EVALUACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL A 24 MESES EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA DE BURKITT: COHORTE RETROSPECTIVA

Investigadores
Juan Felipe Combariza
Harold Steven Pineda Arango

TUTOR
Juan Felipe Combariza

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Especialidad de Hematología
Bogotá D.C., Colombia
2023

EVALUACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL A 24 MESES EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA DE BURKITT: COHORTE RETROSPECTIVA

Harold Steven Pineda Arango

Tesis o trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de

Especialista en Hematología

Tutor
Juan Felipe Combariza

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Especialidad de Hematología
Bogotá D.C., Colombia
2023

A mis padres, esposa y a mi hija.

Agradecimientos

A los profesores Marco Antonio Grajales y Octavio Martínez, por su compromiso con la academia y con nuestro proceso de formación, ayudándonos a superar nuestras fatigas y guiándonos en nuestro camino como médicos especialistas.

Al profesor Juan Felipe Combariza por su entrega incondicional y respaldo absoluto para el desarrollo de este trabajo y mi formación durante el tiempo de rotación en la clínica Colombia.

Contenido

1. Resumen 8

2. Marco de referencia 15

2.1. Estado del arte 21

2.2. Planteamiento del problema y Justificación 22

2.2.1. Pregunta de investigación 23

2.3. Objetivos 23

2.3.1. Objetivo general 23

2.3.2. Objetivos específicos 23

2.4. Métodos 24

2.4.1. Tipo de diseño 24

2.4.2. Población de estudio 24

2.4.3. Marco muestral 25

2.4.4. Guía paso a paso del estudio 25

2.4.5. Técnicas de laboratorio 25

2.4.6. Principales variables a medir 25

2.5. Proceso de recolección y sistematización de la información 28

2.6. Plan de análisis de la información 28

2.6.1. Métodos de análisis de la información 28

2.7. Estrategias para control de sesgos y variables de confusión 28

2.8. Prueba piloto 29

3. Cronograma de actividades 29

4. Consideraciones éticas 30

5. Resultados esperados y potenciales beneficiarios 30

6. Impactos esperados a partir del uso de los resultados 31

7. Presupuesto y posibles fuentes de financiación 32

7.1. Presupuesto global 32

7.2. Descripción de los gastos de personal 32

7.3. Descripción de los equipos que se planean adquirir 33

7.4. Descripción de los equipos y cuantificación de estos 33

7.5. Descripción y justificación de los viajes 33

7.6. Materiales y suministros 33

8. Resultados **34**

9. Discusión **39**

Referencias bibliográficas **42**

1. Resumen

Introducción: El linfoma de Burkitt representa aproximadamente entre el 1 al 2% de los linfomas no Hodgkin en adultos según datos de Estados Unidos, sin embargo, su frecuencia en Latinoamérica parece ser ligeramente mayor encontrándose en diferentes series que representa alrededor del 3% de los linfomas no Hodgkin. En Colombia un estudio de cohorte retrospectiva encontró que representa un 7% de los linfomas no Hodgkin. El linfoma de Burkitt es muy sensible al tratamiento, siendo un tumor altamente curable con supervivencia libre de evento a 3 años del 75% y tasas de supervivencia global del 83%. En un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos se demostró que los esquemas de tratamiento más comúnmente usados en 30 centros fueron hyper-CVAD, R-EPOCH y CODOX-M/IVAC, sin diferencias en cuanto a los desenlaces. En Brasil, Wellington F. da Silva y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico, de pacientes con linfoma de Burkitt asociado a VIH, los esquemas de tratamiento usados con mayor frecuencia fueron Hyper CVAD en el 53 % de los pacientes y CODOX-M/IVAC en el 18%, en el análisis univariado, no hubo diferencias en cuanto a tasa de respuesta completa o supervivencia global con respecto a la edad, carga viral, CD4, o tipo de tratamiento empleado. Con respecto a Colombia, no se encontraron estudios específicos sobre Linfoma de Burkitt en población adulta.

Objetivo: Evaluar la supervivencia global a 24 meses en pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Burkitt, atendidos en la Clínica Universitaria Colombia de la ciudad de Bogotá D.C., durante el periodo comprendido entre el 1° de enero 2017 y el 31 de diciembre 2021.

Métodos: Estudio observacional de supervivencia en una cohorte retrospectiva, de pacientes adultos con diagnóstico de novo confirmado de linfoma de Burkitt, atendidos en la Clínica Universitaria Colombia entre el 1° de enero 2017 y el 31 de diciembre 2021. Se describieron las características clínicas y demográficas, los esquemas de tratamiento utilizados en primera línea y la asociación entre diferentes esquemas de tratamiento y los desenlaces de supervivencia global y supervivencia libre de recaída.

Resultados: Se recolectó una cohorte de 35 pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Burkitt, la mediana de edad fue de 39,8 años, el 79,4% se encontraban en estadio III y IV Ann Arbor, y el 39,4% con un riesgo alto por BLIPI, el 53% tuvo un ECOG menor de 2, el 11,8% con compromiso del SNC y el 20,6% con compromiso en MO, los esquemas de tratamiento más frecuentemente usados fueron R DA EPOCH e HyperCVAD, la supervivencia global a 24 meses fue del 71% y la supervivencia libre de recaída a 24 meses fue del 82,1% , la única variable asociada a supervivencia global fue el obtener remisión completa con la primera línea de tratamiento sin diferencias entre los distintos esquemas de tratamiento.

Conclusiones: Los pacientes adultos con linfoma de Burkitt atendidos en la Clínica Universitaria Colombia lograron tasas de supervivencia global a 2 años del 71% con la primer línea de tratamiento, la única variable asociada con el desenlace de supervivencia

global fue lograr una remisión completa sin diferencias con las otras variables analizadas ni con los esquemas de tratamiento utilizados, se requieren estudios prospectivos que permitan establecer si existe o no alguna ventaja en términos de efectividad terapéutica con algún esquema en particular.

Palabras clave: Linfoma de Burkitt, adulto, linfoma no Hodgkin, pronostico, supervivencia, supervivencia sin progresión.

1. Abstract

EVALUATION OF 24-MONTH OVERALL SURVIVAL IN ADULT PATIENTS WITH BURKITT LYMPHOMA: RETROSPECTIVE COHORT

Introduction: Burkitt lymphoma represents approximately 1 to 2% of non-Hodgkin lymphomas in adults according to data from the United States; however, its frequency in Latin America seems to be slightly higher, being found in different series to represent around 3% of cases. non-Hodgkin lymphomas. In Colombia, a retrospective cohort study found that it represents 7% of non-Hodgkin lymphomas. Burkitt lymphoma is very sensitive to treatment, being a highly curable tumor with 3-year event-free survival of 75% and overall survival rates of 83%. A retrospective study conducted in the United States showed that the most commonly used treatment regimens in 30 centers were hyper-CVAD, R-EPOCH, and CODOX-M/IVAC, with no differences in outcomes. In Brazil, Wellington F. da Silva et al. conducted a multicenter retrospective study of patients with HIV-associated Burkitt's lymphoma. The most frequently used treatment regimens were Hyper CVAD in 53% of the patients and CODOX-M/ VIA in 18%, in the univariate analysis, there were no differences in terms of complete response rate or overall survival with respect to age, viral load, CD4, or type of treatment used. With respect to Colombia, no specific studies on Burkitt's Lymphoma in the adult population were found.

Objective: To evaluate the 24-month overall survival in adult patients with a diagnosis of Burkitt lymphoma, treated at the Colombia University Clinic in the city of Bogotá D.C., during the period between January 1, 2017 and December 31, 2021.

Methods: Observational survival study in a retrospective cohort of adult patients with a confirmed de novo diagnosis of Burkitt lymphoma, treated at the Colombia University Clinic between January 1, 2017 and December 31, 2021. The clinical characteristics and demographics, the treatment regimens used in the first line and the association between different treatment regimens and the outcomes of overall survival and relapse-free survival.

Results: A cohort of 35 adult patients with a diagnosis of Burkitt lymphoma was collected, the median age was 39.8 years, 79.4% were in stage III and IV Ann Arbor, and 39.4% with a high risk due to BLIPI, 53% had an ECOG less than 2, 11.8% with CNS involvement and 20.6% with BM involvement, the most frequently used treatment regimens were R DA EPOCH and HyperCVAD, Overall survival at 24 months was 71% and relapse-free survival at 24 months was 82.1%. The only variable associated with overall survival was obtaining complete remission with the first line of treatment, with no differences between the different regimens. of treatment.

Conclusions: Adult patients with Burkitt lymphoma treated at the Colombia University Clinic achieved 2-year overall survival rates of 71% with the first line of treatment, the only variable associated with the overall survival outcome was achieving a complete remission without differences. With the other variables analyzed nor with the treatment schemes used,

prospective studies are required to establish whether or not there is any advantage in terms of therapeutic effectiveness with any particular scheme.

Keywords: Burkitt lymphoma, adult, non-Hodgkin lymphoma, prognosis, survival, progression-free survival.

Lista de tablas

Tabla 1 Variables del estudio.

Tabla 2 Cronograma de actividades

Tabla 3 Características de los pacientes

Tabla 4 Respuesta de acuerdo al tratamiento recibido.

Tabla 5 Análisis bivariado para evaluación de riesgo de muerte por Cox

Lista de gráficas

Gráfica 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.
Gráfica 2A Supervivencia global.
Gráfica 2B Supervivencia global a de acuerdo al BLIPI.
Gráfica 2C Supervivencia global de acuerdo al estado de infección por VIH.
Gráfica 2D supervivencia global de acuerdo al tipo de respuesta alcanzada con el tratamiento.
Gráfica 3A Supervivencia libre de recaída a 24 meses.
Gráfica 3B Supervivencia libre de recaída de acuerdo al BLIPI.
Gráfica 3C Supervivencia libre de recaída de acuerdo al estado de infección por VIH.

Siglas utilizadas

IPI índice pronóstico internacional.
BLIPI índice pronóstico internacional para linfoma de Burkitt.
RCHOP poliquimioterapia Rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y prednisolona.
R-DA-EPOCH poliquimioterapia Rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y etopósido con dosis ajustadas.
R-hyperCVAD poliquimioterapia Rituximab, dosis hiperfraccionadas de ciclofosfamida, doxorrubicina, metotrexate, citarabina, vincristina y dexametasona.
CODOX-M/IVAC cursos alternos de ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, metrotexato, con cursos de998hj mesna, ifosfamida , etopósido y citarabina.
PET-SCAN tomografía por emisión de positrones.
TAC tomografía axial computarizada.
SNC Sistema Nervioso central.
SLP supervivencia libre de progresión.
SLR supervivencia libre de recaída.
SG supervivencia global.
ECOG calidad de vida por *Eastern Cooperative Oncology Group.*
LDH deshidrogena láctica.

2. Marco de referencia

Definición

El linfoma de Burkitt es un linfoma altamente agresivo, pero potencialmente curable (1)**,** recibe su nombre gracias a las descripciones realizadas en 1958 por el cirujano Denis P. Burkitt (2), quien describió 38 casos de niños en Uganda con tumores faciales de rápido crecimiento (2,3), las observaciones del doctor Burkitt sobre este tipo de tumor y su localización en áreas geográficas especificas lo llevaron a plantear posibles asociaciones con factores medio ambientales y/o infecciosos (4).

Observaciones posteriores establecieron la relación del linfoma de Burkitt con el virus del Epstein Barr (2), el linfoma de Burkitt fue el primer linfoma en el cual se describió una anormalidad cromosómica recurrente, la translocación balanceada entre los cromosomas 8q y 14q t (8;14) (5).

Epidemiología

El linfoma de Burkitt representa aproximadamente entre el 1 al 2% de los linfomas no Hodgkin en adultos según datos de Estados Unidos (2,6,7), sin embargo, su frecuencia en Latinoamérica parece ser ligeramente mayor encontrándose en diferentes series que representa alrededor del 3% de los linfomas no Hodgkin (8,9), y específicamente para el caso de Colombia un estudio de cohorte retrospectiva encontró que representa un 7% de los linfomas no Hodgkin (10).

Clásicamente se han descrito tres variantes del linfoma de Burkitt, la variante endémica, la esporádica y la variante asociada a inmunosupresión (1). El linfoma de Burkitt endémico ocurre en áreas endémicas para malaria principalmente en África Ecuatorial, afecta predominantemente niños, (1,2) llegando a constituir hasta el 50% de todos los canceres pediátricos en estas zonas (11), la edad de presentación más frecuente es entre los 4 a 7 años (12), con una incidencia estimada de 3 a 6 casos por 100.000 niños/año en África (13).

La variante esporádica presenta una distribución trimodal con picos de incidencia a los 10 años, 40 años y 70 años (14), en población pediátrica representa aproximadamente el 30% de todos los linfomas, sin embargo, en adultos constituye apenas el 1% de los linfomas no Hodgkin (11).

Para el caso de la variante asociada a inmunosupresión se observa con mayor frecuencia en pacientes con VIH, pero también en pacientes con trasplante o pacientes con inmunodeficiencia congénita (3), la mediana de edad al diagnóstico es alrededor de los 45 años y representa aproximadamente el 40% de los linfomas en pacientes con VIH, y de manera particular ocurre en individuos con recuentos de linfocitos CD4 relativamente normales (2,15).

Fisiopatología

La alteración molecular característica en el linfoma de Burkitt es la translocación (8;14), es decir entre el gen MYC localizado en el cromosoma 8 y el gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma 14, esta alteración se encuentra aproximadamente entre el 70-80% de los casos, en los restantes se pueden presentar translocaciones que involucran el gen MYC y los genes de las cadenas livianas de la inmunoglobulina. En el 15% de los casos se encuentra la translocación (2;8) es decir, entre MYC y el gen de la cadena liviana kappa, y en el 5% de los casos la translocación (8;22) entre MYC y el gen de la cadena liviana lambda (1,2).

Estas alteraciones moleculares hacen que el gen MYC quede bajo el control del gen de la inmunoglobulina con lo que se genera una sobre expresión de la proteína c-Myc, lo que finalmente produce una rápida proliferación de las células tumorales y bloqueo en los mecanismos de apoptosis (16).

Estudios han demostrado que la alteración a nivel de MYC parece no ser suficiente para generar el fenotipo de linfoma de Burkitt, de tal modo que se han encontrado otras mutaciones y alteraciones moleculares acompañantes que en conjunto son responsables del proceso de linfomagénesis (2,5).

Se han encontrado mutaciones a nivel de TP53 hasta en el 35% de los casos (17) la inactivación del supresor tumoral p53 pudiera explicar casos de pacientes refractarios al tratamiento (18) Otras alteraciones moleculares como alteraciones a nivel de DDX3X pueden potenciar las alteraciones comandadas por MYC (19), por otra parte las células tumorales pueden aumentar la expresión de DDX3Y el cual es codificado por el cromosoma Y, pudiendo ser responsable de alguna manera de la mayor prevalencia del linfoma de Burkitt en el sexo masculino (2).

Otras de las vías moleculares comprometidas es la del receptor de células B (BCR), alteraciones a nivel de BCR generan activación del PI3K y cascada abajo, activación de las vías mTOR, lo cual se relaciona con producción de proteínas que favorecen el crecimiento celular (2). Otras alteraciones moleculares recurrentes como son activación de la ciclina D3 (CCND3) o inactivación de (CDKN2A) se relacionan con la proliferación celular característica del linfoma de Burkitt (2).

De tal modo el linfoma de Burkitt tiene un sustrato molecular complejo en donde a partir de la alteración característica que involucra al gen MYC existen una variedad de vías moleculares alteradas asociadas que producen mecanismos de supervivencia, evitación de apoptosis, crecimiento celular, proliferación y migración celular que se traducen en el fenotipo característico del linfoma de Burkitt (2,5,11)

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas en general dependerán de la variante del linfoma de Burkitt (1,5). La variante endémica afecta más frecuentemente a niños, de sexo masculino con una relación hombre-mujer de 2:1, se presenta de manera característica con masas de rápido crecimiento que comprometen los huesos del macizo facial generalmente a nivel de mandíbula y órbita, pudiendo verse comprometidos otros órganos como ovarios, tiroides, riñón y glándulas suprarrenales, el compromiso a nivel del SNC no es tan frecuente como en otras variantes encontrándose en menos del 10% de los casos, y a nivel de medula ósea es ocasional. El 100% de los casos se encuentra asociado a virus del Epstein Barr (1,2).

La variante esporádica se presenta de manera usual con la aparición de grandes masas abdominales de rápido crecimiento, siendo el sitio más frecuentemente afectado la región ileocecal, pudiendo haber compromiso a nivel de cabeza, cuello, orofaringe, riñones o mamas. Alrededor del 20% de los pacientes pueden presentar compromiso del SNC y hasta en un 35% de los casos existe infiltración de medula ósea. Del 20-30% de los casos se relaciona con virus del Epstein Barr (1,2).

Respecto a la variante asociada a inmunodeficiencia clínicamente el compromiso es más nodal, sin embargo, puede haber afectación de otros órganos como el tracto gastro intestinal, es frecuente el compromiso de medula ósea y hasta el 30% de los pacientes pueden tener infiltración a nivel del SNC (1,2).

Debido a la alta tasa de proliferación tumoral, este tipo de linfoma de manera general cursa con aparición de masas de rápido crecimiento, con compromiso bultoso y alto riesgo de desarrollar lisis tumoral espontánea o inducida por el tratamiento (12). El síndrome de lisis tumoral es una de las principales complicaciones de las neoplasias hematológicas, definida actualmente con base en los criterios de Cairo-Bishop, se habla entonces de un síndrome de lisis tumoral paraclínico cunado existe un cambio en el 25% o más, en los valores basales o normales de 2 o más de los siguientes electrolitos: aumento en ácido úrico, potasio o fosforo y disminución en niveles de calcio. Por su parte el síndrome de lisis tumoral clínico se define cuando a la alteración de los electrolitos previamente mencionada se le adiciona aumento en los niveles de creatinina, alteraciones cardiacas dadas por arritmias o muerte súbita, o compromiso neurológico (20).

Para establecer el diagnóstico de linfoma de Burkitt es importante la obtención de material histopatológico suficiente que permita una adecuada evaluación de la muestra, por lo cual siempre que sea posible se debe hacer una biopsia excisional del tejido alterado (5).

Desde el punto de vista macroscópico los órganos comprometidos aparecen reemplazados por grandes masas y puede haber presencia de hemorragia o necrosis (1). Microscópicamente las células tumorales son de tamaño mediano, de apariencia monótona, con núcleos redondeados, con citoplasma basófilo, con presencia de vacuolas

y debido a la alta tasa de proliferación se observan múltiples figuras mitóticas, así como células muertas y macrófagos lo que le da la apariencia característica típicamente denominada en cielo estrellado (1).

En cuanto al inmunofenotipo las células tumorales expresan IgM de membrana con restricción de cadenas livianas, estas células son positivas para CD19, CD20, CD22, CD79a y expresan marcadores centrogerminales como CD10 y BCL6, tienen de forma característica una expresión fuerte de MYC y debido a la alta tasa de proliferación el Ki-67 es cercano al 100%, por otra parte, las células tumorales son generalmente negativas para CD5, CD23, CD138 y BCL2 (1).

Estadificación y clasificación de riesgo

El proceso de estadificación incluye la evaluación de la medula ósea por medio de aspiración y biopsia, así como el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) por medio de citometría de flujo, dentro de la evaluación inicial se debe incluir el hemograma completo, función renal, perfil hepático, medidas de LDH, ácido úrico y electrólitos, además de realizar búsqueda activa de VIH, hepatitis C y hepatitis B (2,5).

En cuanto a los estudios de imágenes se debe realizar tomografía corporal total para evaluar la extensión, según la disponibilidad de recursos el PET-CT puede ser una alternativa para evaluar la enfermedad (2,12,21). El sistema más frecuentemente usado para la estratificación de riesgo en pacientes adultos es el sistema de Ann Arbor (22), la estadificación por Ann Arbor tiene implicaciones directas sobre el tratamiento en pacientes con linfoma de Burkitt (2,17).

Análisis de cohortes retrospectivas han identificado otros factores de riesgo independientes asociados a desenlaces en pacientes adultos con linfoma de Burkitt, dentro de estas variables se encuentra la edad superior a los 40 años, un estado funcional (ECOG>2), un nivel de LDH por encima de 3 veces del límite superior de la normalidad y compromiso del SNC, con estas variables se validó el índice pronóstico internacional para linfoma de Burkitt (BLIPI) por sus siglas en inglés, con el cual se identificaron tres grupos de pacientes con un perfil de riesgo diferente, en los pacientes que no presentan ninguna de las variables anteriormente mencionadas, tienen una supervivencia global a 3 años del 96-98%, mientras aquellos que tienen 2 o más de estas variables tienen tasas de supervivencia a 3 años del 58-64% (2,17).

La importancia de clasificar la enfermedad tanto por Ann Arbor y BLIPI está dada por las implicaciones del perfil de riesgo del paciente con la intensidad del tratamiento, así como la necesidad de profilaxis y/o tratamiento dirigido al SNC (2,17).

Tratamiento

El linfoma de Burkitt es altamente sensible al tratamiento, siendo un tumor curable con supervivencia libre de evento a 3 años del 75% y tasas de supervivencia global del 83% (2,5,11), de manera general los regímenes de tratamiento son los mismos independientemente de la variante clínica o del estado de infección por VIH (2), regímenes como el CHOP no son adecuados para este tipo de linfoma con altas tasas de fallo terapéutico, con tasas de supervivencia libre de progresión a 5 años del 30% (23).

En pacientes adultos las opciones de tratamiento se basan en regímenes de quimioterapia de alta intensidad, adaptados de protocolos pediátricos, sin embargo, una de las limitaciones de estos regímenes de tratamiento es el perfil de toxicidad, siendo mayores y más frecuentes los efectos adversos conforme aumenta la edad, aun así, estos esquemas son altamente efectivos en pacientes adultos, logrando tasas de supervivencia libre de evento hasta del 80% a 2 años (2). Una de las estrategias utilizadas para disminuir los efectos adversos y toxicidad asociada a la terapia es realizar un tratamiento adaptado al riesgo, con lo cual pacientes de bajo riesgo pueden recibir menos ciclos de quimioterapia, sin comprometer la eficacia del tratamiento (24).

Uno de los esquemas de tratamiento utilizado es el CODOX-M/IVAC, el cual alterna cursos de ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, metrotexato (CODOX-M), con cursos de mesna, ifosfamida , etopósido y citarabina (IVAC) (2), pacientes de bajo riesgo pueden ser tratados con tres ciclos de CODOX-M y pacientes con alto riego deben recibir dos cursos de CODOX-M alternando con dos cursos de IVAC (12,17), con este esquema, pacientes de bajo riesgo logran supervivencia libre de evento a 2 años del 83% y supervivencia global del 81%, mientras que pacientes de alto riesgo logran tasas de supervivencia libre de evento a 2 años del 59% (43-76), y tasas de supervivencia global del 69,9% (25).

Otra de las estrategias efectivas en linfoma de Burkitt es el uso del esquema Hyper-CVAD, el cual se basa en dosis hiperfraccionadas de ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y dexametasona, alternando con dosis altas de metotrexate y citarabina (26). Con este esquema en una cohorte retrospectiva se encontraron tasas de supervivencia global a 5 años de 55% y de supervivencia libre de recaída a 5 años de 59% (27). Con base en los resultados de este estudio se sugiere que pacientes considerados de alto riesgo se beneficiarían de esquemas que incluyan altas dosis de metotrexate y citarabina para disminuir las tasas de recaída (27).

Múltiples estudios han demostrado que la adición de rituximab a los distintos esquemas de tratamiento, no solo es segura, sino que además mejora los desenlaces incrementando la supervivencia libre de progresión hasta en un 15 %, por lo cual, todos los pacientes con linfoma de Burkitt deben recibir rituximab como parte del estándar de tratamiento (2,28,29).

Otro de los esquemas de tratamiento actualmente utilizados para pacientes con linfoma de Burkitt es el régimen infusional de rituximab + dosis ajustadas de etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorrubicina (R-EPOCH). En un estudio prospectivo multicéntrico los pacientes con linfoma de Burkitt recibieron un esquema de tratamiento ajustado al riesgo, los pacientes con bajo riego recibieron tres ciclos de R-EPOCH sin profilaxis al SNC, por su parte los de alto riesgo recibieron seis ciclos con quimioterapia intratecal como profilaxis del SNC o como tratamiento en los casos en los que se documentó compromiso del SNC. En este estudio se incluyeron pacientes con y sin infección por VIH, las tasas de supervivencia libre de evento a 5 años fueron de 84,5% y de supervivencia global del 87%, los pacientes de bajo riesgo lograron una supervivencia libre de evento del 100%, mientras que en los pacientes de alto riesgo la supervivencia libre de evento a 4 años fue de 82,1% (30).

En un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos se demostró que los esquemas de tratamiento más comúnmente usados en 30 centros fueron hyper-CVAD, R-EPOCH y CODOX-M/IVAC, sin diferencias en cuanto a los desenlaces (30). Recientemente se publicaron los resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado en donde se compararon los esquemas DA-EPOCH-R (grupo B) y CODOX-M/IVAC + rituximab (grupo A), el estudio se cerró prematuramente debido a la lenta tasa de reclutamiento, con un cálculo de muestra de 260 pacientes, entre el 2014 y el 2021 se reclutaron 84 pacientes, en los análisis preliminares se encontraron tasas de supervivencia similares, 75% para el grupo A y 76% para el grupo B, pero los pacientes tratados con DA-EPOCH-R presentaron menos complicaciones infecciosas, menor requerimiento transfusional y menor estancia hospitalaria (31).

En el momento, el tratamiento de pacientes con linfoma de Burkitt se debe realizar acorde al perfil de riesgo, pacientes con riesgo bajo, sin compromiso de SNC ni en medula ósea son candidatos a recibir tratamiento con el protocolo R-DA-EPOCH, logrando adecuados desenlaces, independiente del estado de infección por VIH, para los pacientes de alto riesgo, aún existe la controversia de cuál sea la mejor estrategia terapéutica, por el momento tratamientos de mayor intensidad, que incluyan dosis altas de metotrexato, citarabina, así como tratamiento intratecal son los esquemas de elección en este grupo de pacientes (17,21,32).

2.1. Estado del arte

Distintas publicaciones han evaluado los desenlaces en pacientes con linfoma de Burkitt en adultos, de manera general, la supervivencia global es mejor en niños.

La respuesta al final del tratamiento es una de las variables de importancia para evaluar los desenlaces en pacientes con linfoma de Burkitt, existiendo varias categorías de respuesta dentro de las cuales se tienen la respuesta completa definida como la resolución completa de toda evidencia de linfoma tanto clínica como radiológica, la respuesta parcial que es la reducción > 50% de la suma del producto de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles; enfermedad progresiva en la cual se presenta un aumento >25% en el tamaño de las lesiones medibles, y la recaída definida como la aparición de nuevas lesiones confirmadas de linfoma Burkitt en pacientes que previamente habían logrado remisión completa (33); dentro de los desenlaces de variables de tiempo al evento se tiene la supervivencia global definida desde el momento de ingreso al estudio o fecha de diagnóstico inicial hasta la muerte por cualquier causa, y la supervivencia libre de recaída como el tiempo desde el ingreso al estudio hasta la documentación de la recaída (34).

Dentro de las variables utilizadas para establecer el pronóstico en pacientes con linfoma de Burkitt se desarrolló y validó el índice pronóstico internacional para linfoma de Burkitt (BL-IPI) por sus siglas en inglés, el cual utiliza las variables de edad ≥40 años, el estado funcional por ECOG ≥2, LDH >3 veces el límite superior de la normalidad y el compromiso del SNC definiendo tres grupos de riesgo los cuales son bajo, intermedio y alto, con diferencias en supervivencia global a tres años 98,5%, 84,7% y 64,3% respectivamente, al igual que diferencias en supervivencia libre de progresión a tres años 95,5%, 82,3% y 63,2% respectivamente (35).

Un análisis de datos extraídos del programa SEER del instituto nacional de cáncer de Estados Unidos, evaluó los desenlaces en pacientes con diagnóstico de linfoma de Burkitt entre el año 2000 y 2013, encontrando diferencias importantes en la supervivencia global a 5 años entre distintas poblaciones, el grupo de de niños con una supervivencia global del 90,4% mientras que los adultos presentaron una supervivencia global de 47.8% (36).

Andrew M. Evens y colaboradores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico en 30 centros de cáncer en Estados Unidos, en donde evaluaron los desenlaces en pacientes adultos con linfoma de Burkitt diagnosticados entre 2009 y 2018, con un total de 641 pacientes, una mediana de edad de 47 años y el 22% de los pacientes con diagnóstico de VIH; dentro de los desenlaces informados, encontraron una supervivencia global a 3 años de 70% y una supervivencia libre de progresión de 64%, en los análisis multivariados la edad mayor de 40 años, el ECOG superior a 2, tener una LDH más de 3 veces del límite superior de la normalidad y el compromiso del sistema nervioso central al diagnóstico fueron variables asociadas con una supervivencia global inferior, pacientes sin ninguna de estas variables tuvieron tasas de supervivencia global a 3 años

del 95% mientras que aquellos con dos o más de estas variables presentaron tasas de supervivencia global del 56% (37).

Xiaoyun Yan y colaboradores, en un estudio retrospectivo de pacientes con linfoma de Burkitt variante esporádica en dos centros en China, con un total de 53 pacientes pediátricos y 29 pacientes adultos, el análisis multivariado, mostró que la edad, el compromiso del sistema nervioso central y de la medula ósea al momento del diagnóstico, fueron factores de riesgo independientes para pronóstico en términos de supervivencia global a 5 años (38).

L.E.M Oosten y colaboradores compararon de forma retrospectiva cuatro esquemas de tratamiento en pacientes adultos con linfoma de Burkitt, los protocolos evaluados fueron, HOVON, LMB, BFM y CODOX-M/IVAC, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) a 5 años para los pacientes que recibieron LMB fue de 67% y 66% respectivamente, por su parte para el grupo BFM la SLP fue del 74% y la SG del 74%, en el grupo HOVON fue del 68% y 71%, y en CODOX-M/IVAC fue de 71% y 70% respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre los distintos esquemas de tratamiento (39).

En Brasil Wellington F. da Silva y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico, de pacientes con linfoma de Burkitt asociado a VIH en cuatro centros, los esquemas de tratamiento usados con mayor frecuencia fueron Hyper CVAD en el 53 % de los pacientes y CODOX-M/IVAC en el 18%, con tasas de supervivencia global a 4 años de 39%, en el análisis univariado, no hubo diferencias en cuanto a tasas de respuesta completa o supervivencia global con respecto a la edad, carga viral, CD4, o tipo de tratamiento empleado (40). Con respecto a Colombia, no se encontraron estudios específicos sobre Linfoma de Burkitt en población adulta.

2.2. Planteamiento del problema y Justificación

El linfoma de Burkitt en pacientes adultos es una entidad con baja frecuencia dado que representa según datos internacionales el 1% de los linfomas no Hodgkin (2,6,7), sin embargo, su frecuencia de presentación parece ser mayor para el caso de Latinoamérica y específicamente en Colombia donde estudios han mostrado que esta entidad representa alrededor del 7% de los linfomas no Hodgkin (8–10), lo que supera a datos informados en series de Estados Unidos. Tiene un curso altamente agresivo que requiere rápido inicio de quimioterapia, sin embargo, en Colombia no hay datos sobre el comportamiento especifico de esta enfermedad y sus desenlaces con las diferentes opciones de tratamiento en primera línea.

El linfoma de Burkitt es una entidad con un comportamiento clínico muy agresivo pero con alta probabilidad de cura con los distintos esquemas de tratamiento disponibles en primera línea (1), su comportamiento epidemiológico depende de condiciones como infección por paludismo, Epstein Barr y VIH (2), según la cuenta de alto costo del 2021, el linfoma no

Hodgkin ocupo el sexto lugar entre los 11 tipos de cáncer priorizados en Colombia, representando el 3,9% de casos nuevos, con un total de 15,296 adultos con diagnóstico de linfoma no Hodgkin entre los cuales se registraron 1500 muertes (41).

Las tasas de respuesta para pacientes con linfoma de Burkitt en primera línea con los esquemas actuales han mejorado significativamente, pasando de tasas de supervivencia libre de progresión a 5 años del 30% con regímenes como el CHOP a tasas de supervivencia libre de progresión del 75% con los esquemas actuales (23). En Colombia no se conocen datos específicos en linfoma de Burkitt con respecto a estos desenlaces.
Actualmente los esquemas de tratamiento más utilizados en Colombia se basan en datos extrapolados de cohortes de otros países, sin embargo, en nuestro país no existen datos que hablen específicamente del comportamiento del linfoma de Burkitt en adultos, en este contexto es necesario conocer las características de esta enfermedad en nuestra población adulta, así como los factores asociados con sus desenlaces y establecer las bases que nos permitan ajustar las distintas medidas terapéuticas a nuestro escenario.

2.2.1. Pregunta de investigación

¿Cuál es la supervivencia global a 24 meses en pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Burkitt atendidos en la Clínica Universitaria Colombia de la ciudad de Bogotá D.C., durante el periodo comprendido entre el 1° de enero 2017 y el 31 de diciembre 2021?

2.3. Objetivos

2.3.1. Objetivo general

Estimar la supervivencia global a 24 meses en pacientes adultos con diagnóstico de novo de linfoma de Burkitt, atendidos en la Clínica Universitaria Colombia de la ciudad de Bogotá D.C., durante el periodo comprendido entre el 1° de enero 2017 y el 31 de diciembre 2021.

2.3.2. Objetivos específicos

1. Estimar la supervivencia global a 24 meses de pacientes adultos con diagnóstico linfoma de Burkitt
2. Describir las características clínicas y demográficas de pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Burkitt.
3. Describir los esquemas de tratamiento de primera línea usados en pacientes con diagnóstico de linfoma de Burkitt.
4. Evaluar la supervivencia libre de recaída a 24 meses en pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Burkitt.
5. Explorar con los datos recolectados la asociación de variables pronósticas términos de supervivencia global y supervivencia libre de recaída en pacientes adultos con linfoma de Burkitt.

2.4. Métodos

2.4.1. Tipo de diseño:

Estudio de supervivencia realizado en una cohorte retrospectiva de todos los pacientes adultos con diagnóstico de novo confirmado de linfoma de Burkitt, atendidos en la Clínica Universitaria Colombia de la ciudad de Bogotá D.C., durante el periodo comprendido entre el 1° de enero 2017 y el 31 de diciembre 2021.

El inicio del seguimiento fue desde la fecha del diagnóstico que confirmó linfoma de Burkitt, hasta el fallecimiento o pérdida del seguimiento del paciente.

El desenlace principal fue evaluar la supervivencia global a 24 meses, definida como el tiempo desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte por cualquier causa.

Los desenlaces secundarios fueron la supervivencia libre de recaída a 24 meses, definida como tiempo desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de recaída o último seguimiento; se describieron las características clínicas y demográficas de pacientes, los esquemas de tratamiento de primera línea usados y de carácter exploratorio se evaluó la asociación entre las diferentes variables y los desenlaces en términos de supervivencia global y supervivencia libre de recaída, para definir si existieron factores pronósticos asociados con supervivencia.

2.4.2. Población de estudio

- Población diana o blanco:
  La población objeto del presente estudio se compone de todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma de Burkitt

- Población accesible:
  Todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma de Burkitt atendidos en la Clínica Universitaria Colombia de la ciudad de Bogotá D.C., durante el periodo comprendido entre el 1° de enero 2017 y el 31 de diciembre 2021.

  Criterios de inclusión:

  1. Pacientes mayores de 18 años.
  2. Pacientes con diagnóstico confirmado de linfoma de Burkitt.

  Criterios de exclusión:

  1. Pacientes con diagnóstico de linfoma de Burkitt en edad pediátrica.
  2. Pacientes con datos incompletos en los registros clínicos.

2.4.3. Marco muestral

Se estimó una probabilidad de sobrevida de al menos el 70% a 24 meses, con un poder del 80% y una significancia del 5%, requiriendo de al menos 47 pacientes con diagnóstico confirmado de linfoma de Burkitt atendidos en la Clínica Universitaria Colombia de la ciudad de Bogotá D.C.

El cálculo se realizó con la herramienta electrónica https://nshi.jp/en/js/onesurvyr/

2.4.4. Guía paso a paso del estudio

Se obtuvo información de todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de novo confirmado de linfoma de Burkitt atendidos en la Clínica Universitaria Colombia de la ciudad de Bogotá D.C., durante el periodo comprendido entre el 1° de enero 2017 y el 31 de diciembre 2021.

Se hizo la verificación de los criterios de elegibilidad (Pasos de aseguramiento para la selección de los participantes de acuerdo con los criterios de selección), ubicación, seguimiento, manejo de resultados, etc.

La información se recolectó en la Clínica Universitaria Colombia de la ciudad de Bogotá D.C., a partir de la revisión de la historia clínica del sistema SOPHIA/AVICENA.

2.4.5. Técnicas de laboratorio

No aplican.

2.4.6. Principales variables a medir

Tabla 1: variables del estudio

VARIABLES	OPERALIZACIÓN	TIPO	UNIDAD O ESCALA DE MEDICIÓN
Edad en años	Edad en años medida en el momento del diagnóstico.	Numérica Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Sexo	Género fenotípico anotado en el documento de identidad.	Categórica cualitativa nominal	Femenino Masculino
Presencia de infección por VIH	Diagnóstico serológico de infección por virus de inmunodeficiencia humana.	Categórica Cualitativa nominal	Si/No

Presencia de infección por EBV	Carga viral positiva para virus de Epstein Barr.	Categórica Cualitativa nominal	Si/No
Estadio Ann Arbor	Estadificación según los criterios Ann Arbor informada en historia clínica.	Categórica Cualitativa ordinal	I II III IV
Clasificación de riesgo	Clasificación de riesgo según el índice BLIPI (*Burkitt lymphoma international prognostic index*).	Categórica Cualitativa ordinal	Riesgo bajo Riesgo intermedio Riesgo alto
Estado funcional	Estado funcional medido por ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*).	Ordinal	0 1 2 3 4
Esquema de tratamiento	Protocolo de tratamiento de quimioterapia usado en primera línea, incluido profilaxis o tratamiento dirigido al SNC.	Categórica Cualitativa nominal	R-Hyper-CVAD DA-EPOCH-R R-CODOX-M/IVAC
Compromiso del SNC	Evidencia de compromiso por linfoma de Burkitt en SNC diagnosticado por imagen o citometría de flujo de LCR.	Categórica Cualitativa nominal	Si/No
Infiltración de medula	Compromiso por linfoma de Burkitt diagnosticado con aspirado y BMO.	Categórica Cualitativa nominal	Si/No
LDH	Niveles séricos de deshidrogenasa láctica medidos en el momento del diagnóstico.	Numérica continua	Valor de LDH (UI/L)
Hemoglobina	Niveles séricos de hemoglobina medidos en el momento del diagnóstico	Numérica continua	Valor de Hb (mg/dL)
Creatinina	Niveles séricos de creatinina medidos en el	Numérica continua	Valor de creatinina (mg/dL)

	momento del diagnostico		
Lisis tumoral	Diagnóstico registrado en la historia clínica o datos de laboratorio que indiquen presencia de lisis tumoral según criterios de Cairo Bishop (36,42).	Categórica Cualitativa nominal	Si / No
Respuesta al final del tratamiento	Respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad progresiva y recaída. Adicionar muerte durante tratamiento	Categórica Cualitativa nominal	Si/No
Supervivencia libre de recaída	Variable de tiempo desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de recaída, o último seguimiento.	Cuantitativa discreta	Tiempo en meses
Supervivencia global	Variable de tiempo al evento desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte por cualquier causa.	Cuantitativa discreta	Tiempo en meses
Fecha de diagnóstico	Fecha registrada en historia clínica de diagnóstico confirmado de linfoma Burkitt.		DD/MM/AA
Fecha de recaída	Fecha registrada en historia clínica de recaída de linfoma Burkitt confirmado.		DD/MM/AA
Fecha de último contacto	Fecha de último seguimiento registrado en historia clínica.		DD/MM/AA
Fecha de muerte	Fecha de defunción registrada en la historia clínica.		DD/MM/AA

2.5. Proceso de recolección y sistematización de la información

A partir de las variables mencionadas, se diseñó un formato de captura de información. La información se recolectó a partir de la revisión de la historia clínica del sistema SOPHIA/AVICENA de la Clínica Colombia.

2.6. Plan de análisis de la información

El investigador, diligenció cada uno de los formatos para todos los sujetos que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Posterior a la recolección de información, se exportó la base de datos en un formato compatible. El análisis de la información se realizó en el programa R versión 4.3.2.

Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida utilizando códigos numéricos especiales para cada paciente que cumplió los criterios de ingreso, sin utilizar nombres, número de identificación o de historia clínica. Únicamente los investigadores tuvieron acceso a los registros clínicos

2.6.1. Métodos de análisis de la información:

Se realizaron análisis descriptivos de las características sociodemográficas y clínicas de la población del estudio. Para las variables categóricas se utilizaron medidas de frecuencias absolutas y relativas. Para las variables numéricas se utilizaron medidas de dispersión y de tendencia central de acuerdo a la característica de su distribución. Para variables con distribución normal se utilizaron promedios y desviación estándar, para variables con distribución no normal se utilizaron medianas, rangos y rangos intercuartílicos.

Las variables entre los distintos grupos de tratamiento se compararon con la prueba de chi2 o la prueba exacta de Fisher según correspondía. Para las medidas de tiempo al evento como supervivencia libre de recaída y supervivencia global se realizaron estimaciones por medio del método de Kaplan Meier. Las diferencias en las curvas de supervivencia fueron evaluadas mediante log Rank test.

Se evaluaron la asociación de las distintas variables con los desenlaces de supervivencia por medio de análisis univariados de Cox y se exploró la posibilidad de realizar un modelo multivariado de Cox.

2.7. Estrategias para control de sesgos y variables de confusión

El investigador principal revisó la consistencia de los datos y chequeo de la información de cada uno de los pacientes elegidos con el fin de disminuir los sesgos de medición y de

selección, respectivamente. En caso de datos faltantes o variables incompletas, se eliminó el registro de dicho paciente.

Se intentó realizar una evaluación multivariable de los factores detectados como riesgo para supervivencia global, con el fin de disminuir la confusión.

2.8. Prueba piloto

No aplica.

3. Cronograma de actividades

Tabla 2: Cronograma de actividades

Actividades año	06 2023	07 2023	08 2023	09 2023	10 2023	11 2023	12 2023	01 2024	02 2024
Generación de protocolo	X	X	X						
Aprobación Institucional.				X	X	X			
Presentación del protocolo de investigación comité curricular UNAL						X			
Inicio de recolección de pacientes.						X	X		
Análisis de la Información.							X		
Análisis estadístico de los datos y realización de informe.							X	X	
Escritura del artículo.								X	
Sometimiento, seguimiento y publicación.									X

4. Consideraciones éticas

Adoptando la normatividad colombiana para la investigación en seres humanos, resolución 8430 de 1993, en la cual se clasifican los estudios de investigación según las categorías de riesgo citadas en el artículo 11 de dicha resolución, este estudio se clasifica como: Sin riesgo (43).

Este estudio fue aprobado por el comité de investigaciones y ética de la Clínica Universitaria Colombia y de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Este estudio se realizó de acuerdo con el protocolo, buenas prácticas clínicas y otras regulaciones de privacidad pertinentes y las regulaciones del INVIMA que regulan la ejecución de los estudios clínicos y los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. No se realizaron procedimientos que afecten la salud y/o pronóstico de los sujetos de investigación, ni que modifiquen la conducta clínica del grupo tratante (44). Toda la información fue obtenida a partir de los registros clínicos.

Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida utilizando códigos numéricos especiales para cada paciente que cumplió los criterios de ingreso, sin utilizar nombres, número de identificación o de historia clínica. Únicamente los investigadores tuvieron acceso a los registros clínicos. Las bases de datos se salvaguardarán en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Finalmente, los investigadores tienen las habilidades técnicas requeridas para realizar el estudio. Durante la preparación de una presentación oral, póster o manuscrito únicamente se podrá acceder a los datos sin identificación para su revisión. No se compartirá información identificable en ninguna publicación.

5. Resultados esperados y potenciales beneficiarios

- Generación de nuevo conocimiento

Resultado / Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Se espera con nuestro estudio poder establecer las características y el comportamiento de los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma de Burkitt atendidos en la clínica universitaria Colombia durante el periodo comprendido entre el 1° de enero 2017 y el 31 de		Comunidad científica y médico del servicio de Hematología.

diciembre 2021, así como sus desenlaces.		

- Fortalecimiento de la comunidad científica

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Se realiza este trabajo como parte de trabajo de grado para la especialidad de hematología de la Universidad Nacional de Colombia y quedará en el repositorio de dicha universidad.	Presentación ante el comité asesor de hematología de la Universidad nacional.	Harold Steven Pineda Arango.

- Apropiación social del conocimiento

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Se elaborará un artículo científico con los resultados de este estudio, el cual será publicado en una revista de interés médico. Se espera poder establecer una línea de investigación para la realización de futuros trabajos investigativos por parte de residentes de hematología de la Universidad Nacional de Colombia.	Publicación.	Clínica Universitaria Colombia. Estudiantes de pregrado de medicina, residentes de medicina interna y hematología, rotantes en Clínica Universitaria Colombia.

6. Impactos esperados a partir del uso de los resultados

Se esperan determinar las características clínicas de los pacientes adultos con diagnóstico de novo de linfoma de Burkitt atendidos en la Clínica Universitaria Colombia.

Evaluar la supervivencia global y libre de recaída a 24 meses de los pacientes adultos con diagnóstico de novo de linfoma Burkitt atendidos en la Clínica Universitaria Colombia.

Establecer los factores asociados a los distintos desenlaces y determinar si existen diferencias entre los distintos protocolos de tratamiento utilizados.

Con la información obtenida se espera generar hipótesis de trabajo que permitan el desarrollo de nuevos trabajos de investigación.

7. Presupuesto y posibles fuentes de financiación

7.1. Presupuesto global

RUBROS	FUENTES		TOTAL
	Entidad financiadora	Contrapartida (Clínica Colsanitas)	
PERSONAL	No aplica	No aplica	
EQUIPOS	No aplica	No aplica	
SOFTWARE	No aplica	No aplica	300.000
MATERIALES Y SUMINISTROS	No aplica	No aplica	20000
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	No aplica	No aplica	100.000
PUBLICACIONES Y PATENTES	No aplica	No aplica	
VIAJES (Presentación en eventos)	No aplica	No aplica	
TOTAL	No aplica	No aplica	420.000

7.2. Descripción de los gastos de personal

NOMBRE DEL INVESTIGADOR / EXPERTO/ AUXILIAR	FORMACIÓN ACADÉMICA	FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACIÓN	RECURSOS			TOTAL
				Entidad financiadora	Contrapartida		
					Entidad	Otras fuentes	
Juan Felipe Combariza	Médico internista. Hematólogo	Investigador Diseño de protocolo Recolección de datos	Tiempo parcial	Ninguna	Ninguna	Ninguna	0
Harold Steven Pineda Arango	Médico Internista – Residente Hematología	Investigador Diseño de protocolo Recolección de datos Análisis de datos	Tiempo parcial	Ninguna	Ninguna	Ninguna	0
TOTAL				Ninguna	Ninguna	Ninguna	0

7.3. Descripción de los equipos que se planean adquirir

EQUIPO	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS		TOTAL
		Entidad financiadora	Contrapartida	
Software Stata 14	Manejo de datos estadísticos	No aplica	No aplica	**$ 300.000**
TOTAL		**$ 0**	**$ 0**	**$ 300.000**

7.4. Descripción de los equipos y cuantificación de los equipos de uso propio

EQUIPO	VALOR (CONTRAPARTIDA)
No aplica	No se usan equipos diferentes a PC durante la realización del proyecto
TOTAL	**$ 0**

7.5. Descripción y justificación de los viajes

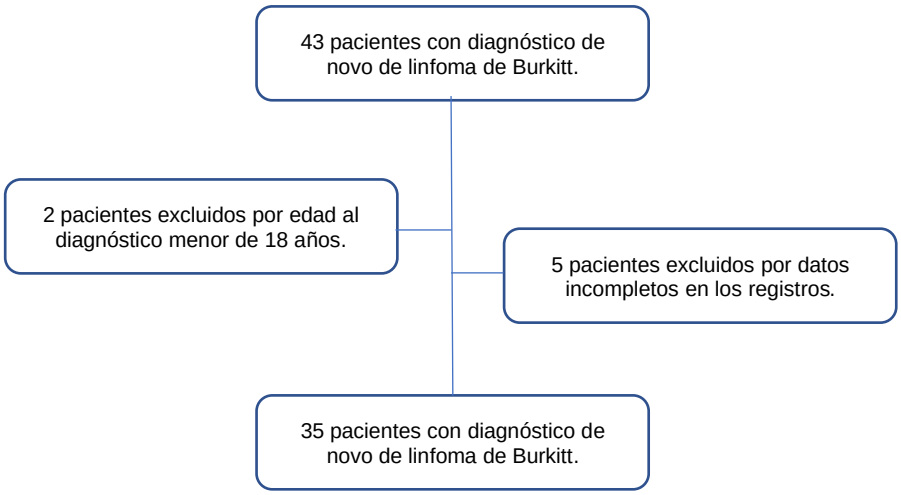
Lugar /No. de viajes	Justificación**	Pasajes ($)	Estadía ($)	Total días	Recursos		Total
					Entidad financiadora	Contrapartida	
0	No se ha planeado realizar viajes	0	0	0	0	0	**0**

7.6. Materiales y suministros

Materiales*	Justificación	Fuente		Total
		Entidad financiadora	Contrapartida	
Resma de papel	Impresión de documentos	0	0	**20.000**
Material bibliográfico	Revisión bibliográfica			**100.000**
	TOTAL	0	0	**120.000**

8. Resultados

Durante el periodo el periodo comprendido entre el 1° de enero 2017 y el 31 de diciembre 2021, se obtuvieron registros de 43 pacientes con diagnóstico de linfoma de Burkitt de los cuales 7 presentaron algunos de los criterios de exclusión por lo cual finalmente se analizaron los datos de 35 pacientes. Ver gráfica 1.



***Gráfica 1**. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.*

Análisis descriptivo.

De los 35 pacientes incluidos en el estudio la mediana de seguimiento fue de 1,6 años RIQ (0,5-4,4), la mayoría eran de sexo masculino con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 39.8 años RIQ (27-52), las características generales de los pacientes se encuentran en la tabla 3.

Tabla 3. Características de los pacientes		
Características	**Número**	**Porcentaje**
Pacientes reclutados	35	100
Sexo masculino	26	76,5
Mediana de edad	39,8 años RIQ (27-52)	
Ann Arbor I	3	8,8
Ann Arbor II	4	11,8
Ann Arbor III	4	11,8
Ann Arbor IV	23	67,6
BLIPI riesgo bajo	6	18,2
BLIPI riesgo intermedio	14	42,2
BLIPI riesgo alto	23	39,4
ECOG 0	17	50
ECOG 1	14	41,2
ECOG 2	1	2,9
ECOG 3	2	5,9
Compromiso SNC	4	11,8

Compromiso MO	7	20,6
LDH > límite superior	26	75
Síndrome lisis tumoral	8	23,5
Tratamiento		
R DA EPOCH	19	59,4
R HyperCVAD	9	28,2
R CODOX M/IVAC	2	6,2
R CHOP	2	6,2

En cuanto a la respuesta, el 84.3% (27/35) logró respuesta completa a la primera línea de tratamiento, el 6.3% (2/35) progresión y el 9.4% (3/35) de los pacientes fallecieron durante el tratamiento inicial. Las respuestas discriminadas por esquema de tratamiento fueron las siguientes, de los dos pacientes que recibieron Codox M/IVAC el 100% logró respuesta completa, de los ocho pacientes que recibieron R HyperCVAD el 100% logró respuesta completa, por su parte, de los 19 pacientes que recibieron tratamiento con R DA EPOCH 88,2% (15/19) lograron respuesta completa y por último de los dos pacientes tratados con esquema R CHOP solo uno logró respuesta completa y un paciente falleció durante el tratamiento. Tabla 4

Tabla 4. Respuesta de acuerdo al tratamiento recibido.

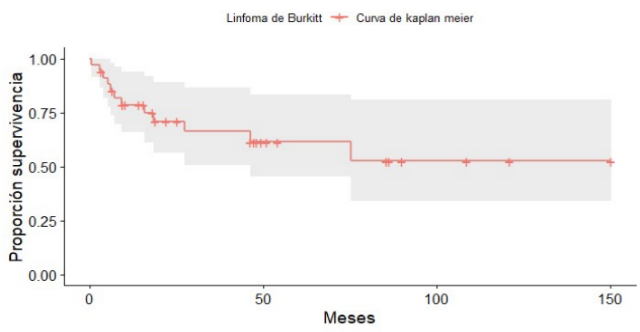
	Respuesta completa	**Progresión**	**Muerte durante tratamiento**
Codox/IVAC + R	2 (100%)	0	0
HyperCVAD + R	8 (100%)	0	0
DA- EPOCH + R	15 (88.2%)	0	2 (11.8%)
R CHOP	1 (50%)	0	1 (50%)

Valor de p = 0.17, Fisher (p=0.24)

Análisis de supervivencia

La mediana de supervivencia global no se había alcanzado durante el tiempo de seguimiento del estudio. La tasa de supervivencia global a 12 y 24 meses fue del 78,7% IC 95% (65,9%-94,1%) y 71% IC 95% (56,5%-89,2%) respectivamente. (gráfica 2A)

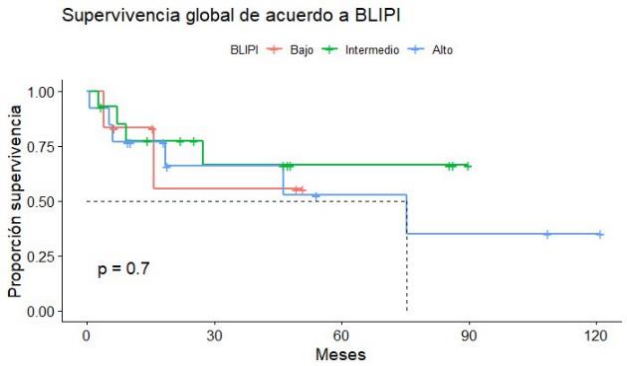
Gráfica 2A.



Gráfica 2A. Supervivencia global a 24 meses 71% IC 95% (56,5%-89,2%).

Se hicieron análisis de la supervivencia global de acuerdo a la clasificación de riesgo por puntaje BLIPI, la mediana de supervivencia global no se alcanzó durante el periodo de seguimiento para los grupos de riesgo bajo e intermedio, y fue de 75 meses para el grupo de alto riesgo, IC 95% (18,4-NA), la tasa de supervivencia global a 12 meses de acuerdo a la clasificación de riesgo por BLIPI fue de 83,3% IC 95% (58,3%-100%), 77,4% IC 95% (57,8%-100%) y 76,9% IC 95% (57,1%-100%) para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente. (gráfica 2B)

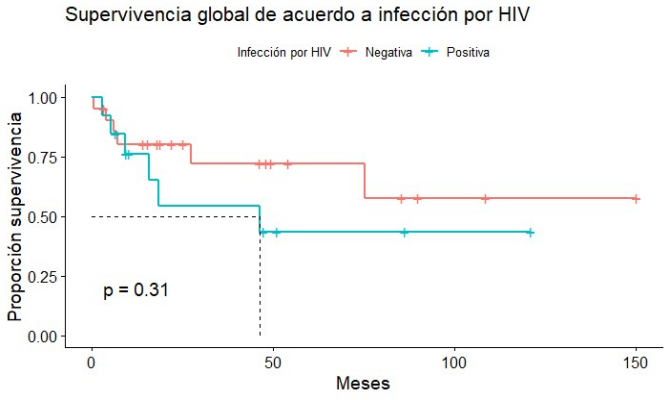
Gráfica 2B.



Gráfica 2B. Supervivencia global a de acuerdo al BLIPI.

Se realizaron análisis de la supervivencia global de acuerdo a la presencia o no de infección por VIH, la mediana de supervivencia global para pacientes sin VIH no se alcanzó durante el periodo de seguimiento y para los pacientes con infección por VIH la mediana de supervivencia global fue de 46,2 meses IC 95% (15,7-NA). La tasa de supervivencia global a 12 meses para pacientes sin VIH fue de 80,2% IC 95% (64,6%-99,6%) y para los pacientes VIH positivo fue del 76,2% IC 95% (55,8%-100%), la supervivencia global a 24 meses para pacientes sin VIH fue del 80,2% IC 95% (64,6%-99,6%) y para pacientes con VIH positivo fue del 54,4% IC 95% (31%-95,4%). (gráfica 2C)

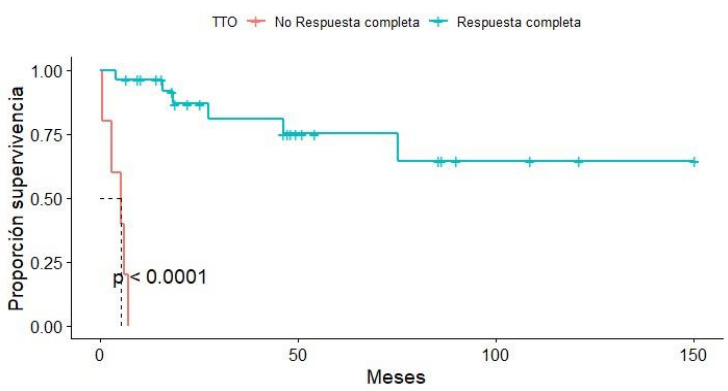
Gráfica 2C.



Gráfica 2C. Supervivencia global de acuerdo al estado de infección por VIH.

Se hizo análisis de supervivencia global de acuerdo a la respuesta alcanzada con el tratamiento, la mediana de supervivencia global para los pacientes con respuesta completa no se alcanzó durante el periodo de seguimiento, para los pacientes que no lograron una respuesta completa la mediana de supervivencia global fue de 5,3 meses IC 95% (2,8-NA), la tasa de supervivencia global a 12 meses fue del 0% para los pacientes que no lograron entrar en respuesta completa y del 96,7% IC 95% (89,4%-100%) para los pacientes con respuesta completa (P<0,0001). (gráfica 2D)

Gráfica 2D.



Gráfica 2D. supervivencia global de acuerdo al tipo de respuesta alcanzada con el tratamiento.

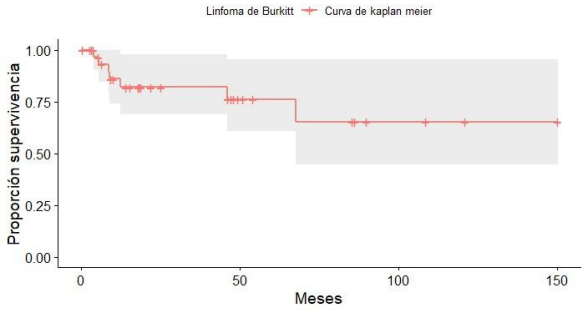
Análisis de supervivencia libre de recaída

La mediana de supervivencia libre de recaída no se alcanzó durante el periodo de estudio, la supervivencia libre de recaída a 12 y 24 meses fue de 86% IC 95% (74,2%-99,7%) y 82,1% IC 95% (69%-97,7%) respectivamente. (gráfica 3A)

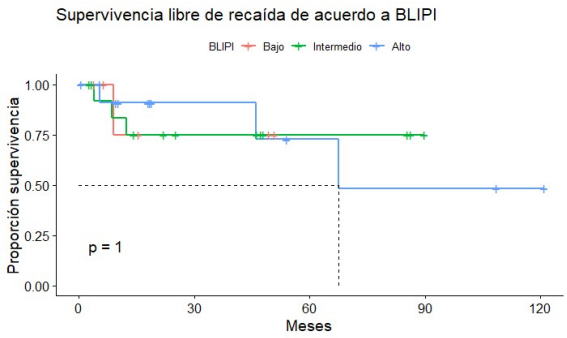
Se hicieron análisis de supervivencia libre de recaída de acuerdo a la clasificación de riesgo por puntaje BLIPI, la mediana de supervivencia libre de recaída no se alcanzó durante el periodo del estudio para los pacientes con riesgo bajo e intermedio por BLIPI, y fue de 67 meses IC 95% (46-NA) para los pacientes de riesgo alto. La tasa de supervivencia libre de recaída a 12 meses según la clasificación de riesgo por BLIPI fue de 75% IC 95% (42,6%-100%), 75% IC 95% (54,1%-100%) y 90,9% IC 95% (75,4%-100%) para los pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente. (gráfica 3B)

Se hicieron análisis de la supervivencia libre de recaída según el estado de infección por VIH, la mediana de supervivencia libre de recaída no se alcanzó en ninguno de los grupos independiente del estado de infección por VIH. La tasa de supervivencia libre de recaída a 12 meses fue de 88,9% IC 95% (75,5%-100%) y 80% IC 95% (58,7%-100%) para pacientes VIH negativos y VIH positivos respectivamente. (gráfica 3C)

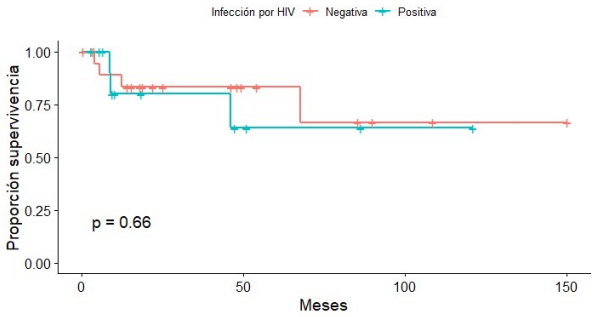
Gráfica 3A.



Gráfica 3B.



Gráfica 3C.



Gráfica 3A. Supervivencia libre de recaída a 24 meses 82,1% IC 95% (69%-97,7%). Gráfica 3B. Supervivencia libre de recaída de acuerdo al BLIPI. Gráfica 3C. Supervivencia libre de recaída de acuerdo al estado de infección por VIH.

En el análisis bivariado para la evaluación de riesgo de muerte por el modelo de riesgos proporcionales de Cox, el único factor protector para el desenlace de muerte fue alcanzar una respuesta completa al tratamiento HR 0,03 IC 95% (0,002-0,34) P=0,004. Tabla 5

Tabla 5. Análisis bivariado para evaluación de riesgo de muerte por Cox		
	HR (IC 95%)	**Valor p**
Edad	0.99 (0.97 – 1.01)	0.26
Sexo masculino	1.06 (0.28 – 4.01)	0.91
Estadio IV	0.67 (0.14 – 3.15)	0.61
Compromiso extranodal	2.12 (0.46 – 9.74)	0.33
BLIPI alto	1.12 (0.22 – 5.64)	0.89
ECOG 2	4.04 (0.44 – 36.91)	0.21
HIV	1.78 (0.57 – 5.54)	0.31
Compromiso en SNC	1.69 (0.35 – 7.49)	0.53
Médula ósea	1.61 (0.42 – 6.13)	0.48
Respuesta completa	0.03 (0.002- 0.34)	0.004

9. Discusión

Nuestro estudio describió las características clínicas y los desenlaces de 35 pacientes adultos con diagnóstico de novo de linfoma de Burkitt, evaluamos la supervivencia global a 24 meses considerando este un desenlace fuerte en el contexto de una enfermedad con altas tasas de curación.

La supervivencia global a 24 meses en los pacientes adultos con linfoma de Burkitt de novo atendidos en la Clínica Universitaria Colombia durante el periodo del estudio fue del 71% IC 95% (56,5-89,2), estos hallazgos son similares a los reportados por otros autores, como Mead y colaboradores en su estudio fase II quienes evaluaron el esquema de tratamiento CODOX M/IVAC encontrando tasas de supervivencia global a dos años del 72,8% IC 95% (59,4-86,3) (25), por su parte Roschewski y colaboradores encontraron tasas de supervivencia global a 4 años del 87% IC 95% (79-92) en pacientes tratados con DA EPOCH R (30), mientras que Samra y colaboradores informaron tasas de supervivencia global a 5 años del 52% en pacientes tratados con R HyperCVAD (27) y en los resultados reportados por Evens y colaboradores la supervivencia global a tres años fue del 70% IC 95% (65,6-73,1) sin diferencias entre los distintos regímenes de tratamiento utilizados en esta cohorte (37), por su parte en el trabajo de Yang y colaboradores se reportaron tasas de supervivencia global a 5 años en el grupo de pacientes adultos del 49% (38).

En el grupo de pacientes con linfoma de Burkitt e infección por VIH de nuestra cohorte la supervivencia global a 2 años fue del 54,4% IC 95% (31-95,4) (38), Hallazgos comparables a los reportados por Da Silva en donde se informó una supervivencia global a 4 años del 36% IC 95% (25-51) (40).

En nuestra cohorte la supervivencia libre de recaída a 24 meses fue del 82,1% IC 95% (69-97,7), estos hallazgos se comparan con los reportados por Chamuleau y colaboradores en su estudio fase III que comparan R CODOX M/IVAC con R DA EPOCH en donde informaron supervivencia libre de progresión del 76% IC 95% (60-86) y del 76% IC 95% (54-82) respectivamente sin diferencias estadísticamente significativas (31), por su parte Roschewski y colaboradores reportaron supervivencias libres de evento a 4 años del 82% IC 95% (73-89) (30).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio no distan de los informados en el mundo con altas tasas de supervivencia global y supervivencia libre de recaída a largo plazo, sin embargo, aún sigue sin responderse la duda de cuál de los esquemas de tratamiento es el mejor, esto debido a estudios con baja población como el nuestro y la falta de estudios prospectivos.

Con respecto a las características clínicas de los pacientes, en nuestra cohorte el 76,5% fueron hombres y la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 39,8 años (27-52), hallazgos similares han sido reportados en otros estudios como el de Oosten y colaboradores en su descripción de una cohorte de 105 pacientes en donde la mediana de

edad fue de 39 años (14-74) y el 70% eran de sexo masculino (39), por su parte Da Silva y colaboradores en su estudio de cohorte multicéntrico en Brasil describieron 54 pacientes con linfoma de Burkitt asociado a VIH, en donde la mediana de edad fue de 39 años (15-64) y el 78% hombres (40), mientras que Evens y colaboradores en su estudio del mundo real en 30 hospitales de E.E.U.U., entre el 2009 y el 2018 describieron las características de 641 pacientes informando una mediana de edad de 47 años y un 76% de sexo masculino (37); el 79,4% se encontraban en estadios avanzados III-IV por Ann Arbor, mientras que el 18,2% fue clasificado como riesgo bajo por BLIPI y el 39,4% como riesgo alto. Hallazgos similares fueron informados por Yang y colaboradores en su estudio realizado en China en donde el 79,2% de los pacientes se encontraban en un estadio IV al momento del diagnóstico (38), por su parte Mead y colaboradores informaron en su estudio que el 64% de los pacientes presentaban un IPI entre 2 y 3, todo lo cual refuerza las características clínicas de la enfermedad con un curso agresivo y estadios avanzados al debut (6).

El 11,8% presentó compromiso del SNC y el 20,6% compromiso en medula ósea, Oosten y colaboradores encontraron el 34% de los pacientes con compromiso en medula ósea y el 24% con compromiso en SNC (39), Da Silva y colaboradores encontraron un 31% de los pacientes con compromiso en SNC y un 37% con compromiso en medula ósea (40). Estos últimos hallazgos quizás relacionados con una mayor cantidad de pacientes VIH positivos en donde se ha visto una mayor proporción de compromiso del SNC y MO al momento del diagnóstico.

Los dos esquemas de tratamiento más frecuentemente utilizados fueron R-DA EPOCH en el 59% de los pacientes y R-HyperCVAD en el 28,2%, Evens y colaboradores en su estudio del mundo real en E.E.U.U., encontraron que los esquemas de tratamiento más frecuentemente utilizados para el linfoma de Burkitt fueron CODOX M/IVAC en el 30%, HyperCVAD en el 30% y DA EPOCH en el 28% (37), en Brasil en el estudio de Da Silva los esquemas más utilizados fueron HyperCVAD en el 53% y CODOX M/IVAC en el 18% (40), estas diferencias pueden estar dadas por la experiencia del centro con los distintos regímenes de quimioterapia, además de que estudios retrospectivos no han demostrado diferencias entre estos tres esquemas de tratamiento y hay estudios que sugieren menor toxicidad con R DA EPOCH (31)**.**

Dentro de las variables analizadas la única que mostro una asociación con la supervivencia global fue el lograr una respuesta completa con la primera línea de tratamiento, la tasa de supervivencia global a 12 meses para pacientes en remisión completa fue el 96,7% IC 95% (89,4-100) y del 0% para los pacientes que no lograban remisión completa, esto contrasta con hallazgos de otros estudios como el de Evens y colaboradores en donde en modelos multivariados encontraron que la edad mayor de 40 años, el ECOG mayor a 2, la LDH más de 3 veces del límite superior de la normalidad y el compromiso del SNC fueron predictores de una menor supervivencia global (37), por su lado Yang y colaboradores encontraron la edad, el compromiso del SNC y de MO como factores de riesgo independientes para pronóstico (38) y en el trabajo de Mukhtar y colaboradores la edad y estadios avanzados de la enfermedad fueron variables asociadas con mayor mortalidad (36), estas diferencias

probablemente se deban a la poca cantidad de pacientes que pudo limitar encontrar diferencias entre las distintas variables.

Este estudio tiene como limitaciones su carácter retrospectivo y el tamaño pequeño de muestra, por lo cual no se lograron establecer diferencias en términos de desenlaces con las distintas variables evaluadas, sin embargo, es el primer estudio realizado específicamente en pacientes adultos con linfoma de Burkitt en donde se informaron los desenlaces de 35 pacientes, con una supervivencia global a 2 años del 71%, resultados similares a los informados en Latinoamérica y el mundo; respecto a los esquemas de tratamiento más frecuentemente usados (R DA EPOCH y R HyperCVAD), no encontramos diferencias según el tipo de tratamiento recibido en términos de supervivencia global y supervivencia libre de recaída, aunque se requiere estudios con mayor tamaño de muestra y estudios prospectivos que permitan evaluar este desenlace.

Referencias bibliográficas

1. Swerdlow SH CEHNJEPSSHTJVJ, World Health Organization. WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Vol. Revised 4th Edition. International Agency for Research on Cancer; 2017. 1–588 p.
2. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Burkitt's Lymphoma. Longo DL, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2022 Sep 22;387(12):1111–22. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2025746
3. Ferry JA. Burkitt's Lymphoma: Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. Oncologist. 2006 Apr 1;11(4):375–83.
4. Burkitt. Nature. Nature. 1962;194:232–4.
5. López C, Burkhardt B, Chan JKC, Leoncini L, Mbulaiteye SM, Ogwang MD, et al. Burkitt lymphoma. Nat Rev Dis Primers. 2022 Dec 1;8(1).
6. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. Vol. 9, Medical sciences (Basel, Switzerland). NLM (Medline); 2021.
7. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA Cancer J Clin. 2016 Nov 12;66(6):443–59.
8. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, Maclennan KA, Konrad Mü Ller-Hermelink H, et al. LYMPHOID NEOPLASIA Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. 2012; Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/120/24/4795/1361357/zh805012004795.pdf
9. Pavlovsky M, Cubero D, Gladys ;, Agreda-V ´ Asquez P, Enrico A, Mela-Osorio MJ, et al. Clinical Outcomes of Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Real-World Settings: Findings From the Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study [Internet]. 2022. Available from: https://ascopubs.org/go/authors/open-access
10. Combariza JF, Lombana M, Torres AM, Castellanos AM, Arango M. General features and epidemiology of lymphoma in Colombia. A multicentric study. Ann Hematol. 2015 Jun 1;94(6):975–80.
11. Kalisz K, Alessandrino F, Beck R, Smith D, Kikano E, Ramaiya NH, et al. An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence. Vol. 10, Insights into Imaging. Springer Verlag; 2019.
12. Dunleavy K. ASSOCIATED CONTENT Approach to the Diagnosis and Treatment of Adult Burkitt's Lymphoma. 2018; Available from: https://doi.org/10.1200/JOP.
13. Magrath I. Epidemiology: Clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. Vol. 156, British Journal of Haematology. 2012. p. 744–56.
14. Mbulaiteye SM, Anderson WF, Bhatia K, Rosenberg PS, Linet MS, Devesa SS. Trimodal age-specific incidence patterns for Burkitt lymphoma in the United States, 1973-2005. Int J Cancer. 2010 Apr 1;126(7):1732–9.
15. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: Significant differences in survival with standard chemotherapy. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(19):4430–8.
16. Slack GW, Gascoyne RD. MYC and Aggressive B-cell Lymphomas [Internet]. 2011. Available from: www.anatomicpathology.com
17. Crombie J, Lacasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults [Internet]. 2021. Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/137/6/743/1799971/bloodbld2019004099c.pdf
18. Reutter K, Sandmann S, Rohde J, Müller S, Wöste M, Khanam T, et al. Reconstructing clonal evolution in relapsed and non-relapsed Burkitt lymphoma. Leukemia. 2021 Feb 1;35(2):639–43.
19. Gong C, Krupka JA, Gao J, Grigoropoulos NF, Giotopoulos G, Asby R, et al. Sequential inverse dysregulation of the RNA helicases DDX3X and DDX3Y facilitates MYC-driven lymphomagenesis. Mol Cell. 2021 Oct 7;81(19):4059-4075.e11.
20. Durani U, Hogan WJ. Emergencies in haematology: tumour lysis syndrome. Vol. 188, British Journal of Haematology. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 494–500.
21. Bonnet C, Janssens A, Wu KL, Schroyens W, Van Hende V, Heimann P, et al. Practice Guidelines BHS Guidelines for the treatment of Burkitt's lymphoma. Vol. 6, Belgian Journal of Hematology. 2015.

22. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. Vol. 32, Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2014. p. 3059–67.
23. Smeland S, Blystad AK, Kvaløy SO, Ikonomou IM, Delabie J, Kvalheim G, et al. Treatment of Burkitt's/Burkitt-like lymphoma in adolescents and adults: a 20-year experience from the norwegian radium hospital with the use of three successive regimens. Vol. 15, Annals of Oncology. Oxford University Press; 2004. p. 1072–8.
24. Magrath L, 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. Vol. 14, Journal of Clinical Oncology. 1996.
25. Stenning SP, Mead GM, Wright D, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, 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. Annals of Oncology. 2002;13(8):1264–74.
26. 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. Vol. 17, Journal of Clinical Oncology. 1999.
27. Samra B, Khoury JD, Morita K, Ravandi F, Richard-Carpentier G, Short NJ, et al. Long-term outcome of hyper-CVAD-R for Burkitt leukemia/lymphoma and high-grade B-cell lymphoma: Focus on CNS relapse. Blood Adv. 2021 Oct 26;5(20):3913–8.
28. Hoelzer D, Walewski J, Viardot A, Hiddemann W, Spiekermann K, Serve H, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. Blood [Internet]. 2014;124(26):3870–9. Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/124/26/3870/1466166/3870.pdf
29. Noy A, Lee JY, Cesarman E, Ambinder R, Baiocchi R, Reid E, et al. AMC 048: Modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. Blood. 2015 Jul 9;126(2):160–6.
30. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BK, Patel P, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy with Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults with Untreated Burkitt Lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2020 May 26;38(22):2519–29.
31. Chamuleau M, Stenner F, Chitu D, Novak U, Minnema M, Visser O, et al. LB2370 R-CODOX-M/R-IVAC VERSUS DOSE-ADJUSTED(DA)-EPOCH-R IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED HIGH-RISK BURKITT LYMPHOMA; FIRST RESULTS OF A MULTI-CENTER RANDOMIZED HOVON/SAKK TRIAL [Internet]. Vol. 15, Luzerner Kantonsspital and SAKK. 2022. Available from: https://journals.lww.com/hemasphere/pages/default.aspx.
32. López C, Burkhardt B, Chan JKC, Leoncini L, Mbulaiteye SM, Ogwang MD, et al. Burkitt lymphoma. Nat Rev Dis Primers. 2022 Dec 1;8(1).
33. Grillo-López AJ, Cheson BD, Horning SJ, Peterson BA, Carter WD, Varns CL, et al. Response criteria for NHL: Importance of "normal" lymph node size and correlations with response rates. Annals of Oncology. 2000;11(4):399–408.
34. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Vol. 28, Annals of Oncology. Elsevier Ltd; 2017. p. 1436–47.
35. Olszewski AJ, Lasse ;, Jakobsen H, Collins GP, Cwynarski K, Bachanova V, et al. Burkitt Lymphoma International Prognostic Index. J Clin Oncol [Internet]. 2021;39:1129–38. Available from: https://doi.
36. Mukhtar F, Boffetta P, Risch HA, Park JY, Bubu OM, Womack L, et al. Survival predictors of Burkitt's lymphoma in children, adults and elderly in the United States during 2000–2013. Int J Cancer. 2017 Apr 1;140(7):1494–502.
37. Evens AM, Danilov A, Jagadeesh D, Sperling A, Kim SH, Vaca R, et al. Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers [Internet]. Vol. 137. 2021. Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/137/3/374/1797623/bloodbld2020006926.pdf
38. Yang X, Huang Q, Li A, Chen Y, Xu W, Li J, et al. A long-term retrospective study on sporadic Burkitt lymphoma in chinese population. Medicine. 2020 Jan 3;99(5):e18438.
39. Oosten LEM, Chamuleau MED, Thielen FW, de Wreede LC, Siemes C, Doorduijn JK, et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. Ann Hematol. 2018 Feb 1;97(2):255–66.

40. Silva WF da, Garibaldi PMM, Rosa LI da, Bellesso M, Clé DV, Delamain MT, et al. Outcomes of HIV-associated Burkitt Lymphoma in Brazil: High treatment toxicity and refractoriness rates – A multicenter cohort study. Leuk Res. 2020 Feb 1;89.
41. Fondo Colombiano de enfermedades de alto costo. Situación del Cancer en la Población Adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2021. Bogotá D.C.; 2022. 1–284 p.
42. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. Vol. 127, British Journal of Haematology. 2004. p. 3–11.
43. Ministerio de salud. Resolución número 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 1993.
44. Declaración de HELSINKI de la AMM.