

**IMPACTO DE LA INMUNOQUIMIOTERAPIA ANTILINFOMATOSA SOBRE
EL ESTADO INMUNOLÓGICO Y VIROLÓGICO DE LOS PACIENTES
ADULTOS CON INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA AFECTOS DE LEUCEMIA O LINFOMA DE BURKITT**

Trabajo de Doctorado

Programa de Medicina Interna. Universitat Autònoma de Barcelona.

Septiembre de 2010

Autor: Ferran Vall-llovera Calmet

Directores: Evarist Feliu Frasnado, Catedrático de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona. Josep Maria Ribera Santasusana, Profesor Titular de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Correspondencia: Ferran Vall-llovera Calmet. Servicio de Hematología Clínica. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Pl/ Dr. Robert nº5 08221 Terrassa. 38797fvc@comb.cat

Agradecimientos: Al Dr. Albert Oriol por su colaboración en la realización de este trabajo.

INDICE

Certificado de los directores	pág. 3-4
Resumen	pág. 5-6
Introducción	pág. 7-12
Pacientes y método	pág. 13-18
• Elegibilidad y criterios diagnósticos	
• Evaluación inicial	
• Tratamiento	
• Tratamiento de soporte	
• Criterios de respuesta	
• Análisis estadístico	
Resultados	pág. 19-21
• Características de los pacientes	
• Tratamiento con TARGA y evolución	
• Análisis inmunológico y virológico	
Discusión	pág. 22-25
Conclusiones	pág. 26
Tablas y figuras	pág. 27-36
Bibliografía	pág. 37-42

CERTIFICADO DE LOS DIRECTORES

Evarist Feliu Frasnado, Catedràtic del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “Impacto de la inmunoquimioterapia antilinfomatosa sobre el estado inmunológico y virológico de los pacientes adultos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana afectos de leucemia o linfoma de Burkitt” ha estat realitzat sota la meva direcció, en col.laboració amb els Drs. Josep Maria Ribera Santasusana i Albert Oriol Rocafiguera, pel llicenciat Ferran Vall-llovera i Calmet, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 26 de Juliol de 2010.

Josep Maria Ribera Santasusana, Professor Titular del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “Impacto de la inmunoquimioterapia antilinfomatosa sobre el estado inmunológico y virológico de los pacientes adultos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana afectos de leucemia o linfoma de Burkitt” ha estat realitzat sota la meva direcció, en col.laboració amb els Drs. Evarist Feliu Frasnado i Albert Oriol Rocafiguera, pel llicenciat Ferran Vall-llovera i Calmet, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 26 de Juliol de 2010.

RESUMEN

Objetivo. Analizar el impacto de la inmunoquimioterapia antilinfomatosa en el estado inmunológico y virológico a largo plazo de los pacientes con leucemia/linfoma de Burkitt (LB) e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Pacientes y método. De los 25 pacientes VIH positivos incluidos en el ensayo clínico BURKIMAB del grupo cooperativo PETHEMA entre julio de 2003 y febrero de 2009. 14 tuvieron un seguimiento superior a un año. Todos ellos recibieron terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) durante y después de la inmunoquimioterapia. En estos pacientes se evaluó la respuesta virológica (CV < 50 copias/mL) e inmunológica (linfocitos CD4 > 200/ μ L), así como los eventos tardíos relacionados con el VIH.

Resultados. Trece pacientes (93%) eran varones, con una mediana de edad de 37 (extremos 31-54) años. El seguimiento mediano de los 14 pacientes fue de 37 meses, (extremos 13-43). Tres (21%) presentaban una respuesta inmunológica y virológica al TARGA en el momento del diagnóstico de la LB y todos ellos permanecieron en esta situación después de completar la inmunoquimioterapia y durante el seguimiento a largo plazo. Cuatro (29%) pacientes en respuesta inmunológica pero con carga viral detectable en el momento del diagnóstico alcanzaron la respuesta virológica y la mantuvieron. Finalmente, 5/7 (71%) pacientes con infección por VIH no controlada en el momento del diagnóstico alcanzaron y mantuvieron la respuesta inmunológica y virológica después de la inmunoquimioterapia. Después de un seguimiento de 496 pacientes-año no se ha reportado ninguna pérdida de respuesta al tratamiento con TARGA. Se han diagnosticado 4 infecciones asociadas al VIH: infecciones por micobacterias (2), gastroenteritis de repetición por *Blastocystis hominis* y sífilis. Un

paciente desarrolló un sarcoma de Kaposi. Hasta la fecha no se ha producido ningún fallecimiento en estos pacientes.

Conclusiones: La inmunoterapia en los pacientes afectados de LB e infección por el VIH no ha afectado negativamente a la respuesta virológica e inmunológica obtenida con el TARGA y se ha asociado a una baja incidencia de eventos relacionados con el VIH.

Palabras clave: Leucemia linfoma de Burkitt, VIH, TARGA, inmunoterapia, rituximab.

INTRODUCCIÓN

La leucemia/linfoma de células de Burkitt (LB) es una entidad que puede manifestarse de distintas formas. La forma linfomatosa de la enfermedad fue descrita por Dennis Burkitt en 1958¹, como una modalidad de linfoma altamente agresivo con frecuente afección extraganglionar, incluyendo la médula ósea y el sistema nervioso central (SNC). En las clasificaciones morfológicas posteriores se describió como “linfoma difuso de célula pequeña no hendida”^{2,3}, aunque en pacientes con una afectación de médula ósea superior al 25%, se empleaba la terminología del grupo FAB (French-American-British) que la clasificaba como leucemia linfoblástica aguda madura (LLA L3)⁴. En base a sus características genéticas y biológicas comunes, la clasificación de la OMS no hace tal distinción y define la entidad como leucemia/linfoma de células de Burkitt⁵. Existen tres variantes clínicas diferenciadas de LB: endémica, esporádica y asociada a inmunodeficiencia. La forma endémica se observa en niños de origen africano-ecuatorial, característicamente en áreas endémicas de malaria⁶. El pico de incidencia se da entre los 4 y 7 años, en forma de masas voluminosas en mandíbula y riñones y con menos frecuencia íleon, ciego, ovario o mama. La variante esporádica no presenta una distribución geográfica o climática definida y representa el 1-2% de los linfomas del adulto en el mundo occidental⁷. La variante asociada a inmunodeficiencia aparece mayormente en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, a diferencia de otras neoplasias, es característico que se presente en pacientes con cifras de linfocitos CD4 todavía preservadas (superiores a 200/ μ L)⁸. En contraste con la forma endémica, en adultos con formas esporádicas o asociadas a inmunodeficiencia, la localización extraganglionar más frecuente es la abdominal, implicando intestino y ganglios linfáticos pero también riñones, páncreas, hígado, bazo

y ovarios. La afectación mamaria tampoco es excepcional. En el momento del diagnóstico, la mayor parte de pacientes presentan alguna masa voluminosa, un tercio presentan afección medular, con criterios de leucemia o sin ella y casi un 20% presentan afección del SNC⁷. Entre los datos de laboratorio destacan unas cifras elevadas de lactato deshidrogenasa (LDH) y de ácido úrico.

Las células de la LB son de tamaño medio, citoplasma abundante e intensamente basófilo que contiene con frecuencia vacuolas lipídicas y núcleos redondos con cromatina semimadura y múltiples nucléolos. El patrón de infiltración ganglionar es difuso⁹. Fenotípicamente, las células de Burkitt expresan IgM en superficie, Bcl-6, CD19, CD20, CD22, CD10 y CD79a y son negativas para CD5, CD23 y TdT⁹ (Tabla 1). Los análisis de la secuencia de la región variable de la cadena pesada y las cadenas ligeras de inmunoglobulina son confirmatorios de que se trata de células B originadas en el centro germinal y con evidencia de hipermutación somática. Estos hallazgos son comunes en las formas endémica, esporádica y asociada a inmunodeficiencia¹⁰. En la forma leucémica debe establecerse el diagnóstico diferencial con la LLA de precursores B, habitualmente TdT-positivos y sin expresión de inmunoglobulinas en superficie. En la forma linfomatosa el diagnóstico diferencial se establece con el linfoma difuso de célula grande B y el linfoma “Burkitt-like”¹¹. Para evitar la inclusión bajo el diagnóstico de “linfoma Burkitt-like” de grupos de entidades demasiado heterogéneos, la clasificación OMS exige al menos la demostración de un índice replicativo elevado (tinción con Ki67 superior al 95%) y de reordenamiento *C-MYC* si se dispone de estudio citogenético⁵. En el estudio de extensión se debe incluir el análisis de líquido cefalorraquídeo y de médula ósea, además de pruebas de imagen. En las formas no leucémicas, la estadificación de Ann Arbor es la empleada más habitualmente en adultos, aunque ésta no describe adecuadamente la importancia de la infiltración

extraganglionar, por lo que algunos grupos, particularmente pediátricos, han empleado sistemas alternativos (St Jude/Murphy). Desde el punto de vista pronóstico y terapéutico es importante diferenciar las formas localizadas (estadios I y II de Ann-Arbor) de las formas extensas (estadios III-IV o estadios II con masas ganglionares voluminosas o afectación extraganglionar extensa).

El 80% de los casos de LB presentan la $t(8;14)$, lo que resulta en la yuxtaposición del gen *C-MYC* del cromosoma 8 con promotores del gen *IgH* en el cromosoma 14¹² (Figura 1). En el 20% restante de LB, las translocaciones ocurren entre los cromosomas 2 y 8, $t(2;8)(p12;q24)$, o los cromosomas 8 y 22, $t(8;22)(q24;q11)$, de manera que el gen *C-MYC* se yuxtapone a promotores de las cadenas ligeras lambda y kappa respectivamente¹² (Figura 1). *C-MYC* es un factor de transcripción relacionado con múltiples proteínas implicadas en la regulación del ciclo celular, apoptosis, crecimiento, adhesión celular y diferenciación. Su efecto en la sobreexpresión de diversas ciclinas, así como su papel inhibitorio de cinasas ciclin-dependientes, explica en buena medida el potencial replicativo de las células de Burkitt¹³. Los tratamientos prolongados de inducción, consolidación y mantenimiento con rotación de fármacos y los tratamientos basados en ciclos repetidos de antraciclinas y ciclofosfamida a dosis intermedias, empleados habitualmente en el tratamiento de la LLA y en el linfoma difuso de célula grande B respectivamente, son poco efectivos en la LB¹⁴. El tiempo de duplicación celular en la LB es de aproximadamente 25 horas, lo que favorece la re-entrada en ciclo de las células malignas aún viables después del ciclo de tratamiento y el desarrollo de resistencias. Es necesario asegurar concentraciones séricas de fármacos durante al menos 48 horas para exponer a todas las células en replicación al efecto citotóxico. Las estrategias terapéuticas consistentes en bloques cortos de tratamiento intensivo, incorporando el fraccionamiento de la ciclofosfamida, con una menor duración global

del tratamiento, sin retrasos terapéuticos entre ciclos y una profilaxis agresiva de la afectación del sistema nervioso central (SNC), se desarrollaron inicialmente en la población pediátrica y permitieron incrementar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) hasta el 75%-89% en niños con la forma leucémica o linfomatosa en estadio avanzado¹⁵⁻¹⁸. Los pacientes adultos, clásicamente considerados de peor pronóstico, también se han visto beneficiados por el uso de este tipo de tratamientos, incluso aquellos en estadios avanzados de la enfermedad¹⁹⁻²⁵ o en LB asociada a infección por el VIH²⁶⁻²⁸.

Aunque la comparación entre los tratamientos publicados por diferentes grupos es difícil debido a la heterogeneidad de las poblaciones tratadas, la mayoría alcanzan tasas de remisión completa (RC) del 65% al 95%, y SLE al año del 47% al 86%¹⁹⁻²⁵. Las características de los principales protocolos cooperativos, LMB¹⁹, GMALL²⁰, POG²¹, UKLG²², CALGB²³ y PETHEMA²⁴, se resumen en la tabla 2. Todos ellos se caracterizan por un incremento de las dosis de ciclofosfamida y por la incorporación de metotrexato y citarabina, que se administran en 6 a 8 ciclos de corta duración (5 a 7 días). Algunos de ellos^{19,20,23,24} incluyen una fase citorreductora inicial (prefase) con ciclofosfamida y prednisona con la intención de reducir masa tumoral de forma controlada y minimizar el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Los regímenes con dosis superiores de metotrexato y citarabina, como el CODOX-M/IVAC (6720 y 2000 mg/m² respectivamente) mejoran aún más los resultados (RC hasta el 86% y supervivencia global hasta el 73% a los 2 años) en la población más joven a costa de una mayor toxicidad, particularmente hematológica, más acusada en los pacientes de edad avanzada²².

La profilaxis agresiva de la afectación neuromeningea es esencial en la LB. La mayor parte de los regímenes actuales basan esta profilaxis en la combinación de dosis altas de

metotrexato y citarabina sistémicos y tratamiento intratecal triple (glucocorticoide, metotrexato y citarabina). Con ello, la tasa de recidivas en el SNC es relativamente baja²⁹ y la irradiación holocraneal o craneoespinal parece innecesaria. Es más, un estudio del CALGB²³ demostró un riesgo inaceptable de neurotoxicidad no reversible (mielitis transversa, neuropatía periférica y demencia) con la combinación de altas dosis de metotrexato e irradiación, sin un beneficio evidente sobre la combinación de tratamiento intratecal y sistémico, mientras que en el protocolo PETHEMA²⁴ en el que no se empleó la radioterapia holocraneal, la toxicidad neurológica fue escasa.

Algunos de los protocolos anteriores han sido aplicados con éxito a pacientes infectados por el VIH^{24,26} con tasas de RC de entre el 71-92% y SLE los 2 años del 48-60%. El pronóstico es mejor para pacientes con respuesta al TARGA²⁷. A pesar de que el tratamiento fue factible y de eficacia cercana a la de los pacientes no infectados por el VIH, la proporción de pacientes capaz de completar el tratamiento previsto fue inferior a la de los pacientes VIH negativos, particularmente por una mayor incidencia de mielodepresión grave, infecciones y mucositis.

La mielodepresión (neutropenia grado 4 en el 81 a 100% de los ciclos) y las infecciones (graves en el 19% a 55% de los pacientes) constituyen la toxicidad más frecuente en el tratamiento de la LB y la principal causa de muerte o retraso en los ciclos^{20,22,24}. La utilidad de la profilaxis con antibacterianos, antifúngicos o antivíricos y de los factores de crecimiento granulopoyético no ha sido definida. El uso generalizado del ciclo de prefase, reduce el riesgo de muerte precoz por síndrome de lisis tumoral aguda^{20,24}. Otras toxicidades menos frecuentes incluyen mucositis y toxicidad cerebelosa.

La expresión de CD20 en la LB y la eficacia del rituximab demostrada “*in vitro*”³⁰, ha hecho que este fármaco se haya incorporado a los tratamientos de primera y segunda

línea de la mayoría de grupos cooperativos³¹, entre ellos el ensayo clínico BURKIMAB de PETHEMA.

El objetivo de este estudio fue analizar el impacto del tratamiento con rituximab y quimioterapia intensiva en el estado inmunológico y virológico de los pacientes VIH positivos con LB.

PACIENTES Y MÉTODO

Elegibilidad y criterios diagnósticos

De todos los pacientes incluidos en el ensayo clínico BURKIMAB del grupo cooperativo PETHEMA entre julio de 2003 y febrero de 2009 se seleccionaron los VIH positivos. No se excluyó a pacientes por mal estado general o por disfunción orgánica si ésta era debida a LB y los pacientes fueron estratificados únicamente en función de si eran VIH positivos o negativos. Para ser elegibles los pacientes debían estar bajo TARGA o debían iniciarlo en ese momento.

El diagnóstico de LB se basó en los criterios morfológicos, citogenéticos y moleculares establecidos por la OMS. En los casos en los que la forma de presentación fue linfomatosa se realizó un estudio anatómopatológico e inmunohistoquímico (CD10, CD20, CD3, *Ki67*, BCL6) de la biopsia ganglionar o de la masa tumoral obtenida. En las formas leucémicas se realizó un estudio inmunológico inicial por citometría de flujo en médula ósea o en sangre periférica con un panel de anticuerpos monoclonales reactivos frente a células de línea B (CD10, CD19, CD20, CD22, CD24 en suspensiones celulares o en tejidos congelados, o CD20 y CD79a en el tejido fijado) y se estudió la monoclonalidad de las inmunoglobulinas de superficie. En todos los casos se realizó, además, un estudio citogenético de sangre periférica, médula ósea, ganglio linfático o masa tumoral con métodos directos mediante cultivo de 24 horas y bandas G intentando analizar un mínimo de 20 metafases. También se realizaron técnicas de hibridación *in situ* con la sonda LSI *c-MYC/IgH* para demostrar el reordenamiento del gen *C-MYC* con el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. En los últimos años se realizaron estudios de biología molecular con técnicas de reacción en cadena de

polimerasa (PCR). La forma leucémica se definió como la presencia de más de un 20% de células atípicas en la médula ósea. Se consideró forma voluminosa cuando el diámetro máximo de una masa superaba los 10 centímetros.

El diagnóstico de VIH se basó en la técnica de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA). En todos los pacientes en que dicha técnica fue positiva se realizó la transferencia de Western como prueba confirmatoria. La mayoría de los pacientes ya eran VIH positivos conocidos en el momento del diagnóstico de LB.

Evaluación inicial

Los parámetros básicos incluyeron un examen físico con una valoración del estado funcional de la OMS, un hemograma completo, estudio de coagulación y bioquímica sérica incluyendo valores de ácido úrico y LDH, una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis con las medidas de los diámetros de las masas tumorales, un aspirado o biopsia de médula ósea y una punción lumbar con estudio del líquido cefalorraquídeo y administración de terapia intratecal. En los pacientes con antecedente de cardiopatía se evaluó la función del ventrículo izquierdo mediante la fracción de eyección antes de iniciar la quimioterapia.

Evaluaciones posteriores incluían hemograma completo, bioquímica sérica con perfil hepático y renal, estudio de coagulación, recuento de linfocitos CD4 mediante citometría de flujo y carga viral (Nuclisens HIV-1QT, Organon Teknica, The Netherlands).

Tratamiento

El protocolo utilizado en este trabajo se describe en la Tabla 3. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de prefase de cinco días de duración, que consistió en la

administración de ciclofosfamida y prednisona, con el objetivo de evitar el síndrome de lisis tumoral y, a la vez, disponer de tiempo para confirmar el diagnóstico y realizar el estudio de extensión en las formas linfomatosas. En el día 1 de la prefase, además, se realizó una punción lumbar para obtención de líquido cefalorraquídeo con el fin de evaluar la infiltración del SNC y para la administración de 12 mg de metotrexato intratecal de forma profiláctica/terapéutica. Tras la pausa terapéutica de la prefase (día 6) se inició el tratamiento con poliquimioterapia con tres bloques A, B y C que se repitieron para completar un total de seis ciclos. Cada ciclo incluía una dosis de Rituximab 375 mg/m^2 y tenía una duración de seis días. El intervalo de tiempo transcurrido entre ciclo y ciclo fue de entre tres y cuatro semanas. En el bloque A se administró metotrexato, dexametasona, ifosfamida, vincristina, etopósido y citarabina junto con profilaxis triple intratecal con citarabina, metotrexato y dexametasona. El bloque B consistía en la administración de metotrexato, dexametasona, ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina junto con profilaxis triple intratecal. En el bloque C los fármacos utilizados fueron metotrexato, dexametasona, vindesina, etopósido y citarabina sin profilaxis intratecal. Una vez completados los seis ciclos de poliquimioterapia se administraron dos ciclos adicionales de rituximab. La profilaxis intratecal incluía ocho dosis de metotrexato, citarabina y dexametasona en los ciclos A y B (dos dosis por ciclo). A los pacientes con afección del SNC documentada se les administró dos dosis de tratamiento intratecal a la semana durante la inducción hasta constatar la normalización del conteo celular en el líquido cefalorraquídeo y la desaparición de células atípicas en el examen morfológico. Posteriormente se continuó con el esquema de profilaxis descrito anteriormente.

Tratamiento de soporte

Durante la prefase y los ciclos de quimioterapia se administró alopurinol e hidratación intravenosa para disminuir las complicaciones de la lisis tumoral. Con la administración de metotrexato se añadió ácido folínico como profilaxis de la mucositis producida por el fármaco. Se administró G-CSF en aquellos casos de neutropenia intensa para mantener los intervalos de tiempo entre ciclos. La profilaxis y el tratamiento de las infecciones así como la política transfusional se llevaron a cabo de acuerdo con los protocolos específicos de cada centro participante.

En caso de mucositis, hepatotoxicidad o neuropatía periférica grave se redujo la dosis de metotrexato, citarabina o vincristina respectivamente entre un 25% y un 50%. El TARGA (como mínimo 1 o 2 inhibidores de la proteasa y dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa) fue obligatorio para todos los pacientes. La profilaxis frente a gérmenes oportunistas específicos de los pacientes VIH no estaba recomendada excepto para el *Pneumocystis jiroveci* para los pacientes sin respuesta inmunológica al TARGA.

Criterios de respuesta

Se realizó una reevaluación intermedia después del segundo ciclo. Los pacientes con estadios iniciales I o II no voluminoso y con remisión completa (RC) en el estudio de extensión intermedio finalizaban el tratamiento tras recibir cuatro bloques de tratamiento (A1-B1-C1-A2). Estos pacientes no requirieron dosis adicionales de rituximab. Los pacientes con estadios iniciales avanzados (III y IV) o con estadios iniciales I o II con remisión parcial en la reevaluación intermedia completaron los seis ciclos de tratamiento junto con dos dosis adicionales de rituximab. Los pacientes que

presentaron progresión en la reevaluación intermedia fueron excluidos del ensayo. Posteriormente se realizó una evaluación final un mes después de haber completado la quimioterapia (los cuatro ciclos o los seis ciclos y las dos dosis adicionales de rituximab) y, posteriormente, evaluaciones de seguimiento cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses hasta el segundo año y anualmente después de esta fecha.

La remisión completa (RC) se definió como la presencia de menos de un 5% de blastos en médula ósea asociado a la recuperación hemoperiférica y la resolución completa de la enfermedad extramedular según la evaluación mediante examen clínico, estudios de imagen y citología del LCR. La categoría “RC no confirmada” de acuerdo a los criterios estándares fue aceptada sólo en la primera evaluación (después de 2 ciclos de tratamiento) pero no en las evaluaciones posteriores a la finalización del tratamiento. Se consideró remisión parcial (RP) la reducción superior a un 50% de la suma del producto de la perpendicular de los diámetros de todas las lesiones medibles. La progresión de la enfermedad (PE) se definió como un aumento superior al 25% en el tamaño de las lesiones según la definición de la RP. La muerte en inducción se definió como la muerte dentro de las 8 primeras semanas de tratamiento (dentro de los 2 ciclos antes de la primera evaluación de la respuesta). El fracaso del tratamiento se consideró cuando un paciente sobrevivió a la inducción pero no llegó a RP tras 2 ciclos o a una RC al final del tratamiento. La RP y PE en la evaluación al final de tratamiento también fueron considerados fracasos terapéuticos. La recaída se definió como la recurrencia de la enfermedad en cualquier momento después de al menos 2 meses de documentación de la RC.

La supervivencia global (SG) se calculó desde el primer día de quimioterapia hasta el momento de la muerte por cualquier causa o hasta la fecha del último contacto de seguimiento para pacientes que estaban vivos. La supervivencia libre de enfermedad

(SLE) se calculó, para los pacientes que alcanzaron la respuesta completa, desde el día de la RC documentada hasta la muerte por cualquier causa, la recaída, o la fecha del último contacto de seguimiento para los pacientes que no experimentaron ningún evento. La respuesta virológica al TARGA se definió como tener una carga de ARN del VIH por debajo del límite de detección en suero (<50 copias / mL) y la respuesta inmunológica como tener una cifra de linfocitos CD4 superior a $200/\mu\text{L}$ ($>0,20 \times 10^9/\text{L}$). La toxicidad se evaluó según los criterios del National Cancer Institute (NCI) (versión 3,0).

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de la cohorte de pacientes VIH positivos que fueron incluidos en el protocolo BURKIMAB y del subgrupo con un seguimiento superior a un año. Las principales variables de estudio dentro de este subgrupo fueron 1) el tiempo hasta la reconstitución inmune, calculado como el tiempo entre la fecha de fin de tratamiento y la fecha de documentación de una cifra de linfocitos CD4 superior a $200/\mu\text{L}$ y 2) el tiempo hasta la respuesta virológica, calculado como el tiempo entre la fecha del diagnóstico y la fecha de desaparición de la carga viral positiva (en los casos en que ya tenían carga viral negativa en el diagnóstico este tiempo se consideró cero). Ambas variables se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier. Como variable de estudio secundaria se calculó la tasa de eventos infecciosos tardíos por paciente-año.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se incluyeron 25 pacientes VIH positivos con LB en el protocolo BURKIMAB entre julio de 2003 y febrero de 2009 (tabla 4). Veintitrés (92%) eran varones, con una mediana de edad de 39 años (extremos 20-59). Cuatro pacientes (16%) presentaban la forma leucémica de la enfermedad, 19 (76%) la forma linfomatosa y 2 (8%) eran linfomas Burkitt-like. Dos de los pacientes presentaban un estadio I inicial, 1 un estadio II voluminoso, 3 un estadio III y 19 (76%) un estadio IV. El riesgo inicial de los pacientes medido según el Índice Pronóstico Internacional (IPI) era de 0 en 2 pacientes, de 1 en 2 pacientes, de 2 en 6 (24%) pacientes, de 3 en 11 (44%) pacientes y de 4 en 4 (16%) pacientes. Dieciocho (72%) pacientes presentaban LDH elevada, 6 (24%) presentaban infiltración de médula ósea y ninguno presentaba afección del SNC en el momento del diagnóstico. Veintidós (88%) pacientes presentaban afección extraganglionar, 9 (36%) de ellos en más de una localización. En el momento del diagnóstico 11 (44%) pacientes presentaban un ECOG inferior o igual a 2, 10 (40%) cumplían criterios de SIDA. La cifra de linfocitos CD4/ μ L era inferior a 200 en 12 (48%) pacientes, con una mediana para todos los pacientes de 197 (extremos 20-1180). La carga viral era igual o superior a 50 en 18 (72%) pacientes.

De los 25 pacientes con LB VIH positivos, 5 (20%) fallecieron durante el tratamiento de inducción y 2 (8%) durante la consolidación (bloque C1). Cuatro (16%) pacientes tuvieron menos de un año de seguimiento. Por tanto, se seleccionaron 14 pacientes (56%) con un seguimiento superior a un año (mediana 37 meses, extremos 13-43) (Tabla 5). Trece (93%) eran varones, con una mediana de edad de 37 (extremos 31-54) años. Dos pacientes presentaban la forma leucémica de la enfermedad, 11 (79%) la

forma linfomatosa y 1 era un linfoma Burkitt-like. Dos pacientes presentaban un estadio I inicial, 1 un estadio II voluminoso, 3 un estadio III y 8 (57%) un estadio IV. El riesgo inicial de los pacientes medido según el Índice Pronóstico Internacional (IPI) era de 0 en 2 pacientes, de 1 en 1 paciente, de 2 en 5 (36%) pacientes, de 3 en 5 (36%) pacientes y de 4 en 1 paciente. Nueve (64%) pacientes presentaban LDH elevada, 2 presentaban infiltración de médula ósea y ninguno presentaba afección del SNC en el momento del diagnóstico. Once (79%) pacientes presentaban afección extraganglionar, 2 de ellos en más de una localización. En el momento del diagnóstico 6 (43%) pacientes presentaban un ECOG inferior o igual a 2, 5 (36%) cumplían criterios de sida. La cifra de linfocitos CD4/ μ L era inferior a 200 en 6 (43%) pacientes, con una mediana para todos los pacientes de 202,5 (extremos 57-581). La carga viral era igual o superior a 50 en 9 (64%) pacientes.

Tratamiento con TARGA y evolución

De los 14 pacientes con un seguimiento superior a un año 3 (23%) presentaban una respuesta inmunológica y virológica al TARGA en el momento del diagnóstico y todos ellos permanecieron en esta situación después de completar la inmunoquimioterapia y durante el seguimiento a largo plazo. Cuatro (31%) pacientes en respuesta inmunológica pero con carga viral detectable en el momento del diagnóstico alcanzaron la respuesta virológica y la mantuvieron. Finalmente, 5/7 (83%) pacientes con infección por VIH no controlada en el momento del diagnóstico alcanzaron y mantuvieron la respuesta inmunológica y virológica después del tratamiento. Después de un seguimiento de 496 pacientes-año no se ha reportado ninguna pérdida de respuesta al tratamiento con TARGA. Hasta la fecha no se ha producido ningún fallecimiento en estos pacientes tras una mediana de seguimiento de 4 años.

Se han diagnosticado 4 infecciones asociadas al VIH: una gastroenteritis recurrente por *Blastocystis hominis* a tres y cuatro años de finalizado el tratamiento, dos infecciones por micobacterias, y una sífilis (figuras 2 y 3). Un paciente desarrolló un sarcoma de Kaposi.

Análisis inmunológico y virológico

El tiempo a la recuperación inmune (figura 4) se describió utilizando el método de Kaplan-Meier considerando el momento de inicio la fecha de finalización de la quimioterapia y el tiempo del evento el momento en que la cifra de linfocitos CD4/ μ L era superior a 200 confirmado en dos determinaciones consecutivas y censurando a los pacientes en que no se constataba la recuperación de los CD4 al valor descrito. Once de 14 pacientes (78%) ya presentaron reconstitución inmune en la primera o segunda reevaluación tras la finalización del tratamiento (3 o 6 meses). El tiempo a la respuesta virológica (figura 5) se describió mediante el método de Kaplan-Meier considerando el momento de inicio la fecha del diagnóstico y el momento del evento la fecha de negativización de una carga viral (considerando el tiempo cero cuando la carga viral era negativa en el momento del diagnóstico). Tres pacientes (21%) ya estaban en respuesta al diagnóstico y tan solo dos (14%) siguieron presentando cargas virales positivas en el seguimiento a pesar de los ajustes en el tratamiento antiretroviral. Ninguno de los pacientes que alcanzó una respuesta virológica la perdió posteriormente.

DISCUSIÓN

Las leucemias/linfomas de Burkitt suponen entre el 35% y el 40% de los linfomas no hodgkinianos (LNH) en los pacientes infectados por el VIH. El tratamiento de estos pacientes ha evolucionado desde regímenes de quimioterapia con dosis reducidas, con los consiguientes malos resultados³², a una poliquimioterapia más corta e intensiva orientada específicamente a LB, incluyendo ciclofosfamida fraccionada, metotrexato a altas dosis, y citarabina²⁶. El uso generalizado del TARGA ha sido decisivo en la utilización de estos regímenes más intensivos en los LB relacionados con el sida.

La política del grupo cooperativo PETHEMA consiste en administrar quimioterapia para LB independientemente de si el paciente es VIH positivo o negativo. En consecuencia, este protocolo ha sido capaz de lograr una aceptable tasa de curación en los individuos con infección por el VIH, con una proporción de respuestas duraderas del 67%, similar a la obtenida para las personas VIH-negativas, sobretodo²⁴ en pacientes que respondieron a TARGA²⁷. Por otro lado, la intensa expresión de CD20 en las células de Burkitt proporciona una sólida justificación para la adición de rituximab a las quimioterapias orientadas al Burkitt. Además, rituximab ha demostrado tener efecto anti-BL “*in vitro*”³⁰. Por lo menos un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado en linfoma B difuso de célula grande relacionado con el VIH, advertía de un probable aumento de la toxicidad infecciosa en los pacientes tratados con rituximab³³. Sin embargo, esta toxicidad parece estar limitada en su mayoría al grupo de pacientes más intensamente inmunodeprimidos y este aumento en el riesgo de infección no fue detectado en otros estudios³⁴. Algunos grupos han introducido rituximab en sus principales protocolos de LB relacionado con sida²⁶ sin que se haya detectado un

aumento significativo de toxicidades infecciosas, aunque las series son cortas y la mayoría consisten en análisis retrospectivos.

El presente estudio fue diseñado para evaluar de forma prospectiva la adecuación del tratamiento de las personas VIH positivas en el protocolo B-ALL/NHL2002 del grupo alemán GMALL³⁵ actualmente en curso.

Las características clínicas y el estado inmunológico de la cohorte de pacientes VIH positivos son típicos de las LB relacionadas con el sida en la era del TARGA. La LB por lo general ocurre a comienzos del curso de la enfermedad del VIH y, a menudo se presenta como la primera enfermedad definitoria de sida en el contexto de un recuento elevado de CD4. Sin embargo, LB fue la enfermedad definitoria de sida únicamente en el 20% de la población global del estudio. Esto pone de relieve que probablemente el factor responsable para una adecuada tolerancia al tratamiento no es una corta evolución de la infección por el VIH, sino más bien un adecuado control de la carga viral.

La relativa buena función inmune y la baja o negativa carga viral del VIH en los pacientes incluidos en el estudio no representan un sesgo de selección, sino un cambio real en las características de los pacientes con la generalización del TARGA en la última década, y sugiere que a este tipo de pacientes se les debe ofrecer el beneficio de los regímenes de quimioterapia agresiva a pesar de presentar una toxicidad durante el tratamiento significativamente mayor²⁶. La toxicidad a corto plazo del régimen resultó ser alta con independencia del estado de los pacientes respecto al VIH y se manifestó en particular en forma de mielodepresión, mucositis e infecciones relacionadas con la neutropenia. Por este motivo, la mayoría de los pacientes requirieron asistencia hospitalaria. La tasa de mortalidad en estos pacientes también fue significativa (14%), aunque no más alta que en otros estudios con³³ o sin rituximab^{36,37}. Teniendo en cuenta que no se produjeron recaídas entre los pacientes infectados por el VIH, la toxicidad

infecciosa fue el único factor a tener en cuenta en la diferencia del 10% de la supervivencia a favor de los pacientes VIH negativos, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. La respuesta clínica de los pacientes VIH positivos no se vio afectada de forma significativa en términos de RC, SLE, o SG. Los resultados de los pacientes VIH positivos en el estudio fueron similares a los obtenidos en otros estudios multicéntricos recientes que incluían rituximab³¹. Por lo tanto, a falta de resultados disponibles de los ensayos más importantes, los datos actuales indican que la inmunoterapia es altamente eficaz en los pacientes con LB independientemente de los parámetros asociados a la infección por el VIH. Nuestras tasas de RC, SG y SLE confirman la notable eficacia observada en otros estudios preliminares³¹ realizados en grupos de pacientes con características de alto riesgo. Debido al pequeño número de pacientes analizados, todavía no es posible evaluar el impacto de la adición de rituximab a la quimioterapia intensiva. Sin embargo, aunque los resultados parecen prometedores para los pacientes VIH positivos y negativos, la evolución de las medidas de soporte en los últimos años puede explicar parte de la diferencia. Para pacientes VIH positivos, en particular, el uso del TARGA en todos los pacientes analizados, no permite una adecuada comparación con estudios previos^{24,26}, donde el uso TARGA no era sistemático. Dado que no se produjeron recaídas las complicaciones infecciosas fueron la principal causa directa de muerte durante la inducción o en remisión completa (5 de 7, 71%). La sepsis y la afección pulmonar causada por hongos estuvieron presentes en la mayoría de casos documentados. Es importante tener en cuenta que las infecciones fúngicas graves en inducción fueron la principal causa de muerte (por lo tanto, en pacientes aún no tratados en gran medida), que afectan a infectados por el VIH y los pacientes no infectados por igual. Ampliar los estudios prospectivos en curso puede ayudar a aclarar el alcance de la contribución de rituximab a la eficacia del tratamiento

para LB^{35,38}, ya que es improbable que se realicen nuevos estudios aleatorizados en esta entidad relativamente poco frecuente. Además, ampliar los estudios incluyendo los pacientes de alto y bajo riesgo también puede ayudarnos a identificar otros factores pronósticos que el diseño y la potencia estadística de nuestro estudio no han permitido detectar. Nuestros resultados apoyan la inclusión de los pacientes infectados por el VIH en dichos protocolos. Además, la baja tasa de recaídas observada supone un argumento a favor de considerar la adición de rituximab, en lugar de aumentar la intensidad de la dosis de los agentes quimioterápicos en planteamientos de futuro para LB. Por otra parte, la ampliación en el reclutamiento y seguimiento de nuestro protocolo en curso puede llegar a identificar a los pacientes VIH positivos con mayor riesgo de toxicidad y recaída. También puede ayudar a dilucidar si la reconstitución inmune es tan relevante para el pronóstico como sugieren los ensayos clínicos en la era pre-rituximab^{24,37}.

En resumen, los datos de seguimiento a largo plazo de los pacientes VIH positivos con LB tratados con inmunoquimioterapia indican que la respuesta virológica y la reconstitución inmunológica no se hallan afectadas negativamente, lo que concuerda con la baja incidencia de eventos tardíos relacionados con la infección por el VIH.

CONCLUSIONES

1. La mayoría de pacientes VIH positivos en tratamiento antiretroviral afectos de LB, presentaron cifras adecuadas de linfocitos CD4 en el primer año desde la finalización de la inmunoterapia.
2. La inmunoterapia no repercutió negativamente en la carga viral del VIH.
3. El beneficio del tratamiento antiretroviral en la reconstitución inmune y el control de la carga viral se mantuvo tras un seguimiento superior a tres años desde el fin de la inmunoterapia.
4. En los pacientes VIH positivos tratados en el ensayo clínico BURKIMAB se ha detectado una baja incidencia de eventos tardíos relacionados con la infección por el VIH.

Tabla 1. Clasificación inmunofenotípica de las leucemias linfoblásticas agudas.

	cCD22	CD19	CD79a	CD34	CD10	TdT	sCD22	CD20	CD38	CD45	C μ	SIg
Pro-B	+	±	+	+	-	+	±	-	++	±	-	-
Común	+	+	+	±	++	+	+	±	+	±	-	-
Pre-B	+	+	+	-	+	+	+	+	±	+	+	- / ±
B madura	+	±	+	-	±	±	±	+	±	+	-	+

Tabla 2. Dosis de ciclofosfamida, ifosfamida, metotrexato, citarabina y profilaxis del sistema nervioso central en los protocolos de los principales grupos cooperativos.

Grupo	Número de ciclos Duración de ciclo	Prefase	Ciclofosfamida / Ifosfamida	Metotrexato por ciclo	Citarabina por ciclo	Intratecal / RDT
LMB	5-8 21-28 días	CFM+PDN + VCR	500-1000mg/m ² / no ifosfamida	3000-8000 mg/m ²	500-1200 mg/m ² No*	Triple / No
BFM/GMALL (B-NHL)	6 21 días	CFM+PDN	1000mg/m ² (F) / 4000mg/m ² (F)	500-1500 mg/m ²	300-2400 mg/m ²	MTX-Triple / craneal
POG 8617	6 21 días	No	3600 mg/m ² (F) / No ifosfamida	1000mg/m ²	2400mg/m ²	MTX+ARAC / No
MD Anderson (HiperCVAD)	8 28 días	No	1600mg/m ² (F)	1000mg/m ²	1600mg/m ²	MTX+ARAC / No*
CODOX-M/IVAC (UKLG LY06)	8 28 días	No	1600mg/m ² (F) 75000mg/m ²	6720mg/m ²	1600mg/m ²	MTX+ARAC / No*
CALGB (9251)	6 21 días	CFM+PDN	1000mg/m ² (F) / 4000mg/m ² (F)	1500mg/m ²	300mg/m ²	Triple / No
PETHEMA (LAL3/97)	6 21-28 días	CFM+PDN	1000mg/m ² (F) / 4000mg/m ² (F)	1500-3000mg/m ²	600mg/m ²	Triple / No

CFM: ciclofosfamida. PDN: prednisona. VCR: vincristina. (F): fraccionada. RDT: radioterapia. MTX: metotrexato. ARAC: citarabina. *radioterapia no contemplada en profilaxis pero sí en caso de afección del sistema nervioso central al diagnóstico.

Tabla 3. Fármacos utilizados en el ensayo clínico BURKIMAB.

Prefase

Ciclofosfamida 200 mg/m ² IV (1 h)	Días 1 – 5
Prednisona 60 mg/m ² PO o IV en bolus	Días 1 – 5
Metotrexato 12 mg intratecal (IT diagnóstica y terapéutica)	Día 1

Ciclo A1: Días 7 a 27. Ciclo A2: Días 77 a 97.

Rituximab	375 mg/m ²	IV infusión progresiva	Día 7
Metotrexato	1500* mg/m ²	IV infusión de 24 horas	Día 8
Dexametasona	10 mg/m ²	PO o IV bolus	Días 8 a 12
Ifosfamida	800 mg/m ²	IV en 1 hora	Días 8 a 12
Vincristina	2 mg	IV bolus	Día 8
Etopósido (VP16)	100 mg/m ²	IV en 1 hora	Días 11, 12
Citarabina	150 mg/m ²	IV e 1 hora cada 12 horas	Días 11, 12

Profilaxis triple intratecal

Días 8 y 12

Citarabina	40 mg	IT	Día 8 y 12
Metotrexato	15 mg	IT	Día 8 y 12
Dexametasona	4 mg	IT	Día 8 y 12

Ciclo B1: Días 28 a 48. Ciclo B2: Días 98 a 118.

Rituximab	375 mg/m ²	IV infusión progresiva	Día 28
Metotrexato	1500* mg/m ²	IV infusión de 24 horas	Día 29
Dexametasona	10 mg/m ²	PO o IV bolus	Días 29 a 33
Ciclofosfamida	200 mg/m ²	IV en 1 hora	Días 29 a 33
Vincristina	2 mg	IV bolus	Día 29
Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV en 15 min	Días 32 y 33

Profilaxis triple intratecal

Días 29 y 33

Citarabina	40 mg	IT	Día 29 y 33
Metotrexato	15 mg	IT	Día 29 y 33
Dexametasona	4 mg	IT	Día 29 y 33

Ciclo C1. Días 49 a 76. Ciclo C2: Días 119 a 145.

Rituximab	375 mg/m ²	IV infusión progresiva	Día 49
Metotrexato	1500* mg/m ²	IV infusión de 24 horas	Día 50
Dexametasona	10 mg/m ²	PO o IV bolus	Días 50 a 54
Vindesina	3 mg/m ² (máx. 5 MG)	IV bolus	Día 50
Etopósido (VP16)	250 mg/m ²	IV en 1 hora	Días 53 y54
Citarabina	2 g/m ²	IV en 3 horas cada 12 horas	Día 54

Los pacientes con RC se considerarán éxitos terapéuticos y recibirán dos dosis de consolidación con rituximab a dosis estándar (en las semanas 21 y 24 del diagnóstico) para completar ocho dosis totales de rituximab en el plan terapéutico completo.

Tabla 4. Características de los pacientes LB VIH positivos (N=25).

Características		Estadísticos
Edad (años), mediana (extremos)		39 (20-59)
Sexo, n° (%)	Varón	23 (92)
	Mujer	2 (8)
Diagnóstico, n° (%)	Leucemia de Burkitt	4 (16)
	Linfoma de Burkitt	19 (76)
	Linfoma Burkitt-like	2 (8)
Estadio, n° (%)	IA	1 (4)
	IB	1 (4)
	IIB	1 (4)
	IIIA	3 (12)
	IV	3 (12)
	IVA	8 (32)
	IVB	8 (32)
IPI, n° (%)	0	2 (8)
	1	2 (8)
	2	6 (24)
	3	11 (44)
	4	4 (16)
LDH (U/L), n° (%)	Normal	7 (28)
	Elevada	18 (72)
Afección medular, n° (%)	No	19 (76)
	Sí	6 (24)
Afección extraganglionar, n° (%)	Sólo ganglionar	3 (12)
	1 localización extraganglionar	13 (52)
	>1 localización extraganglionar	9 (36)
ECOG, n° (%)	≤ 2	11 (44)
	> 2	14 (56)
Sida, n° (%)	No	15 (60)
	Sí	10 (40)
CD4 (/μL), n° (%)	<200	12 (48)
	≥200	12 (48)
	Sin información	1 (4)
CV (copias/mL), n° (%)	≥50	18 (72)
	<50	6 (24)
	Sin información	1 (4)

Tabla 5. Características de los pacientes LB VIH positivos con seguimiento superior a 1 año (N=14).

Características		Estadísticos
Edad (años), mediana (extremos)		37 (31-54)
Sexo, n° (%)	Varón	13 (92,9)
	Mujer	1 (7,1)
Diagnóstico, n° (%)	Leucemia de Burkitt	2 (14,3)
	Linfoma de Burkitt	11 (78,6)
	Linfoma Burkitt-like	1 (7,1)
Estadio, n° (%)	IA	1 (7,1)
	IB	1 (7,1)
	IIB	1 (7,1)
	IIIA	3 (21,4)
	IV	2 (14,3)
	IVA	2 (14,3)
	IVB	4 (28,6)
IPI, n° (%)	0	2 (14,3)
	1	1 (7,1)
	2	5 (35,7)
	3	5 (35,7)
	4	1 (7,1)
LDH (U/L), n° (%)	Normal	5 (35,7)
	Elevada	9 (64,3)
Afección medular, n° (%)	No	12 (85,7)
	Sí	2 (14,3)
Afección extraganglionar, n°(%)	Sólo ganglionar	3 (21,4)
	1 localización extraganglionar	9 (64,3)
	>1 localización extraganglionar	2 (14,3)
ECOG, n° (%)	≤ 2	6 (42,9)
	> 2	8 (57,1)
Sida, n° (%)	No	9 (64,3)
	Sí	5 (35,7)
CD4 (μL), n° (%)	<200	6 (42,9)
	≥200	7 (57,1)
CV (copias/mL), n° (%)	≥50	9 (64,3)
	<50	4 (28,6)
	Sin información	1 (7,1)

Figura 1.

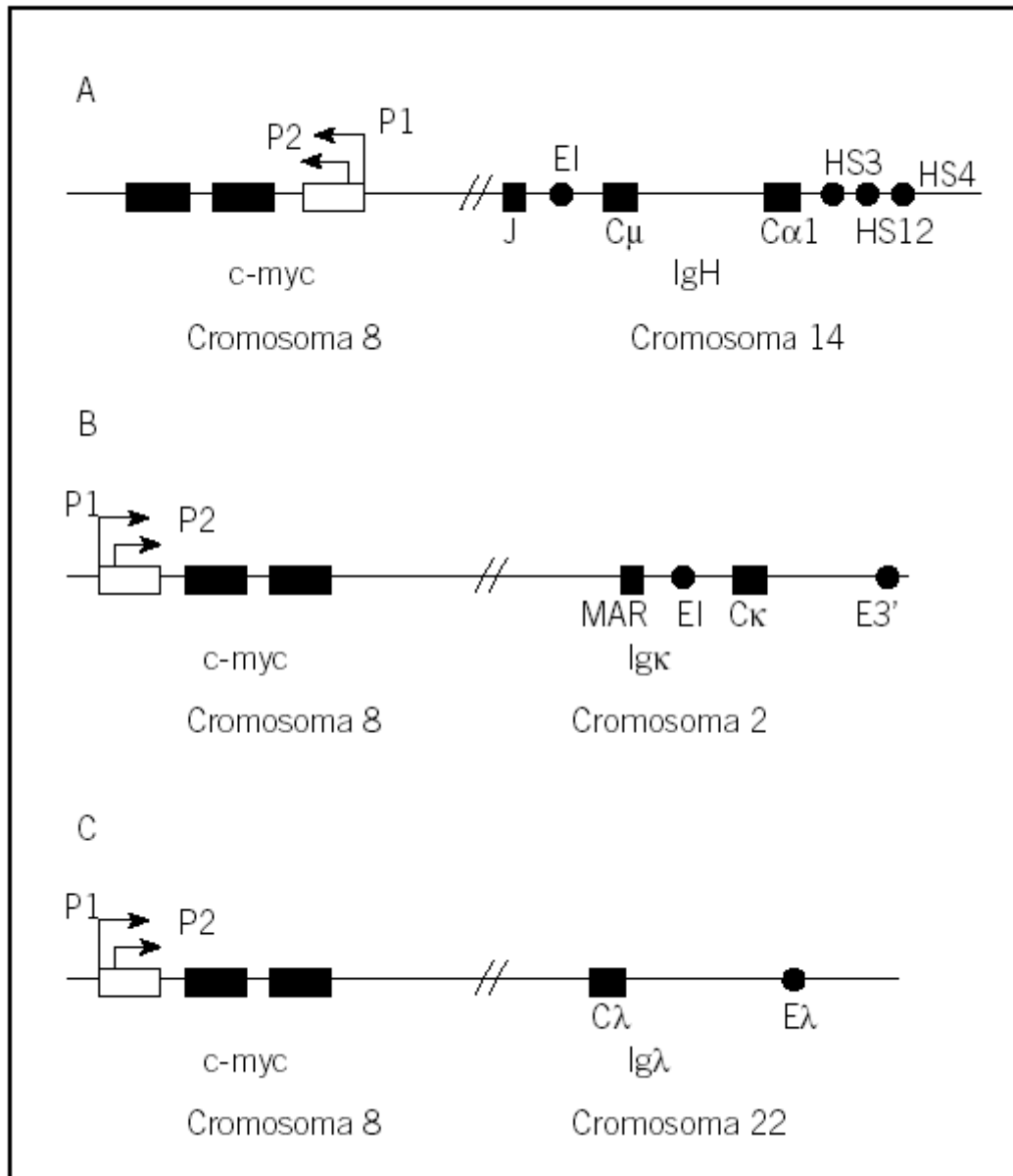


Fig. 1. Posición del gen *C-MYC*, respecto al gen *IgH* (A), *Ig κ* (B), o *Ig λ* (C) en las t(8;14), t(2;8) o t(8;22) respectivamente en la leucemia/linfoma de Burkitt. P1 y P2 son los promotores del gen *C-MYC* (exones de *C-MYC* en negro), los promotores son cebados por E μ (A), E κ y E3' (B) o E λ (C) de los genes *IgH*, *Ig κ* o *Ig λ* respectivamente. C μ , C α 1, C κ y C λ son las regiones constantes de los respectivos genes y J la "joining region".

Figura 2. Probabilidad actuarial de sufrir infecciones oportunistas desde el diagnóstico.

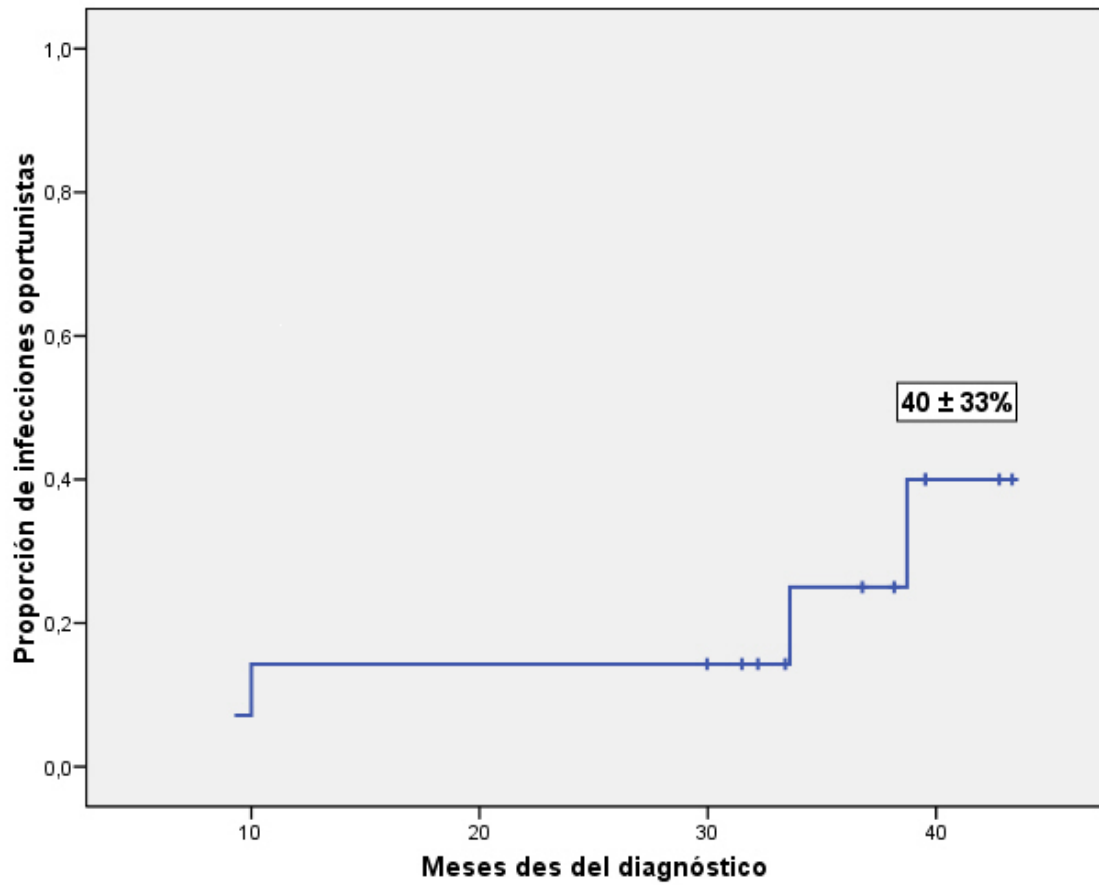


Figura 3. Probabilidad actuarial de sufrir infecciones oportunistas durante el seguimiento.

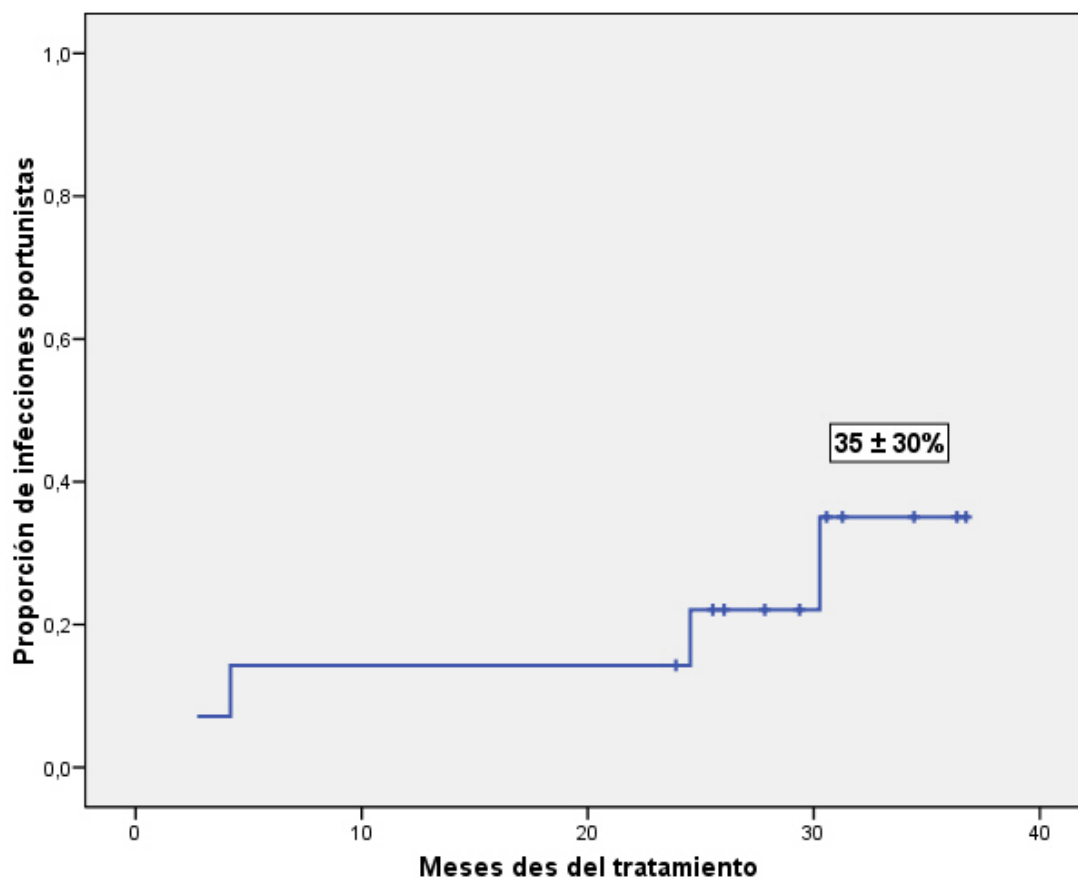


Figura 4. Tiempo hasta la recuperación inmunológica, determinado por el incremento de la cifra de linfocitos CD4.

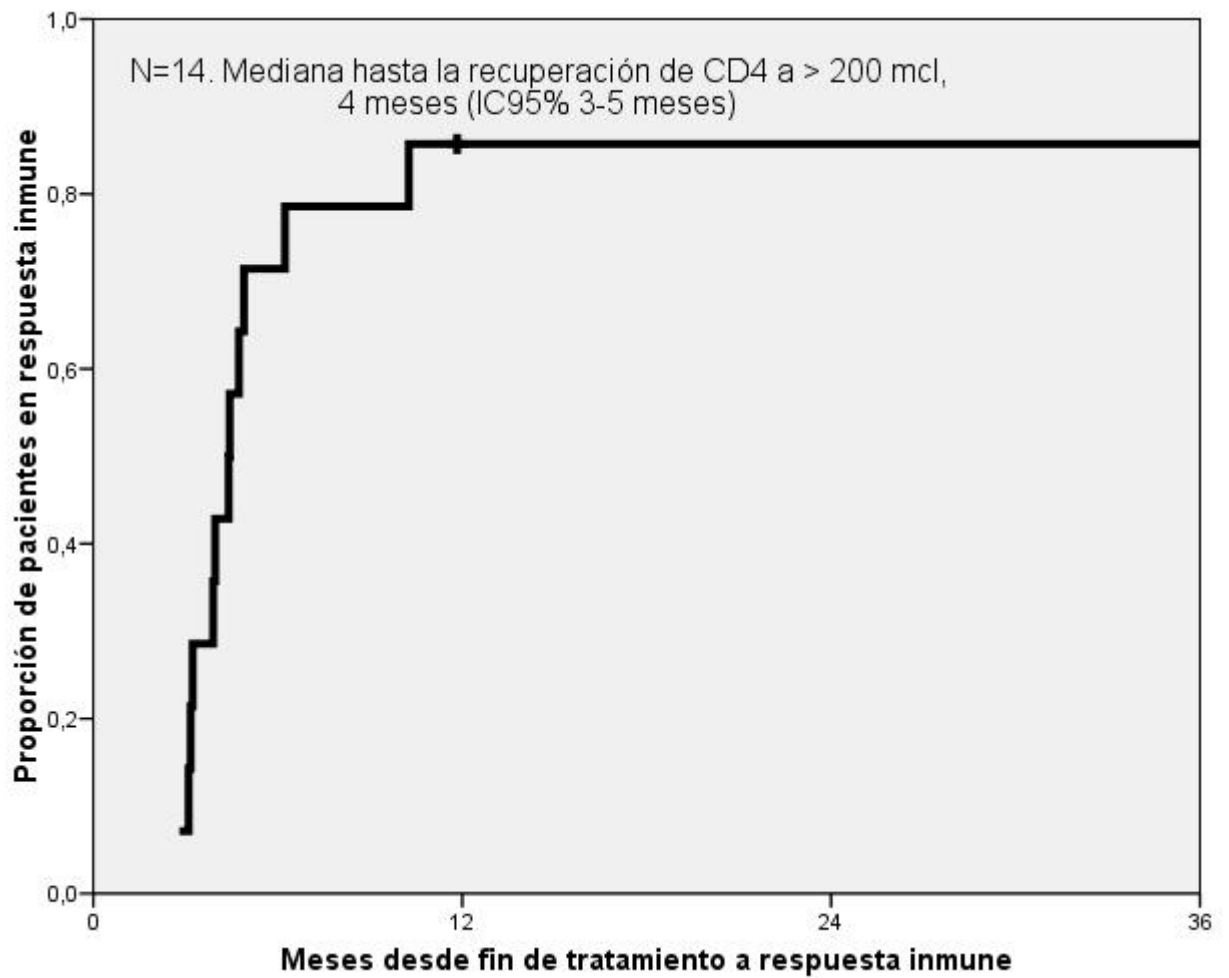
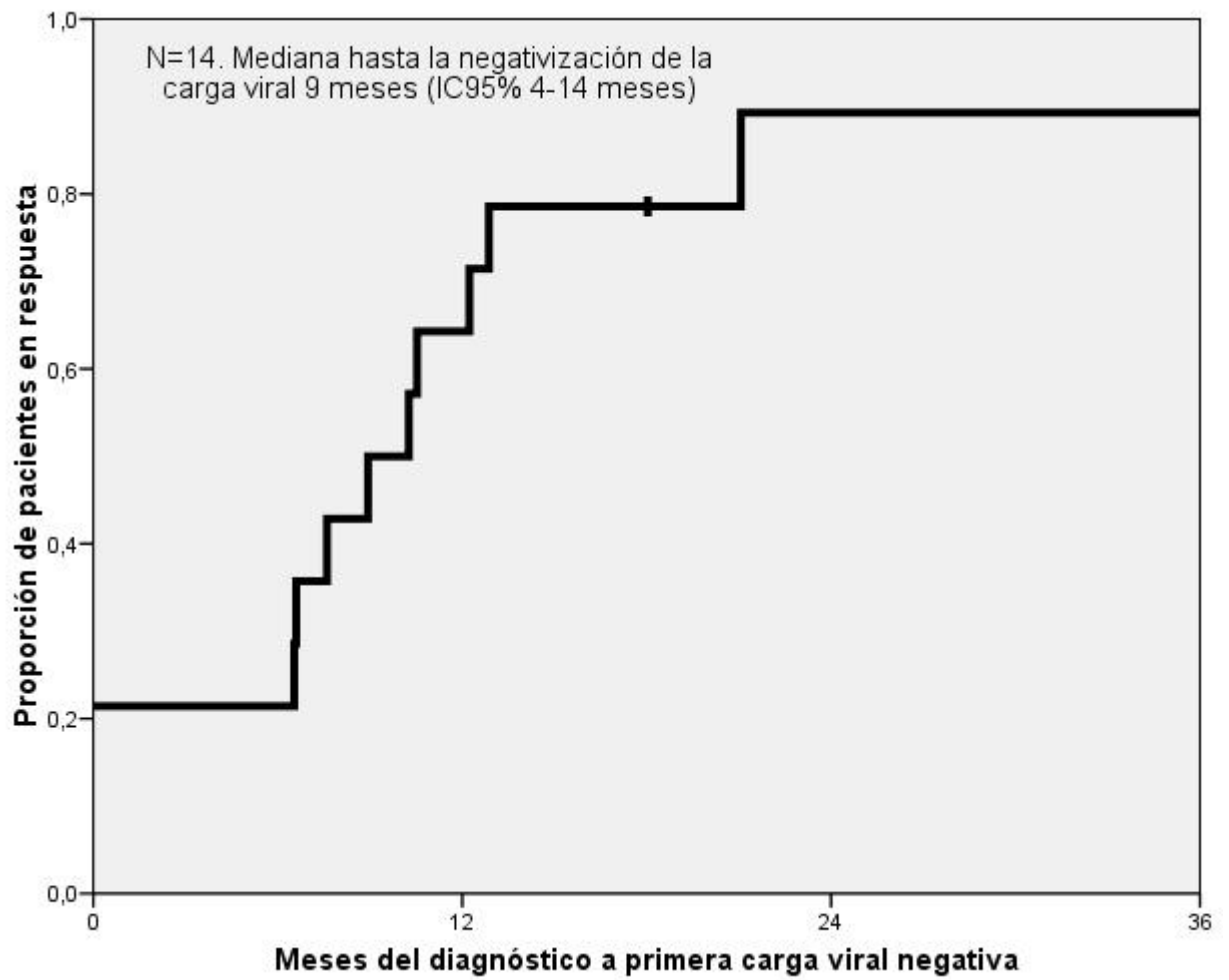


Figura 5. Tiempo hasta la respuesta virológica, medida mediante la carga viral del VIH



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, 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.
6. 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.
7. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist.* 2006;11:375-383.
8. 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.
9. 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.
 10. Chapman C, Wright D, Stevenson F. Insight into Burkitt's lymphoma from immunoglobulin variable region gene analysis. *Leuk Lymphoma.* 1998;30: 257-267.
 11. 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.
 12. Hecht J, Aster J. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:3703-3721.
 13. 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 USA.* 2000;97:3260-3265.
 14. 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.
 15. 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.
16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Oriol A, Ribera JM, Esteve J, Sanz MA, Brunet S, Garcia-Boyer 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, Hernandez-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.
30. Daniels I, Abulayha AM, Thomson BJ, Haynes AP. Caspase-independent killing of Burkitt lymphoma cell lines by rituximab. *Apoptosis*. 2006;11:1013-1023.
31. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.