g/L), median (range)	31 (20–42)	32 (21–50)
Male/female, no. (%)	12 (71)/5 (29)	17 (89)/2 (11)
Performance status, no. (%)		
ECOG 0-1/ECOG >1	3 (18)/14 (82)	9 (47)/10 (53)
Stage, no. (%)		
II Bulky-III	2 (12)/3 (18)	5 (26)/3 (16)
III-IV BL	5 (29)	8 (42)
L3ALL (>20% BM blasts)	7 (41)	3 (16)
CNS involvement, no. (%)	3 (18)	1 (5)
HIV-infected, no. (%)		19 (53)
HAART prior to diagnosis		12 (63)
HAART from diagnosis		7 (37)

BL indicates Burkitt lymphoma; L3ALL, mature B lymphoblastic leukemia; CNS, cerebrospinal fluid; HAART, highly active antiretroviral therapy.

Nineteen (53%) of the patients were HIV-infected. Their clinical characteristics were comparable to those of the HIV-negative patients and are summarized in Table 2. Seventeen patients had been diagnosed with HIV infection 1 to 17 years before diagnosis of lymphoma (median, 8 years) and 12 had received HAART for a median of 5 years (range, 1–12). Five other patients not receiving HAART at diagnosis because of adequate CD4-positive lymphocyte counts (4 cases) or abandonment of treatment (1 case) and 2 patients diagnosed with HIV infection at the time of diagnosis of BL began or restarted HAART treatment during the first course of chemotherapy. Nine patients had had prior AIDS-defining conditions (*Pneumocystis jiroveci* pneumonia, 2 patients; oral or esophageal candidemia, 2; tuberculosis, 3; or disseminated herpetic lesions, 2). Eleven (58%) patients were in immunological response or had an adequate CD4 count (over 200/ μ L) and 8 patients (42%) were in complete virological response at diagnosis.

Response to Induction Treatment

Among the 17 HIV-negative patients treated, 15 achieved CR (88%), 1 died during early induction treatment (cycle A) and 1 because of the first B cycle toxicity. Sixteen of the 19 HIV-positive patients (84%) achieved CR, 3 died early during induction (cycle A). Major infection was involved in 4 early deaths (1 case each of *Geotrichum capitatum* sepsis, *Scedosporium prolificans* sepsis, and bilateral pneumonia

due to an unknown agent in HIV-positive patients and 1 case of *Candida glabrata* pneumonia in an HIV-negative individual). The remaining patient (HIV-negative) developed multiple organ failure attributed to direct toxicity of treatment after receiving the second treatment cycle, although no single chemotherapeutic agent could be identified as the causal drug. The overall CR rate of the series was 86%. The differences in induction-related mortality or in CR rates between HIV-negative and HIV-positive patients were not statistically significant. None of the initial characteristics evaluated could be identified as prognostic for CR achievement or early death.

Consolidation Treatment

Four of the patients who achieved CR (3 HIV-positive) did not complete the 6 planned cycles. One patient (HIV-negative) relapsed while on therapy (after the third treatment cycle, after 1.8 months of CR). In the other 3 cases (all HIV-positive), toxicity led to permanent interruption of treatment (1 case) or death (2 fatal pneumonias due to *Aspergillus fumigatus* in 1 case and to an unknown agent in the other). In all 3 cases excessive toxicity appeared after the first C cycle. Twenty-seven patients (75%) completed the 6 protocol scheduled cycles. The proportion of HIV-infected patients who completed the treatment plan was lower (68% vs 82%), albeit not statistically different than that from HIV-negative individuals.

Treatment-related Toxicity and Morbidity

The prephase was well tolerated, with only 1 case of reversible tumor lysis syndrome being reported. Figure 1 summarizes the main adverse events of the 176 cycles of high-dose treatment in which toxicity was evaluated. Myelosuppression was universal and grade 4 neutropenia was expected in most cycles. The duration of cytopenia was similar for all cycles with a global median time to recovery of neutrophils of $\geq 0.5 \times 10^9/L$ at 7 days (range, 0-24 days) and platelets of $\geq 20 \times 10^9/L$ at 5 days (range, 0-31 days). No statistically significant differences in the duration of neutropenia or delays in following treatment cycles were observed between HIV-infected and HIV-negative patients. One HIV-positive patient permanently discontinued treatment after the first C cycle because of severe pancytopenia persisting more than 2 months.

More HIV-infected individuals developed severe mucositis and septic side effects than HIV-negative individuals. The overall incidence of grade 3-4 mucositis was 17% (30 of 176 cycles), 27% for HIV-infected, and 7% for HIV-negative patients ($P = .0005$).

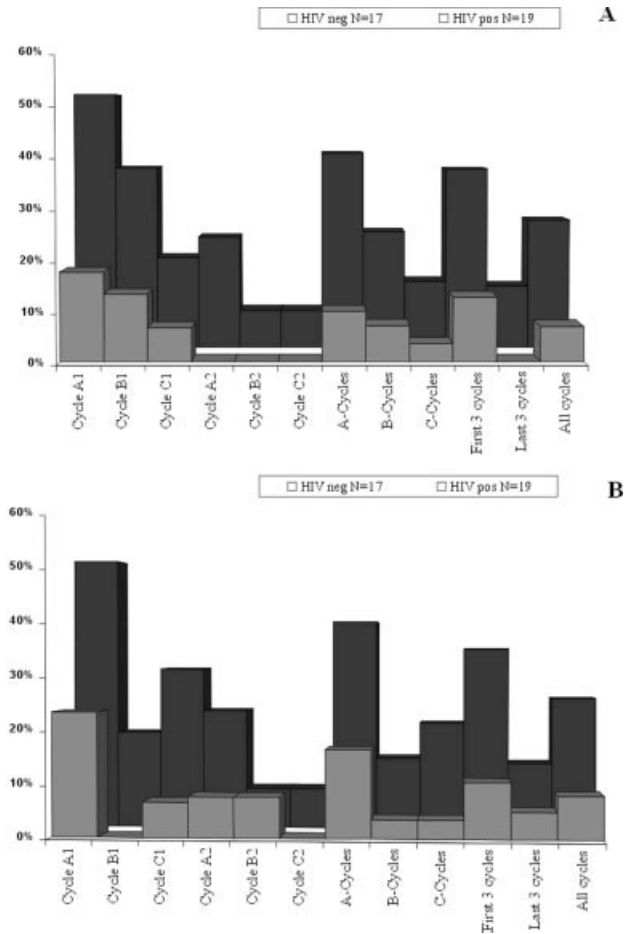


FIGURE 1. Incidence of grade 3-4 mucositis (A) and grade 3-5 infections (B) in individual cycles according to human immunodeficiency virus (HIV) status.

The incidence of mucositis ranged from 4% (cycles B2 and C2) to 36% (cycle A1) and, thus, was more frequent after the first 3 cycles than later on for both HIV-positive and -negative individuals (Fig. 1A). The overall incidence of severe infectious episodes (grade 3-5) was 17%, with statistically significant differences between HIV-negative and -positive individuals (7 of 86 cycles, 8% vs 23 of 90 cycles, 26%, $P = .0025$). The overall incidence of septic episodes was also more frequent after the first induction cycle (39%) and decreased thereafter (<20% in any other cycle, Fig. 1B). Other toxicities were less frequent (2 episodes of grade 3 nephrotoxicity during induction cycles and 1 episode of grade 3 neurotoxicity after a C1 cycle). Mild neurotoxicity related to either vincristine or to intrathecal treatment was frequent. No significant differences in frequency or intensity were observed according to HIV status.

No AIDS-characteristic opportunistic infections were observed in HIV-infected individuals during

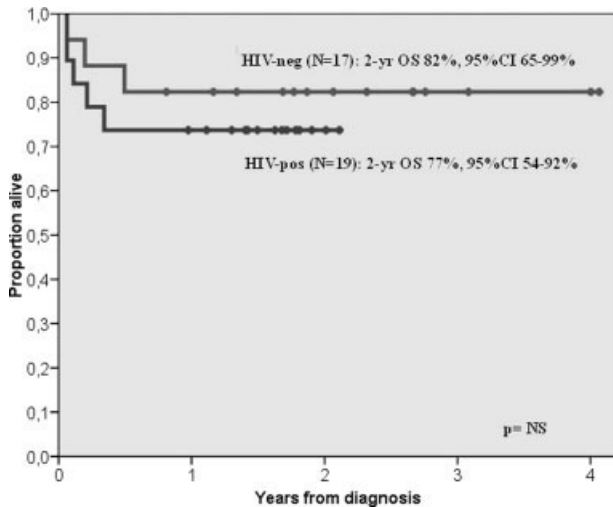


FIGURE 2. Overall survival of the 36 patients according to human immunodeficiency virus (HIV) status.

chemotherapy or early follow-up except for several episodes of oral candidemia associated with grade 3–4 mucositis.

Survival

The 27 patients who completed all the scheduled cycles and the patient who abandoned treatment after 3 cycles because of toxicity remained in first CR at the time of the last contact, after a median follow-up of 1.8 years (range, 0.8–4 years). The 2-year OS probability was 77% (95% CI, 64%–90%) for the overall series. The OS of HIV-negative (82% at 2 years; 95% CI, 65%–99%) and HIV-positive (73% at 2 years; 95% CI, 54%–92%) patients did not significantly differ (Fig. 2). The OR of HIV-positive patients was 1.56 (95% CI, 0.37–6.53). None of the variables initially evaluated (including stage, bulky disease, leukemic disease, and CNS involvement) was found to be significantly associated with an increased risk of death. The 2-year DFS for the 31 patients achieving CR was 90% (95% CI, 81%–99%). DFS did not differ between HIV-negative (93% at 2 years; 95% CI, 82%–99%) and HIV-positive (87% at 2 years; 95% CI, 72%–99%) patients (Fig. 3). The OR of HIV-positive patients was 2.0 (95% CI, 0.18–22.22). None of the other initial characteristics tested were significantly associated with an increased risk of relapse or death.

DISCUSSION

BL accounts for 35% to 40% of non-Hodgkin lymphoma (NHL) cases in HIV-infected individuals.^{1,19,20} Treatment of these patients has evolved from reduced-dose chemotherapy regimens with resultant

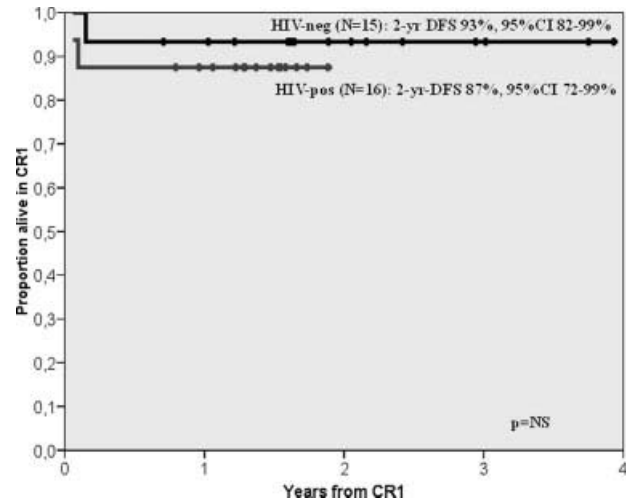


FIGURE 3. Disease-free survival of the 31 patients achieving a complete remission according to human immunodeficiency virus (HIV) status.

poor clinical outcomes²¹ to more Burkitt-oriented short, intensive multiagent chemotherapy including fractionated cyclophosphamide, high-dose methotrexate, and cytarabine.^{5–8} The widespread use of HAART has broken much of the reluctance to pursue intensive regimens in AIDS-related BL. The policy of the PETHEMA cooperative group is to administer chemotherapy for BL irrespective of HIV status. Consequently, this protocol was able to achieve an acceptable cure rate with Burkitt-oriented treatment strategies in individuals with HIV infection, with a 67% proportion of durable responses similar to that obtained for HIV-negative individuals,⁴ particularly in patients responding to HAART.⁹

The intense expression of CD20 in Burkitt cells provides a strong rationale for the addition of rituximab to Burkitt-oriented chemotherapies. Rituximab also has a proven anti-BL effect *in vitro*.²² At least 1 prospective and randomized clinical trial in AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma has warned of a probable increase in major infectious toxicity in patients treated with rituximab¹⁰; however, such excessive toxicity appears to be limited to the most severely immunosuppressed set of patients. Such excessive infectious risk was not detected in other studies.²³ Some groups have introduced rituximab to their prior AIDS-related BL protocols⁶ without unexpected infectious toxicities, although the series are short and the analyses are mostly retrospective. The present study was designed to prospectively evaluate the adequacy of treating HIV-positive individuals in the currently ongoing B-ALL/NHL2002 protocol from GMALL.¹¹ Our analysis was limited to patients in advanced stage and up to 55 years. We expected that

the HIV-infected cohort would include younger patients in a more advanced stage and these would have been an important confounding factor, as age proved to be the main factor associated with a worse outcome in our previous protocol.⁴ Moreover, in the present protocol cycle reductions were contemplated for patients with localized disease and reduced doses were scheduled for advanced age patients. Given the relatively low frequency of BL and the difficulty in obtaining a large sample of patients, it was critical to obtain 2 groups with homogeneous initial characteristics and treatment to perform an adequate comparison of toxicities. Thus, we limited the analysis to the 2 groups of patients receiving the highest dose of chemotherapy, including 2 cycles with high-dose cytarabine (C-cycles). The 36 patients selected represented 82% of all patients diagnosed with BL during the accrual period and included 100% of all HIV-positive patients for the whole period. The clinical characteristics and the immune status of the HIV-positive cohort are typical in the AIDS-related BL in the HAART-era setting. BL usually occurs early in the course of HIV disease and often presents as the initial AIDS-defining illness in the setting of higher CD4 counts. However, BL was the AIDS-defining disease in only 20% of the study population in the current study. This emphasizes the finding that is not a short evolution of HIV infection but rather an adequate control of viral load that is the likely factor responsible for an adequate tolerance to treatment. The relatively good immune function and low or negative HIV viral load of the patients included in the study do not represent a selection bias but a real change in patient characteristics with the widespread introduction of HAART treatment in the last decade, and further suggests that this subset of patients must be offered the benefit of aggressive chemotherapy regimens despite significantly higher toxicities.^{5,6}

The short-term toxicity of the regimen proved to be high irrespective of the HIV status of patients and was particularly manifested by myelosuppression, mucositis, and neutropenia-related infections. Therefore, most patients required in-patient care. The early death rate was also significant (14%), although not higher than in other studies including rituximab²² or not.^{7,8}

With no relapses among HIV-infected patients, infectious toxicity was the only factor to account for the 10% difference in survival in favor of HIV-negative patients, although this difference did not achieve statistical significance. However, the clinical outcome of HIV-positive patients was not significantly affected in terms of CR, DFS, or OS rates. Outcome of HIV-positive patients in the current study was similar to

that referred in other recent multicenter trials including rituximab²⁴ and unparalleled by prior results with intensive chemotherapy only.⁴⁻⁸

In the absence of available results of larger trials, the current data strongly suggest a possible benefit of immunochemotherapeutic approaches in the treatment of BL in all patients. Our CR, OS, and DFS rates confirm the remarkable efficacy observed in other preliminary studies²⁴ in a group of patients with high-risk features. Given the small number of patients analyzed, it is not possible to assess the impact of the addition of rituximab to intensive chemotherapy yet. Although the results appear promising both for HIV-positive and negative patients, evolving methods of supportive care over the last 10 years may account for part of the difference. For HIV-positive patients in particular, the use of HAART in all the patients analyzed precludes an adequate comparison with prior studies,⁴⁻⁶ where HAART use was not warranted in every patient. Still, the relapse rate is impressively low (1 patient), making infectious complications the main direct cause of death during induction or in complete remission (5 of 7, 71%). Systemic sepsis and lung involvement caused by fungal agents were present in most documented cases. It is important to note that severe fungal infections were the major cause of induction death (thus, in patients not yet heavily treated) affecting HIV-infected and noninfected patients equally.

Larger ongoing prospective studies may help to elucidate the extent of the contribution of rituximab to the efficacy of BL treatment,^{11,25} although formal randomized studies are unlikely to be performed in such a relatively uncommon entity. Larger studies including low- and high-risk patients may also identify prognostic factors that the design and statistical power of our study did not allow detecting. Our results support the inclusion of HIV-infected patients in such protocols. Furthermore, the low relapse rate observed argues in favor of considering the addition of rituximab, rather than increasing the dose intensity of chemotherapeutic agents in future approaches to BL. Furthermore, recruitment and extended follow-up of our currently ongoing protocol may eventually identify HIV-positive patients at higher risk of major toxicity and relapse. It may also help to elucidate if immune reconstitution is as relevant to outcome as it appears to be in pre-rituximab trials.^{4,8}

In summary, we have prospectively demonstrated that intensive immunochemotherapy can be administered safely to patients with Burkitt lymphoma or leukemia and HIV infection, with comparable results to those observed in HIV-negative patients.

REFERENCES

1. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*. 2001;285:1736–1745.
2. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood*. 2001;98:2339–2344.
3. Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 1997;73:645–650.
4. Oriol A, Ribera JM, Esteve J, et al. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica*. 2003;88:445–453.
5. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicine, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer*. 2003;98:1196–1205.
6. Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer*. 2002;94:1492–1499.
7. Spina M, Gabarre J, Rossi G, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood*. 2002;100:1984–1988.
8. Galicier L, Fieschi C, Borie R, et al. Intensive chemotherapy regimen (LMB86) for St Jude stage IV AIDS-related Burkitt lymphoma/leukemia: a prospective study. *Blood*. 2007;110:2846–2854.
9. Oriol A, Ribera JM, Brunet S, del Potro E, Abella E, Esteve J. Highly active antiretroviral therapy and outcome of AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica*. 2005;90:990–992.
10. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. 2005;106:1538–1543.
11. Hoelzer D, Hiddemann W, Baumann A, et al. High survival rate in adults Burkitt's lymphoma/leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with mediastinal involvement. *Blood*. 2007;110: 159a.
12. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1996; 87:495–508.
13. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994; 84:1361–1392.
14. Mittelman F (ed). ISCN: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: Karger; 1995.
15. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2000;283:381–390.
16. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457–481.
17. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient, II: analysis and examples. *Br J Cancer*. 1977; 35:1–39.
18. Cox DR. Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc Ser B*. 1972;34:187–220.
19. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood*. 1992;80:8–20.
20. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 1991;337:805–809.
21. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23: 4430–4438.
22. Daniels I, Abulayha AM, Thomson BJ, Haynes AP. Caspase-independent killing of Burkitt lymphoma cell lines by rituximab. *Apoptosis*. 2006;11:1013–1023.
23. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma. Results of a phase II trial. *Br J Haematol*. 2008;140:411–419.
24. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;106:1569–1580.
25. Thomas DA, Kantarjian H, Cortes J, et al. Long-term outcome after hyper-CVAD and rituximab chemoimmunotherapy for Burkitt or Burkitt-like leukemia/lymphoma and mature B-cell acute lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007;118: 831a.

Spanish Society of Hematology) LAL3-97 trial. Patients were eligible for the study if they were over 15 years of age and had been newly diagnosed as having advanced stage BL (stages III and IV or stage II with a bulky mass) or L3ALL, including those who had history of immunodeficiency or a previous malignant disease. There was no restriction by performance status, older age, or organ dysfunction if it was due to BL or L3ALL. HIV infected patients were eligible regardless of the CD4⁺ lymphocyte count, use of antiretroviral therapy, or history of other AIDS-defining conditions.

The diagnosis of BL or L3ALL was established according to REAL/WHO¹ and FAB criteria,²⁴ respectively. L3ALL was considered if atypical bone marrow cells were higher than 20%. A mature B-cell immunophenotype was defined as reactivity to B-cell antigens (CD10, CD19, CD20, CD22, CD24 in cell suspensions or frozen tissue, or CD20 and CD79a in fixed tissue) and monoclonality of surface immunoglobulins. Cytogenetic study of bone marrow, peripheral blood or lymph node or tumor mass was performed in institutional laboratories using direct methods and unstimulated short-term (24 and 48 hours) cultures with G-banding, following the *International System for Human Cytogenetics*²⁵ guidelines. Central nervous system disease was defined as the presence of blasts in the cerebrospinal fluid (CSF), cranial nerve palsy not related to a facial tumor, clinical signs of spinal cord compression or an intracranial mass.

Parameters evaluated

At the time of referral, the history of the patients was determined and a physical examination was performed. Complete blood cell count, coagulation and biochemical profiles, bone marrow aspiration or biopsy, lumbar puncture for cytological CSF analysis, chest radiography and chest, abdomen and pelvis computerized tomography (CT) scans were carried out. Assessment of left ventricular cardiac function was recommended before the onset of therapy. Immunophenotypic and cytogenetic studies were performed in both cytological samples and/or fixed tissue whenever possible.

Sequential evaluations included complete blood counts, liver and renal function studies and coagulation profiles. CD4 lymphocyte counts (by flow cytometry) and HIV viral load counts (Nuclisens HIV-1QT, Organon Teknica, Doxotel, The Netherlands) were obtained from HIV positive patients.

After completion of therapy, assessments were performed every three months for the first year, every six months during the second year and annually thereafter.

Chemotherapy regimen

The chemotherapy schedule was derived from the German Adult Lymphoblastic Leukemia (GMALL) B-

ALL 05/93 protocol with slight modifications and is summarized in Table 1. Briefly, a pre-phase treatment with cyclophosphamide 200 mg/m² intravenously (iv) over 1 hour and prednisone 60 mg/m² iv every 24 hours for five doses on days 1-5 was given to prevent the tumor lysis syndrome. Afterwards, eight courses of alternating intensive chemotherapy were given at three-week intervals. A-cycles (induction and consolidations, 2, 4, and 6) included vincristine, methotrexate, ifosfamide, dexamethasone, VM26 and cytarabine. B-cycles (consolidations 1, 3, 5, and 7) consisted of the same doses of vincristine, methotrexate and dexamethasone, cyclophosphamide and doxorubicin. Central nervous system prophylaxis included intrathecal administration of methotrexate, cytarabine and hydrocortisone on days 1 and 5 of each cycle. During induction the first dose of intrathecal treatment was administered on day 1 of the pre-phase treatment. Patients with documented CNS involvement received intrathecal chemotherapy twice weekly during induction until the CSF cell count normalized and the cytological examination was negative and then followed the prophylactic scheme described above. Patients provided informed consent according to institutional guidelines before entering the study.

Supportive care and complementary treatment

During the first course, allopurinol was given together with intravenous hydration and alkalinization to reduce the complications of tumor lysis. At the time this protocol was started, rasburicase was not authorized in Spain and, thus, was not used. Afterwards, only hydration (3,000 mL/m² day) and alkalinization (40 mmol of sodium bicarbonate per liter of hydration) were mandatory. Calcium leucovorin was given at a dose of 75 mg/m² iv 12 hours after the completion of methotrexate; a second dose of 30 mg/m² iv was given 3 hours later and continued at a dose of 10 mg/m² iv every 6 hours until methotrexate blood levels were less than 0.2 µ/L. Afterwards, two additional doses of oral calcium leucovorin were given. Standard doses of methotrexate were reduced to 0.5 g/m² for patients aged >50 years, or those with serum creatinine >2 mg/dL or serum total bilirubin > 2 mg/dL, being raised according to tolerance in subsequent cycles. G-CSF (5 µg/kg/day subcutaneously) was administered in each cycle if severe neutropenia was present in the previous cycle in order to maintain the intervals between cycles. No maintenance therapy was administered after completion of the eight cycles. Hospitalization, prophylaxis and management of infections and transfusion policy were not prescribed by the protocol and were implemented according to the specific protocols of each participating hospital. Triple drug HAART (at least one or

two protease inhibitors and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors)²⁶ was recommended to all HIV infected patients upon diagnosis of Burkitt's lymphoma/leukemia. Patients who were already receiving antiretroviral therapy prior to the diagnosis of Burkitt's lymphoma/leukemia continued their therapy; otherwise, HAART therapy was started during the first chemotherapy course and was continued after the end of therapy.

Response criteria and toxicity evaluation

Complete remission (CR) was defined as 5% blasts in a normocellular marrow associated with peripheral blood recovery and complete resolution of extramedullary disease as assessed by clinical examination, imaging studies and CSF cytology. An induction death was defined as death within four weeks of the initiation of therapy. Resistant disease was diagnosed when a patient survived the induction treatment but did not achieve CR, and relapse was defined as disease recurrence at any site after at least two months of documented CR. CR was assessed after induction treatment in L3ALL patients and at the end of consolidation in patients with BL. Overall survival (OS) was calculated from the first day of chemotherapy to death due to any cause or to the date of the last follow-up contact for patients who were alive (July 2002).

Disease-free survival (DFS) was calculated for patients having achieved CR from the day of documented CR to death due to any cause, relapse or to the date of the last follow-up contact for patients who did not experience any event. As there was no provision in the protocol for stem cell transplantation (SCT), patients submitted to this procedure were censored from analysis of OS and DFS at the time of SCT. In HIV-infected patients, a virological response to HAART was defined as having total HIV RNA loads below the limit of detection in serum (<80 copies/mL). Toxicity was evaluated according to the WHO criteria.

Statistical methods

Patients were stratified according to their HIV status and the diagnosis (BL or L3ALL). Parameters tested for association with CR and survival included age, sex, performance status, bulky disease, leukemic disease, stage, central nervous system involvement, LDH, albumin and HIV status. The associations between the initial characteristics and comparisons among strata were explored by means of the χ^2 test, Fisher's exact test or Student's t test. Prognostic factors associated with CR were calculated using the χ^2 test and odds ratios and 95% confidence intervals (95%CI) were calculated by logistic regression analysis. OS and DFS were plotted according to the Kaplan-Meier method.²⁷ The log-rank test²⁸ was used for univariate analyses and the Cox model for multivariate analyses of OS and DFS.

Table 1. PETHEMA LAL3/97 protocol treatment.

Pre-phase		
Cyclophosphamide	200 mg/m ² iv over 1 hour	Days 1-5
Prednisone	60 mg/m ² iv bolus	Days 1-5
Treatment A. Odd-numbered cycles (induction and consolidations courses 2, 4 and 6).		
Vincristine	2 mg iv	Day 1
Methotrexate	3 g/m ² iv over 24 hours	Day 1
Ifosfamide	800 mg/m ² iv over 1 hour	Days 1-5
Dexamethasone	10 mg/m ² daily either orally or iv	Days 1-5
VM26	100 mg/m ² iv over 1 hour	Days 4-5
Cytarabine	150 mg/m ² iv over 1 hour every 12 hours	Days 4-5
Treatment B. Even-numbered cycles (consolidation courses 1, 3, 5, and 7).		
Vincristine	2 mg iv	Day 1
Methotrexate	3 g/m ² iv over 24 hours	Day 1
Cyclophosphamide	200 mg/m ² iv over 1 hour	Days 1-5
Dexamethasone	10 mg/m ² daily either orally or iv	Days 1-5
Doxorubicin	25 mg/m ² iv over 15 minutes	Days 4-5
Central nervous system prophylaxis		
Methotrexate	12 mg it	Days 1 and 5 of each cycle*
Cytarabine	30 mg it	Days 1 and 5 of each cycle*
Hydrocortisone	20 mg it	Days 1 and 5 of each cycle*

iv: intravenous; it: intrathecal; *administered on day 1 of pre-phase in induction cycle.

Results

Patients

A total of 58 patients were enrolled between June 1997 and May 2001. Five patients were excluded from the analysis: two due to inadequate data at diagnosis, 2 because of lack of adequate follow-up and one because the cytogenetic analysis revealed the t(9;21) as the only alteration. Fifty-three patients were treated; their clinical characteristics are presented in Table 2. Thirty-seven patients were males (70%), with a median age of 53 years (range, 15-74). Thirty-one patients (58%) were classified as having L3ALL. Among patients with BL, 5 had Ann Arbor stage II bulky disease and 17 patients had stage III or IV. Five patients with L3ALL and one

Table 2. Characteristics of 53 adult patients with Burkitt's leukemia/lymphoma.

Characteristic		All patients	HIV-infected patients
		N=39	N=14
Age (years)	Median (range)	35 (15-74)	45 (23-65)
Over 60 years	N (%)	8(1)	1(7)
Male/Female	N (%)	25 (64)/14 (36)	12 (86)/2 (14)
Performance status	N (%)	23 (59)/16 (43)/7 (50)	7 (50)Zubrod 0-1 / Zubrod>1
Stage	N (%)	N (%)	N (%)
II bulky / III-IV		5 (13)/9 (23)	0/8 (57)
L3ALL (>20% BM blasts)		25 (64)	6 (43)
Bulky disease	N (%)	17 (44)	10 (71)
CSF involvement	N (%)	3 (8)	3 (21)
LDH (U/L)	Median (range)	1990 (160-33840)	757 (100-84667)
Albumin (g/L)	Median (range)	35 (23-49)	36 (26-46)
HIV-infected	N (%)		14 (28)
No HAART treatment			7 (50)
HAART prior to diagnosis		2 (14)	
HAART from diagnosis			5 (36)

HAART: highly active antiretroviral therapy; HIV: human immunodeficiency virus; CSF: cerebrospinal fluid.

with BL had CNS involvement at diagnosis (11%), abdominal masses were present in 25 (47%) and bulky disease in 17 (32%). Seven L3ALL patients had active infection at the time of diagnosis and 3 presented with renal insufficiency. Twenty-seven patients (51%) had an evaluable cytogenetic analysis: a typical Burkitt's karyotype, t(8;14)(q24;q32) or t(8;22)(q24;q11), was the only abnormality present in 13 and 1 patients, respectively, 4 had complex additional chromosomal abnormalities and 9 had normal diploid karyotypes. Nine patients were diagnosed with HIV infection at the time of diagnosis of Burkitt's lymphoma/leukemia and 5 patients had been diagnosed with HIV infection 1 to 13 years before diagnosis. Three of them had had prior AIDS-defining conditions (oral candidemia, esophageal candidemia and tuberculosis infection). The median CD4 count at diagnosis among the 9 patients with available information was 420/ μ L (range 49-884/ μ L) with 3 patients having values < 200/ μ L. The median HIV viral load, measured in 8 patients at the time of diagnosis, was 400,000 copies/mL

Table 3. Toxicity of induction and consolidation courses.

	Induction Pre-phase+ A cycle	Consolidation B cycles	Consolidation A cycles
Evaluable cycles	53	100	61
Toxic death	11(21%)	1(1%)	-
Tumor lysis syndrome	6 (11%)	-	-
Withdrawal	-	3 (3%)	-
Dose modification	2 (4%)	20(20%)	16 (26%)
Infection *	11 (21%)	7 (7%)	-
Mucositis *	5 (9%)	14 (14%)	2 (3%)
Hepatotoxicity *	2 (4%)	6 (6%)	1 (2%)
Nephrotoxicity *	1 (2%)	2 (2%)	1 (2%)
Neurotoxicity *	2 (4%)	2 (2%)	-
Neutropenia ^o	10 (0-28)	2 (0-13)	5 (0-13)
Thrombocytopenia [#]	7 (0-28)	0 (0-40)	2 (0-16)

*Grade III-IV episodes; median days (range) to recovery of neutrophils >0.5 \times 10⁹/L^o and platelets > 20 \times 10⁹/L.[#] See Table 1 for description of A and B cycles.

(range <80 - 1,097,000 copies/mL). Seven patients (50%) did not receive HAART, 2 patients had started HAART before the diagnosis of Burkitt's lymphoma/leukemia and were in complete virological response at the beginning of chemotherapy, 5 patients started HAART at diagnosis or during the first courses of chemotherapy. Virological response to HAART was documented after chemotherapy in the 5 patients under HAART treatment who achieved a complete response.

Six patients were considered non-immunocompetent despite being HIV negative: four were taking immunosuppressive drugs because they had undergone cardiac, hepatic or renal (2 cases) transplant, one developed L3ALL 12 months after autologous SCT for peripheral T-cell lymphoma and the remaining patient had suffered from Hodgkin's disease 4 years before. These patients were included in the description of HIV-negative patients but were excluded from tests comparing HIV-positive and HIV-negative patients.

Table 4. Prognostic factors on multivariate analyses.

	<i>b</i>	OR	95%CI for OR	<i>p</i> (Wald)
<i>Risk of failure to achieve CR*</i>				
Age > 60 years	1.7	5.6	1.2-25.6	0.026
L3ALL	0.9	2.4	0.5-11.6	0.26
HIV infection	0.8	2.3	0.5-10.8	0.31
<i>Disease-free survival^o</i>				
Age > 60 years	1.7	5.2	1.4-19.7	0.015
L3ALL	0.4	1.5	0.4-5.0	0.53
HIV infection	0.2	1.2	0.3-4.4	0.82
<i>Overall survival^o</i>				
Age > 60 years	1.6	5.1	2.0-12.7	0.001
L3ALL	0.9	2.6	1.0-6.9	0.06
HIV infection	0.8	2.3	0.9-5.9	0.11

OR: odds ratio; 95%CI: confidence interval;

CR: complete remission; L3ALL: Burkitt's leukemia;

*Logistic regression analysis; ^oCox regression analysis.**Response to induction treatment**

Among the 39 HIV-negative patients treated, 30 achieved CR (77%), 7 died during induction treatment and 2 had resistant disease and subsequently died. Ten of the 14 HIV-positive patients (71%) achieved CR and 4 died during induction. Major infection (7 cases), tumor lysis syndrome (3) and hemorrhage (1) were the main causes of death in the 11 patients (4 HIV-positive) who died during induction. The overall CR rate of the series was 75%. There were no differences in induction-related mortality or in CR rates between HIV-negative and HIV-positive patients. Among HIV-negative patients, those with L3ALL tended to have a lower CR rate than those with BL (BL 13/14, L3ALL 17/25, $p=0.077$). Thirty-six of the 44 patients up to 60 years old achieved CR (82%) and 4 out of 9 older patients (44%) did so ($p=0.031$). Only age > 60 years was significantly associated with a lower CR rate on both univariate and multivariate analyses (Table 4). The probability of achieving CR was approximately 5-fold lower among patients over 60 years old (OR 0.18, 95%CI 0.04-0.81, $p=0.026$).

Consolidation treatment

Six patients (4 HIV-positive) did not complete the planned eight cycles of therapy because of excessive toxicity. In 5 of these 6 cases excessive toxicity appeared after even-numbered cycles (2 cases after the first consolidation cycle and 3 cases after the third, including one death). Additionally, five patients (2 HIV-positive) relapsed while on thera-

py. Twenty-nine patients (55%) completed the eight scheduled cycles. The proportion of individuals who completed the treatment plan was significantly lower among HIV-positive patients (28% in HIV+ cases and 64% in HIV- cases, $p=0.022$).

Treatment-related toxicity and morbidity

Table 3 summarizes the main adverse events of 214 cycles in which toxicity was evaluated. Myelosuppression was the main complication during induction treatment, especially in L3ALL patients. For induction therapy the median time after induction to recovery of neutrophils to $0.5 \times 10^9/L$ was 10 days (range, 0-28 days) and platelets to $20 \times 10^9/L$ was 7 days (range, 0-28 days). Myelosuppression was shorter in subsequent cycles. Mucositis and infectious episodes requiring hospitalization were more frequent after even-numbered cycles. Most dose modifications involved methotrexate (20/38). Neurotoxicity related to either vincristine or to intrathecal treatment was frequent, although severe toxicity was unusual. Grade 3 or 4 neurotoxicity was present in two patients, 65 and 70 years old, respectively. Toxicity caused discontinuation of the treatment in 2/30 HIV-negative patients and in 4/10 HIV-infected patients ($p=0.02$).

Survival

Six patients (all HIV-negative) relapsed after completing treatment one to eight months after achievement of CR. One HIV-positive patient who had abandoned chemotherapy and HAART after three consolidation cycles died in CR due to an opportunistic infection. Six patients were submitted to high dose chemotherapy followed by autologous (5 cases) or allogeneic (1 case) SCT, with no patient relapsing after the procedure. These patients were censored from follow-up at the time of SCT. Twenty-two of the 29 patients who completed all scheduled cycles remained in first CR at the time of the last contact, after a median follow-up of 25 months (range 12 to 60 months). Six patients (4 HIV-positive) who abandoned treatment before completing the scheduled consolidations were in first remission at last contact.

The 2-year OS probability was 51% (95%CI, 38%-64%) for the overall series with a median follow-up of 24 months. The OS of HIV-negative patients (55% at 2 years; 95%CI, 40%-70%) and HIV-positive patients (43% at 2 years; 95%CI, 18%-68%) did not differ significantly. In contrast, OS was significantly shorter ($p=0.014$) in patients with L3ALL (37% at 2 years; 95%CI, 21%-53%) than in those with BL (71% at 2 years; 95%CI, 51%-90%) (Figure 1). This difference was also significant when the analysis was restricted to the subset of immunocompetent patients (84%, 95%CI 65-100 vs. 39%, 95%CI 21-57; $p=0.008$). The median OS was not achieved in any BL subgroup while it was

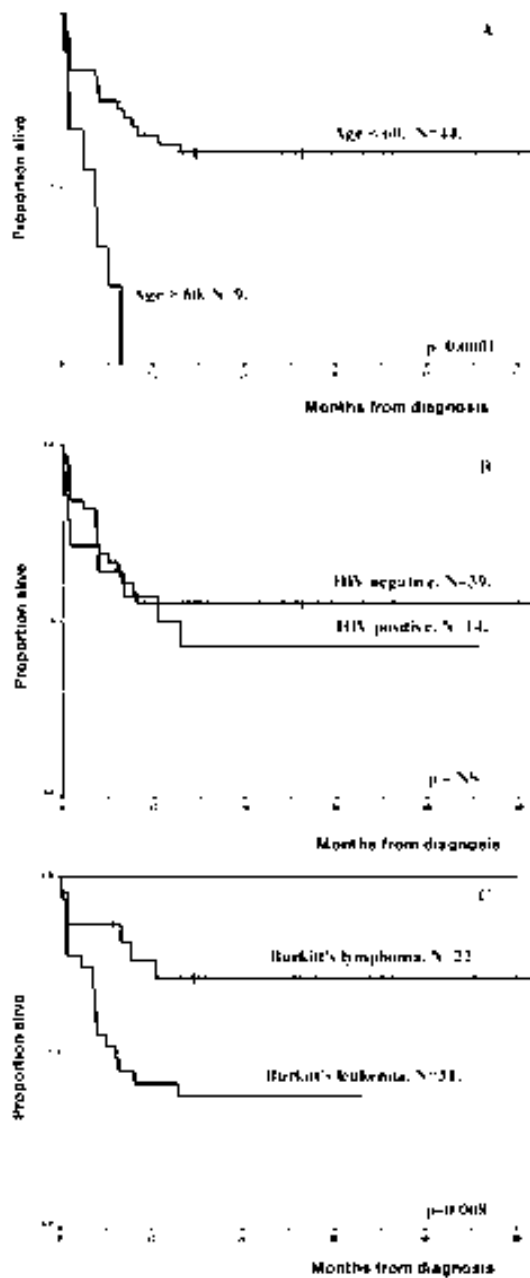


Figure 1. Overall survival of the 53 patients according to age (A), HIV status (B) and leukemic disease (C).

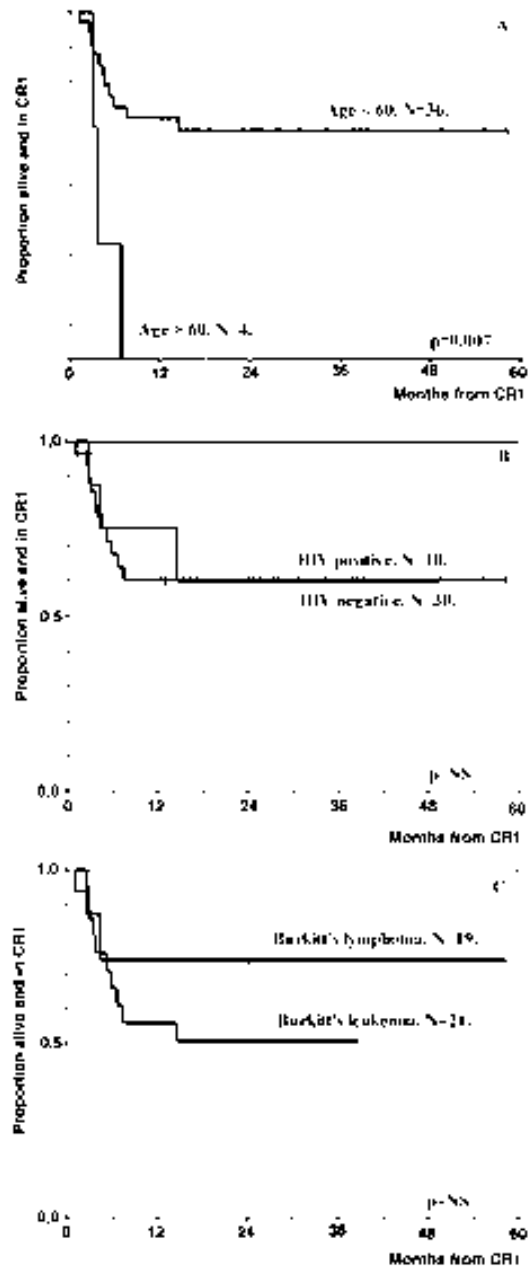


Figure 2. Disease-free survival of the 40 patients achieving a complete remission according to age (A), HIV status (B) and leukemic disease (C).

7 months (95%CI 3-12) and 5 months (95%CI 0-22) for HIV-negative and positive patients with L3ALL, respectively. With respect to age, only 1 out of 9 patients >60 years remained alive at one year while the OS for younger patients was 60% at 2 years (95%CI 48-75, $p=0.0001$). These differences remained when only HIV-negative patients were considered (67% at 2 years for patients under 60

years, 95%CI 51-83, $p=0.0005$). The 2-year OS for HIV-negative patients up to 60 years old with L3ALL and BL were 54% (95%CI 30-78) and 84% (95%CI 65-100), respectively. Age > 60 years was the only prognostic factor associated with OS that remained significant on multivariate analysis (OR 5.1, 95%CI 2.0-12.7, $p=0.001$) while L3ALL had borderline significance (OR 2.6, 95%CI 1.0-6.9, $p=0.06$) (Table 4).

The 2-year DFS for the 40 patients achieving CR was 60% (95%CI, 45-75%). DFS did not differ between HIV-negative patients (60% at 2 years; 95%CI, 43-77%) and HIV-positive cases (60% at 2 years; 95%CI, 24-96%). Differences in DFS between patients with L3ALL (51% at 2 years; 95% CI, 30-73%) and BL (74% at 2 years; 95% CI, 52-96%) did not reach statistical significance (Figure 2). DFS at 2 years for patients up to 60 years of age was 66% (95%CI 51-82). Of the 4 patients over 60 years achieving CR only one remains alive and in first CR at one year, while one relapsed, one died due to consolidation toxicity and one died of infection after consolidation therapy. Thus, age > 60 years was the only factor associated with a shorter DFS identified on both univariate ($p=0.0071$) and multivariate analyses (OR 5.2, 95%CI 1.4-20, $p=0.015$) (Table 4). The differences remained significant when HIV-positive patients were excluded from analysis (2-year DFS for younger patients 67%, 95%CI 50-85, $p=0.0115$).

Among the seven HIV-positive patients who received HAART throughout the chemotherapy and thereafter, five remained alive and in CR at the time of the last control, while six of the seven patients who did not receive HAART had died ($p=0.051$).

Discussion

Short, intensive multiagent chemotherapy with high-dose methotrexate, cytarabine and anthracycline has become the standard treatment for mature B-cell (i.e. Burkitt's) lymphoma/leukemia. This report presents the results of a prospective, multicenter study in a series of 53 patients with BL or L3ALL treated with the PETHEMA-LAL3/97 protocol, a slight modification of the GMALL protocol for mature B-cell ALL. The OS in this series was about 50% in unselected adult patients with advanced stage disease, including BL or L3ALL secondary to immunosuppression due to either HIV infection or to immunosuppressive therapy. These results are slightly poorer than those of other published series of adult patients with more stringent inclusion criteria.⁹⁻¹¹ When considering only patients up to 60 years old, DFS and OS rise to 66% and 60%, respectively, advanced age being the main adverse prognostic factor for achievement of CR, DFS and OS. Increasing age has proven to be an adverse prognostic factor in several reports.^{9,11} Toxicity accounts for most of the deaths observed in the subset of older patients. Nevertheless, most older patients in our series had additional adverse features such as leukemic involvement (in 8 cases) or an immunocompromised status (one was a recipient of a liver transplantation after hepatitis C virus-related hepatocarcinoma and received immunosuppressive agents, 1 had been submitted to intensive chemotherapy and auto-SCT one year previously because

of a T-cell lymphoma and 1 had untreated HIV infection).

The best therapeutic approach for elderly patients is unclear; intensification is unfeasible for most. As occurs in other leukemic diseases, tailoring therapy may be the best choice for elderly patients, although if lower-dose therapy is used, a decrease in toxicity may be paralleled by a reduction in efficacy. In our protocol, the reduction of the dose of methotrexate for patients over 50 years did not appear to reduce toxicity for elderly patients. After adjustment for age, leukemic disease had border-line significance on multivariate analysis, although this might be due to insufficient statistical power. Patients with leukemic disease fared worse than patients with BL irrespective of their immunological status.

A significant proportion of overall mortality can be attributed to a high rate of induction mortality (21%). However, induction deaths occurred among elderly patients (3 cases) or high-risk patients, not usually included in prospective trials (4 in HIV-infected patients, 2 in recipients of a renal transplantation undergoing immunosuppressive therapy and one in a patient previously treated for Hodgkin's disease). Despite the pre-phase treatment and the preventive measures, tumor lysis syndrome remains a matter of concern, since it was clinically severe in 6 cases and contributed to early death in 3 patients. The uricolytic agent rasburicase²⁹ was not available at the time of the approval and development of this protocol but will be included in future studies.

As reported in other series, most events occurred early during the follow-up of the patients. In our series no relapses were detected beyond 12 months after CR achievement. Given this relapse pattern, the role of intensification with high-dose therapy and SCT remains unclear and should be analyzed prospectively, especially among higher risk subgroups such as those with L3ALL. However, most other reported prognostic factors (bulky disease, CNS infiltration, LDH levels) did not show statistical significance in our series. One of the main objectives of this protocol was to evaluate the results and the toxicity of such an intensive approach in HIV-infected patients with BL or leukemia. The risk of HIV-infected individuals developing NHL is 150- to 250-fold higher than that in the general population.^{12,13} While the use of HAART has reduced the incidence of Kaposi's sarcoma and primary central nervous system NHL, data on the incidence of systemic NHL in HIV-infected patients receiving HAART are inconclusive.³⁰ The treatment of patients with AIDS-associated BL has been challenging as the response rate using conventional therapy has been low and there has been little enthusiasm for treating these patients with more intensive regimens.

However, several reports have shown a clear trend to better results of therapy in patients receiving

HAART in addition to chemotherapy (usually CHOP or CHOP-like regimens) in patients with HIV-related lymphomas,^{20, 21, 31} with the better prognosis in HAART responders.^{21, 32} Although the sample size of this uncontrolled study is small, in our experience, such a specific intensive regimen is feasible in patients with AIDS-related BL and L3ALL; the 2-year survival of 43% is comparable to the results obtained in immunocompetent patients. To our knowledge there are no similar published studies, although a recent report of 13 HIV positive patients with BL or L3ALL treated with hyper-CVAD regimen³³ seems to confirm this fact. Other authors have employed intensive multiagent chemotherapy (i.e. CODOX-M/IVAC) for HIV- positive³⁴ and negative patients³⁵ with similar promising results. Five out of six HIV-infected patients in continuous CR received HAART throughout their chemotherapy and afterwards. Although no specific studies aimed to analyze the pharmacologic interactions of antiretroviral and chemotherapeutic agents were performed in our series, the administration of HAART was not associated with any increase in toxicity compared with that seen in those patients not receiving HAART or in HIV-negative patients. Thus, in agreement with the observations made in diffuse large B-cell lymphomas,^{20, 21, 31} the widespread use of HAART may increase the possibility of a prolonged DFS for HIV-infected patients with Burkitt's leukemia or lymphoma. The study confirms the effectiveness of intensive strategies in adult patients with advanced stage Burkitt's lymphoma or leukemia, except for in elderly patients, in whom the optimal treatment remains to be defined. Furthermore, it shows the feasibility of these strategies in individuals with HIV infection, in whom a significant proportion of durable responses are obtained. In these patients, the use of HAART in combination with chemotherapy is strongly recommended and probably contributes to an improved outcome.

Appendix

The following institutions and investigators participated in the PETHEMA LAL3-97 trial: Clínic, Barcelona (J Esteve); Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (S Brunet, J Sierra); La Fe, Valencia (MA Sanz, G Martin); Germans Trias i Pujol, Badalona (A Oriol, JM Ribera, M Batlle, B Xicoy); General, Castelló (R García-Boyeró); General, Alicante (P Fernández-Abellán); Mútua, Terrassa (JM Martí, C Estany); Mar, Barcelona (E Abella); Universitario, Valladolid (D Borrego, J Fernández-Calvo); Virgen de la Victoria, Málaga (MJ Moreno, G Ramírez); Son Dureta, Palma de Mallorca (A Novo, J Besalduch); Rio Hortega, Valladolid (MJ Peñarribia); General Universitario, Valencia (M Sánchez-Delgado); Carlos Haya, Málaga (C Bethencourt); Juan Canalejo, A Coruña (G Deben), Puerta del Mar, Cádiz (V Martín-Reina), Txagorritxu, Gasteiz (JM Guinea).

References

- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Lampert F, Harbott J, Henze G, et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 1992;80:2471-8.
- Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, Griffin T, Behm F, Pullen J, et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996; 14:1252-61.
- 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;94:3294-306.
- Patte C, Aupein A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001;97:3370-9.
- Spreafico F, Massimino M, Luksch R, Casanova M, Cefalo GS, Collini P, et al. Intensive, very short-term chemotherapy for advanced Burkitt's lymphoma in children. *J Clin Oncol* 2002; 20:2783-8.
- Soussain C, Patte C, Ostronoff M. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood* 1995; 85:664-74.
- Magrath I, Adde M, Shad A, Venzon D, Seibel N, Gootenberg J, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14:925-34.
- Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, Gassmann W, Löffler H, Fonatsch C, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996;87:495-508.
- Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Faderl S, Albitar M, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999;17:2461-70.
- Lee EJ, Petroni GR, Schiffer CA, Freter CE, Johnson JL, Barcos M, et al. Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. *J Clin Oncol* 2001;19:4014-22.
- Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001;285:1736-45.
- Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, Devesa SS, Percy C, Yellin FJ, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1997;73:645-50.
- Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, Antunes F, Miller V, Gatell JM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98:3406-12.
- Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Chatelet FP, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98:2339-44.
- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
- Ledergerber B, Telenti A, Egger M. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. Br Med J* 1999;319:23-4.
- Eltom MA, Jemal A, Mbulaiteye SM, Devesa SS, Biggar RJ. Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma

- incidence in United States from 1973 to 1998. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1204-10.
19. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, Eggers C, Stoehr A, Plettenberg A, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001;15:2119-27.
 20. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol* 2001;112:909-15.
 21. Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1483-91.
 22. Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, Lopez-Guillermo A, Sureda A, Abella E, et al. Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-related Hodgkin's disease. *AIDS* 2002;16:1973-6.
 23. Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Schiantarelli C, Nigra E, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 2002;100:1984-8.
 24. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
 25. *ISCN: an International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Mittelman F, Ed. Karger, Basel; Switzerland, 1995.
 26. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000;283:381-90.
 27. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958;53:457-81.
 28. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977;35:1-39.
 29. Pui CH, Relling MV, Lascombes F, Harrison PL, Struxiano A, Mondesir JM, et al. Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies. *Leukemia* 1997;11:1813-6.
 30. Fordyce EJ, Singh TP, Nash D, Gallagher B, Forlenza S. Survival rates in NYC in the era of combination ART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:111-8.
 31. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. The AIDS Malignancy Consortium. *J Clin Oncol* 2001;19:2171-8.
 32. Navarro JT, Ribera JM, Vaquero M, Pastor MC, Oriol A, Romeu J, et al. Increased serum levels of CD44s and CD44v6 in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2000;14:1460-1.
 33. Cortes J, Thomas D, Rios A, Koller C, O'Brien S, Jeha S, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002;94:1492-9.
 34. Wang ES, Strauss D, Quin J, Teruya-Feldstein L, Noy A. Intensive chemotherapy CODOX-M/IVAC compares favorably with other regimens for HIV positive and negative patients with Burkitt lymphoma. *Blood* 2000;1:96 Suppl 139a[abstract].
 35. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, Hatton CS, Pescosta N, 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;13:1264-74.

Pre-Publication Report & Outcomes of Peer Review

Contributions

JMR and JJO were primarily responsible for the design of the PETHEMA LAL3-97 protocol. AO and JMR wrote the paper. The remaining authors qualified for authorship according to the WAME criteria and take specific responsibility for the following parts of the content: AO and JMR for data handling, and statistical analyses. JE, MAS, SB, RGB, PFA, JMM, EB, MSD, MJP, JB, MJM, DB and EF performed the studies at diagnosis and followed the patients clinically.

Funding

Supported in part by grants FIJC P-EF-02 and FIJC-PTH-02 from the Fundación Internacional José Carreras para la Lucha contra la Leucemia.

Disclosures

Conflict of interest: none.

Redundant publications: no substantial overlapping with previous papers.

Manuscript processing

This manuscript was peer-reviewed by two external referees and by Professor Mario Cazzola, Editor-in-Chief. The final decision to accept this paper for publication was taken jointly by Professor Cazzola and the Editors. Manuscript received November 6, 2002; accepted March 12, 2003.

In the following paragraphs, the Editor-in-Chief summarizes the peer-review process and its outcomes.

What is already known on this topic

Burkitt's or Burkitt-like lymphomas represent 20% to 40% of human immunodeficiency virus (HIV)-associated lymphomas. The risk of developing these lymphomas is much higher among patients with acquired immunodeficiency syndrome than among the general population. These malignancies develop early during the natural course of HIV infection, and their prognosis is considered to be poor.

What this study adds

This study confirms the effectiveness of intensive strategies in adult patients with advanced stage Burkitt's lymphoma or leukemia, and shows the feasibility of these strategies in individuals with HIV infection.