

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA (LLA) EN NIÑOS

Dr. Elías Jiménez*, Dr. Federico Sackmann**, Dr. Guy Garay***,
Dra. Eva Svarch****, Dra. Carla Odio*, Dr. Pedro Bustelo**,
Dra. Mariana Eppinger-Helft*****, y Dr. Santiago Pavlovsky*****

INTRODUCCION

En los últimos años, diferentes grupos cooperativos han reportado sobrevividas prolongadas libres de enfermedad en niños con LLA, variando éstas entre 30-50% (1,2,3). El Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas, del cual forma parte el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, reportó en 1984 los resultados del protocolo LLA-79 en niños (10). Un total de 646 pacientes evaluables, menores de 15 años, fueron incluidos en ese estudio y divididos en tres grupos pronósticos: **bueno**: pacientes de 2 a 8 años, < 10.000 leucocitos/mm³, y sin leucemia extramedular o masa medias-tinal; **mal pronóstico**: leucocitos > 50.000 ; y **pronóstico intermedio**: el resto de los pacientes.

De 80 pacientes de buen pronóstico, el 100% presentaron remisión completa; de 424 de pronóstico intermedio el 92% hicieron remisión, y de 127 de mal pronóstico, el 89% hicieron remisión (buena vs. intermedia $p < 0,01$, y buenos vs. mal pronóstico $p < 0,005$). A los 48 meses el porcentaje de pacientes en remisión completa continuada y el porcentaje de sobrevivientes era de 47 y 61% para los de buen pronóstico, de 28 y 46% para los de pronóstico intermedio y de 12 y 14% para los de mal pronóstico (bueno vs. intermedio $p < 0,01$ y bueno o intermedio vs. mal pronóstico $p < 0,0005$).

El grupo de Berlín-Frankfurt-Munster (BFM), usando un esquema terapéutico mucho más agresivo (7,8), obtiene mejores resultados, con un 97% de remisiones completas y una duración de la remisión de 70% a los 48 meses, sin observar diferencias entre los grupos pronósticos.

* Hospital Nacional de Niños, Costa Rica. Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica.

** Hospital de Niños de Buenos Aires, Argentina.

*** Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex", Buenos Aires, Argentina.

**** Hospital Pediátrico, Cuba.

***** Instituto Municipal de Hematología, Buenos Aires, Argentina.

***** Oficina Sanitaria Panamericana, Washington, D.C.

Con el objetivo fundamental de valorar si estos esquemas más agresivos pueden ser utilizados en países latinoamericanos, mejorando así los resultados de estudios previos (9,10,13), se realizó de diciembre de 1982 a diciembre de 1983 un estudio piloto, utilizando el esquema BFM sin cobaltoterapia en cráneo, ya que la experiencia previa del Grupo Latinoamericano (14), demostró que era igualmente efectiva como profilaxis al Sistema Nervioso Central (SNC) el uso de metotrexate-dexametasona (Mtx-Dexa) intratecal (IT) para los grupos de pronóstico bueno e intermedio y en el grupo de mal pronóstico, aún cuando las recaídas al SNC fueron mayores con el uso de sólo Mtx-Dexa IT, las recaídas medulares fueron menores y la sobrevida mejoró.

PACIENTES Y TRATAMIENTO

Todos los niños con LLA menores de 15 años y sin tratamiento previo, vistos durante el período del estudio, ingresaron al mismo. De 205 pacientes que ingresaron, 195 fueron evaluables.

Plan de tratamiento (Cuadro 1)

1. Inducción:

Fase 1:

- | | |
|---------------------|--|
| 1.1 Prednisona: | 60 mg/m ² /oral día 1 al 29. |
| 1.2 Vincristina: | 1,5 mg/m ² /IV días 1-8-15-22. |
| 1.3 Daunoblastina: | 30 mg/m ² /IV días 1-8-15-22. |
| 1.4 L-asparaginasa: | 5000 u/m ² /IV días 1 a 5,
8 a 12, 15 a 19 y 22 a 26 |

Fase 2: Después de 15 días de descanso, se inicia la fase 2.

- | | |
|-----------------------------|--|
| 1.5 Ciclofosfamida: | 1 g/m ² /IV días 1 y 29. |
| 1.6 Ara-C: | 75 mg/m ² /IV o SC por día,
4 ciclos de 4 días y 3 días de
descanso entre cada uno. |
| 1.7 6-Mercaptopurina (6MP): | 60 mg/m ² /oral x día,
días 1 a 28. |

2. Reinducción:

Después de 3 meses de completada la inducción, se inicia una reinducción con los siguientes medicamentos:

Fase 1:

- 2.1 Dexametasona: 10 mg/m²/oral días 1 a 29.
- 2.2 Vincristina: 1,5 mg/m²/IV días 1-8-15-22.
- 2.3 Adriamicina: 30 mg/m²/IV días 1-8-15-22.
- 2.4 L-asparaginasa: 10.000 u/m²/IV días 1-4-8-12. Descansar hasta 14 días para iniciar la fase 2.

Fase 2:

- 2.5 Ciclofosfamida: 1000 mg/m²/IV día 1.
- 2.6 Ara-C: 75 mg/m²/IV días 1 a 4 y 8 a 11.
- 2.7 6-MP: 60 mg/m²/oral/días 1 a 14

3. Mantenimiento:

Entre la inducción y la reinducción, y después de ésta por 36 meses se aplican los siguientes medicamentos:

- 3.1 6-MP: 50 mg/m²/oral diariamente
- 3.2 Metotrexate: 20 mg/m²/oral cada 8 días.
- 3.3 Vincristina: 1.5 mg/m²/IV cada 3 meses después de la reinducción por 24 meses.
- 3.4 Prednisona: 60 mg/m²/oral cada 3 meses por 7 días, igual que 3.3.

4. Profilaxis al SNC:

Se utilizó Mtx-Dexa, con dosis según edad (3) desde la inducción, los días 1-14-28-35-42-50-56, los días 1 y 8 de la fase 2 de la reinducción y cada 3 meses con los refuerzos de vincristina y Prednisona durante el mantenimiento.

Las dosis de medicamentos y los días de aplicación se modificaron según los parámetros del hemograma ya establecidos (16) o las complicaciones. Todos los niños en riesgo recibieron tratamiento profiláctico para la hiperuricemia (12) y a los varones se les realizó biopsia testicular bilateral a los 24 meses de tratamiento.

RESULTADOS Y COMPLICACIONES

De los 195 niños evaluables, 181 (93%) hicieron remisión completa, sin encontrarse diferencia en los grupos pronósticos (Cuadro 2), 10 pacientes fallecieron durante la inducción (5%) principalmente por infección (Cuadro 3).

La causa fundamental de interrupción de la remisión fue la recaída hematológica (M.O.), que se ha presentado en el 11% de los pacientes y la recaída en el SNC (3%), siendo más frecuentes en el grupo de mal pronóstico

CUADRO 1
Esquema del protocolo LLA - 82

INDUCCION = Fase 1 = 4 semanas	D	Fase 2 = 4 semanas
Vincristina Daunomicina L-asparaginasa (20 dosis) Prednisona		Ciclofosfamida Ara-C 6-MP
MANTENIMIENTO = 3 meses		
6-MP - MTX		
REINDUCCION = Fase 1 = 4 semanas	D	Fase 2 = 2 semanas
Vincristina Adriamicina L-asparaginasa (4 dosis) Dexametasona		Ciclofosfamida Ara-C 6-MP
MANTENIMIENTO = 36 meses		
6-MP - MTX + Refuerzo c/3 meses (VCR y PRED x 24 meses)		
PROFILAXIS SNC = MTX + DEXA. I.T. desde día 1º		
D = descanso, 1 a 2 semanas.		

CUADRO 2
Resultado del tratamiento de inducción según pronóstico

Pronóstico	R.C.		R.P.	Nulo	Fall.	Total
	Nº	%				
Bueno	58	95*	1	-	2	61
Intermedio	90	91*	1	1	7	99
Malo	33	94*	-	1	1	35
TOTAL	181	93	2	2	10	195

R.C. = remisión completa
R.P. = remisión parcial

Fall. = fallecidos
* = p= n.s.

CUADRO 3
Causas de fallecimiento durante la inducción

Causa	Nº casos
Septicemia	4
Varicela	2
Neumonía por <i>P. carinii</i>	1
Gastroenteritis por <i>Salmonella</i>	1
Hemorragia	1
Desconocida	1
TOTAL	10

CUADRO 4
Número de remisiones completas y primeras recaídas en LLA según pronóstico

	Bueno		Intermedio		Malo		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Total	58		90		33		181	
Fall. en R.C.	2	3	1	1	1	3	4	2
Perdidos	3	5	1	1	1	3	5	3
En R.C.	47	81	77	86	22	67	146	81
Recaída:								
M.O.	3	5	10	11	7	21	20	11
S.N.C.	2	3	1	1	2	6	5	3
Testicular	1	2	-	-	-	-	1	1

En R.C.: Intermedio vs. Malo $p < 0.025$

Rec. M.O.: Bueno vs. Malo $p < 0.05$

(Cuadro 4). Cuatro pacientes fallecieron en remisión completa (2%), 2 por sepsis, 1 por bronconeumonía y 1 por enteritis necrotizante, y 5 niños (3%) abandonaron el tratamiento.

La curva de duración de la remisión completa (4) (Figura 1) muestra una mejoría significativa en los primeros 24 meses al compararse con el protocolo LLA-79.

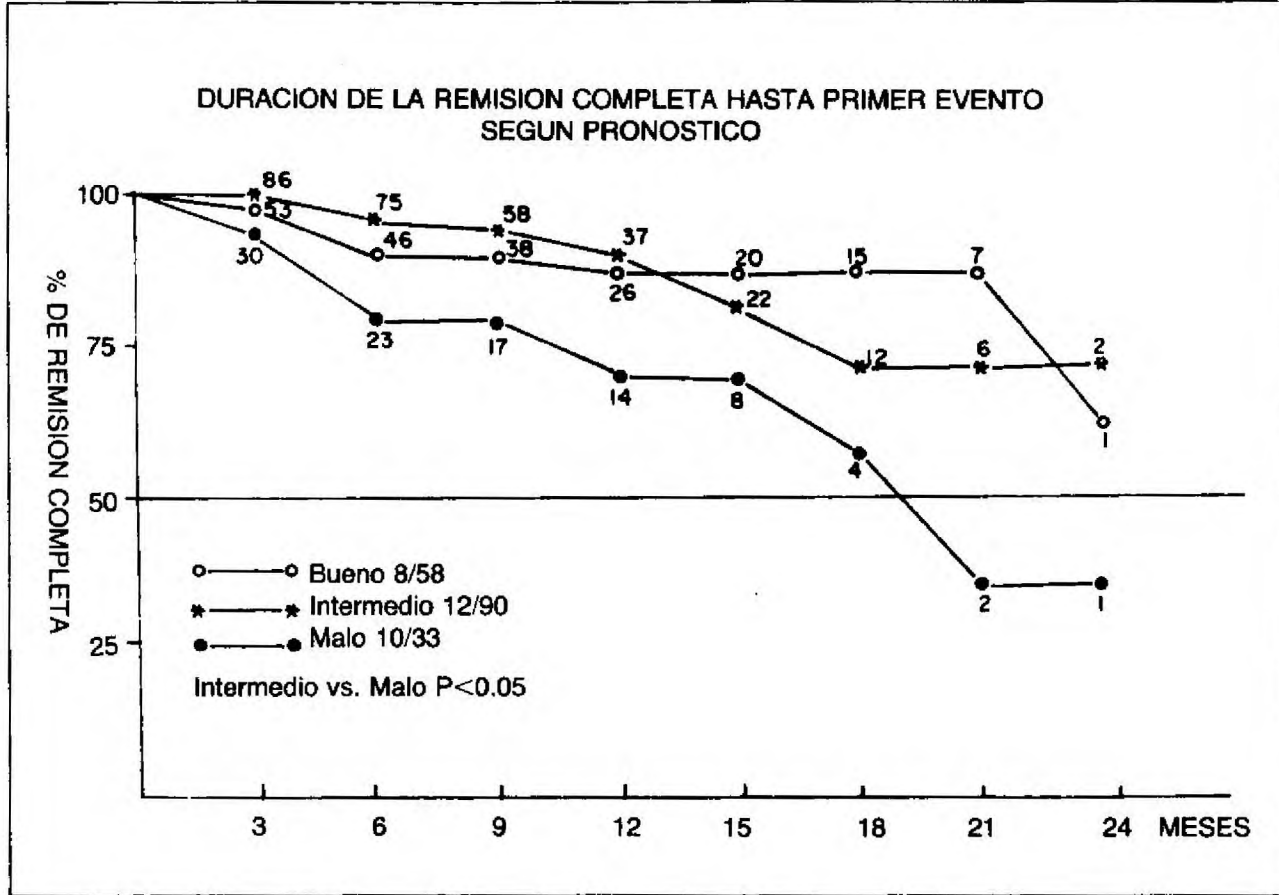


FIG. 1 - Duración de la remisión completa hasta primer evento según pronóstico.

Los pacientes de mal pronóstico recayeron con mayor frecuencia a pesar del tratamiento más intensivo, al compararse con los otros grupos pronósticos ($p < 0,05$) del mismo protocolo.

En la sobrevivida a los 24 meses no se observa diferencia significativa entre los grupos pronósticos (Figura 2) siendo mejor que en la LLA-79.

La toxicidad de este tratamiento fue significativa pero manejable. De los 43 pacientes vistos en el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, el 72% presentaron toxicidad marcada (Cuadro 5) predominando las infecciones, el desequilibrio electrolítico, las úlceras en mucosas, y el catabolismo acelerado, con pérdida significativa de peso. Tres pacientes presentaron toxicidad neurológica, con alteración en la tomografía que mostró vasculitis bitemporal en uno y atrofia cortical difusa en otro. Veintinueve de estos pacientes presentaron 49 episodios febriles que requirieron hospitalización (Cuadro 6) para antibioticoterapia. En 5 episodios (10%) no se encontró ni foco infeccioso ni agente etiológico; en 9 (18%) no se encontró agente etiológico pero el foco infeccioso fue evidente, y en 35 episodios (71%) se identificó tanto el foco infeccioso como el agente etiológico. Las principales localizaciones de las infecciones fueron las vías respiratorias inferiores, el tracto gastrointestinal y las flebitis.

Los agentes etiológicos más comunes en el Hospital fueron los bacilos

CUADRO 5
Complicaciones de la terapia antileucémica en 43 pacientes

Complicación	Nº de pacientes*	%
Infección	29	67
Desequilibrio electrolítico severo	8	17
Hipoproteinemia	4	9
Emaciación	4	9
Toxicidad del Sistema Nervioso Central	3**	7
Dolor abdominal severo	3	7
Úlceras severas:	19	44
Mucosa oral	18	
Mucosa perianal	1	
Reacción anafiláctica	1	2

* Veintinueve pacientes presentaron dos o más complicaciones

** Tres pacientes con convulsión tónico-clónico generalizadas.

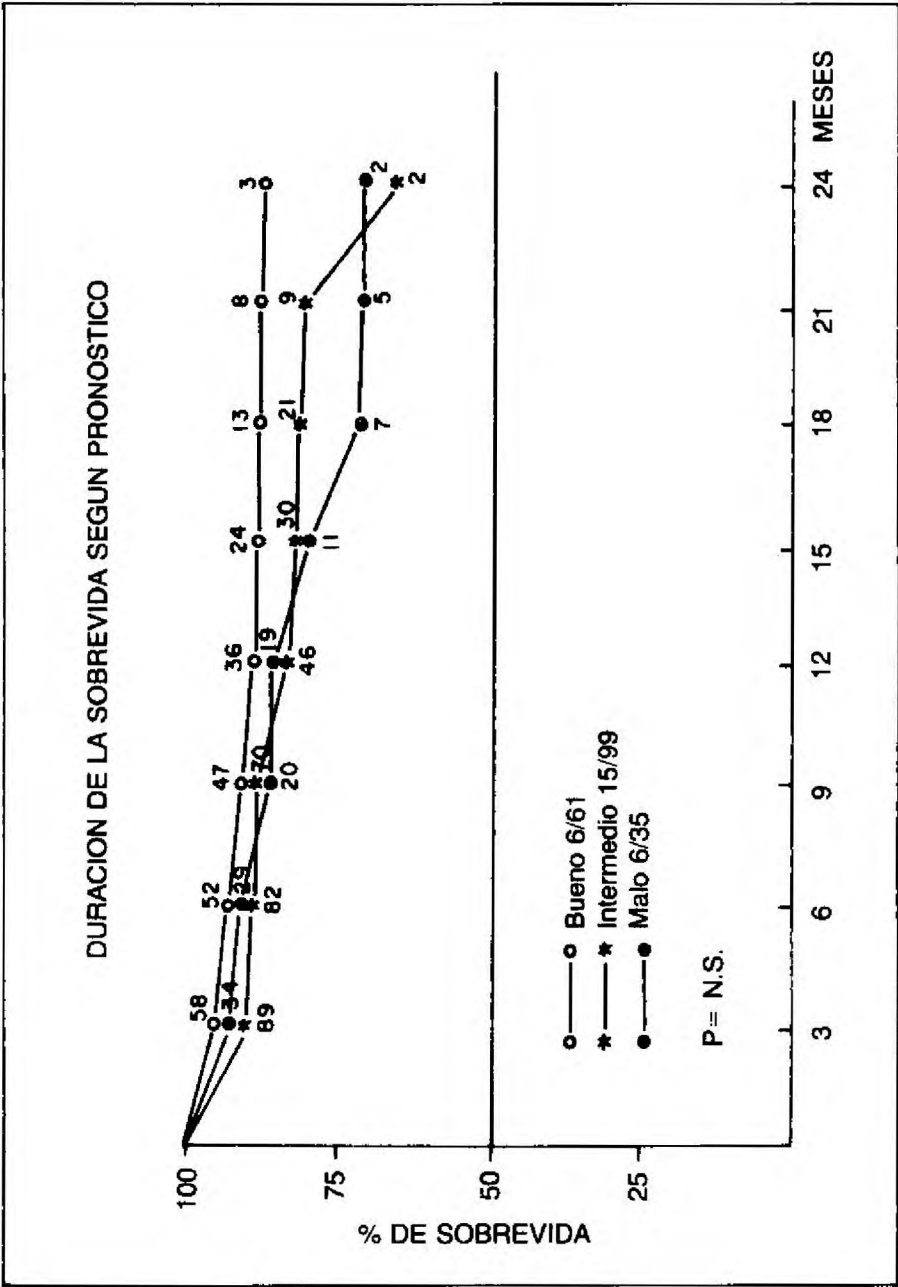


FIG. 2 - Duración de la supervida según pronóstico.

CUADRO 6
Clasificación de 49 episodios febriles en 29 pacientes
con LLA durante la fase de inducción

Foco Infeccioso	N° de episodios febriles	(%)	Episodios febriles			
			Con Agente etiológico N° (%)	Sin Agente etiológico N° (%)		
Tracto gastrointestinal	20	(41)	17	3		
Gastroenteritis	7		7	-		
Úlceras profundas purulentas orales y perirrectales	7		7	-		
Esofagitis	6		3	3*		
Bronconeumonía	10	(20)	5	5		
Tromboflebitis supurativa	8	(16)	8	-		
Abscesos profundos de piel	2	(4)	2	1		
Infección del tracto urinario	2	(4)	2	-		
Celulitis bucal	1	(2)	-	1		
Otitis media bilateral aguda	1	(2)	1	-		
No localizado	5	(10)	-	5		
TOTAL			35	(71)	14	(29)

* Lesiones tipo Candida localizadas en la mucosa oral y en la faringe fueron visualizadas, sin embargo, la tinción de Gram y el cultivo fueron negativos.

Gram-negativos, sobre todo *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* (Cuadro 7). *P. aeruginosa* se aisló en sangre en 3 ocasiones y de absceso periamigdalino y úlceras faríngeas purulentas en un caso cada uno. *E. coli* se aisló 3 veces en sangre y una en vías urinarias. *S. aureus* se aisló en 6 casos de sangre, en uno de pústulas en piel y en otro en úlceras orales y *S. epidermidis* se aisló una vez de orina y otra de sangre.

Candida albicans se aisló de aspirado bronquial en 3 casos, de abscesos profundos de piel en uno y lesiones extensas en faringe y esófago en 6. Los antibióticos utilizados fueron amikacina-oxacilina, con o sin carbenicilina, y cuando se aisló *Candida* o la fiebre y la neutropenia persistían por más de 7 días, anfotericina-B.

CUADRO 7
Agentes etiológicos en 35 episodios febriles
durante la fase de inducción

Agente etiológico	Nº de episodios	%
Bacilos Gram-negativos	12	34
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	
<i>Escherichia coli</i>	4	
<i>Klebsiella sp</i>	1	
<i>Salmonella C₁</i>	1	
Bacilo Gram-negativo	1	
Cocos gram-positivos	10	29
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	
<i>Candida albicans</i>	10	29
<i>Giardia lamblia</i>	3	8

DISCUSION

La aplicación de los nuevos protocolos de tratamiento antileucémico, requiere sobre todo de una muy buena terapia de apoyo para el paciente, especialmente enfocada al control de las infecciones y de las complicaciones metabólicas, al tratamiento de la desnutrición secundaria con el uso de alimentación parenteral, con transfusiones frecuentes de plaquetas u glóbulos rojos, y a la posibilidad de atender al enfermo en una Unidad de Cuidados Intensivos durante los períodos más críticos. Las fallas en esta terapia de apoyo constituyen el mayor obstáculo para la obtención de la remisión (5).

Las principales complicaciones se presentaron con este protocolo durante la inducción, con una mortalidad del 5%. Esta mortalidad se compara adecuadamente con la del grupo alemán, quienes reportan 4 fallecidos por infección de 163 durante la inducción (2,5%), para un 97% de remisiones completas, contra un 93% en nuestro estudio.

Dos tipos de complicaciones se relacionaron con el uso de L-asparaginasa: toxicidad a nivel del SNC, con manifestaciones variables (convulsiones, coma), observadas en el 7% de los pacientes del H.N.N., lo cual ha sido reportado previamente (11), y tromboflebitis por el uso prolongado de este medicamento intravenoso. La incidencia alta de toxicidad al SNC puede haberse favorecido por el uso simultáneo de Mtx-intratecal.

En resumen, aún cuando las complicaciones durante la inducción fueron más frecuentes, con terapia adecuada de apoyo pueden manejarse y son comparables a las reportadas con el protocolo BFM original (7,8) y a las del Children's Cancer Study Group (6). Esto justifica la inducción más agresiva, con la idea de que entre más rápida y más efectiva sea la remisión, mejor será el pronóstico a largo plazo (15,17).

La incidencia de fallecidos en remisión completa durante el mantenimiento es baja (2% vs. 7% en el LLA-79), y semejante a la del protocolo BFM, quienes reportan 4% (7,8).

El obstáculo mayor para la curación sigue siendo la recaída hematológica, el 3% recaída al SNC y el 1% a testículo. El hecho relevante es que a pesar de la terapia intensiva los pacientes de alto riesgo tienen peor pronóstico que los de riesgo intermedio o bueno, lo cual está en contraposición con lo observado por el grupo alemán, quienes reportan evolución semejante entre los diferentes grupos pronósticos.

La experiencia obtenida con este estudio piloto permitió diseñar un nuevo protocolo, que se inició en enero de 1984 (LLA-84); en el nuevo estudio se modificó la dosis de L-asparaginasa, según lo recomendado por Gaynon et al. (6), los pacientes de buen pronóstico reciben menos quimioterapia (7), y se mantiene la profilaxia al SNC con sólo Mtx-Dexa intratecal para los de pronóstico intermedio y bueno, agregando cobaltoterapia a cráneo para los de mal pronóstico.

Se concluye que estos tratamientos pueden utilizarse en países latinoamericanos con resultados similares a los obtenidos en países desarrollados, siempre y cuando se cuente con los servicios de apoyo de un hospital especializado.

RESUMEN

Se reportan los resultados del tratamiento antileucémico en 195 niños con LLA. Noventa y tres por ciento de los pacientes hicieron remisión completa, con 5% de mortalidad durante la inducción.

El 81% de los niños permanecen en remisión completa continuada, siendo la duración de la remisión significativamente menor en los pacientes de mal pronóstico. El sitio más frecuente de recaída fue la médula ósea (11%). Se revisaron las complicaciones durante la inducción, y se concluye que con buena terapia de apoyo es factible realizar el protocolo BFM en países de América Latina, con resultados similares a los reportados por otros investigadores.

Este estudio ha sido realizado bajo el Programa Colaborativo de Investigación en el Tratamiento de Cáncer, un proyecto auspiciado por la Organización Panamericana de la Salud y el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica bajo contrato N° N01-CO-27391.

Se realizó en los siguientes centros por los investigadores que se citan:

1. Hospital de Niños (Buenos Aires): F. Sackmann, J. Peñalver, J. Braier, V. Maro, P. Bustelo.
2. Hospital Nacional de Niños (Costa Rica): E. Jiménez, J.M. Carrillo, M. Navarrete, E. Quesada, C. Odio, F. Lobo, R. Jiménez, L. Mora, I. García.
3. Cuba: E. Svarch, M. Lagarde, B. Vergara, J. Méndez.
4. Instituto de Investigaciones Hematológicas (Buenos Aires): M. Tezanos, G. Garay, J. Dupont, S. Bruno, S. Pavlovsky, C. Scaglione, N. Roizman, N. Fismann.
5. Instituto Municipal de Hematología (Buenos Aires): M. Eppinger-Helft, G. Hidalgo.

BIBLIOGRAFIA

1. Aur, R.J.A., Simone, J.V., Verzosa, M.S. Hustu, H.O., Barker, L.F., Pinkel, D.P., Rivera, G., Dahl, G.V., Wood, A., Stagner, S. & Mason C.: Childhood acute lymphocytic leukemia. Study VIII. *Cancer* 42:2131, 1978.
2. Berry, D.H., Feimbach, D.J., Herson, J., Pullen, H., Sullivan, M.P. & Vielt, T.J.: Comparison of prednisone, vincristine, methotrexate and 6-mercaptopurine vs. 6-mercaptopurine and prednisone maintenance therapy in childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 46:1098, 1980.
3. Bleyer, W.A., Coccia, P.F., Sather, H.N., et al: Reduction in central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen. *J. Clin. Oncol.* 1:317, 1983.
4. Cutler, S.F., & Ederer, F.: Maximun utilization of life table method in analyzing survival. *J. Chron. Dis.* 8:699, 1958.
5. Estey, E., Keating, M.J., Bodey, G.P., Mc Credie, K.B., & Freireich, E.J.: Causes of failure of remission induction in acute myelogenous leukemia. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. (ASCO)* 21:436, 1980.
6. Gaynon, P., Steinherz, P., Reaman, G., Littman, P., Finklestein, J., Sather, H., Blyer, W.A., & Hammond, D.: Induction in children with high risk acute lymphoblastic leukemia: A children's cancer study group. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. (ASCO)* 2:172, 1983.

7. Henze, G., Langermann, H.J. Ritter, J., Schellong, G., & Riehm, H.: Treatment strategy for different risk group in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the BFM study group. *Haemat. Blood Transfusion* 26:87, 1981.
8. Henze, G., Langermann, H.J. Schellong, G., & Riehm, H.: Prognosis of Acute Lymphoblastic leukemia as Related to Initial Findings and Treatment. Proc. 13th International Cancer Congress, Seattle, Was. 1982, pp. 294.
9. Jiménez, E., Carrillo, J.M., Jiménez, R., Lobo, J.F., & Camacho, A.: Tratamiento de niños con leucemia linfocítica aguda en Costa Rica. *Bol. Oficina Sanit. Panam.* 87:525, 1979.
10. Jiménez, E., Sackmann, F., Scaglione, C., Svarch, E., Bustelo, P., Divito, J., Dibar, E., Pavlovsky, J., Rafia, R., Garay, G., & Pavlovsky S.: Results of Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia According to Prognostic Factors. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. (ASCO)* 3:207, 1984.
11. Kaplan, R.S., & Wiernik, P.H.: Neurotoxicity of Antineoplastic Drugs. *Seminars in Oncology*, 9:103, 1982.
12. Lobo, J.F., García, I., Vargas, G., Madrigal, G., Jiménez, E., & Norza, M.: Lisis tumoral aguda. Un problema en Oncología Pediátrica. *Bol. Méd. Hospital Infant. (Méx)* 39: 215, 1982.
13. Sackmann, F., Svarch, E., Eppinger-Helft, M., Braier, J.L., Pavlovsky, S., Guman, L., Vergara, B., Ponzinibbio, C., Failace, R., Garay, G.E. Bugnard, E., Ojeda, F.G., De Bellis, R., Sijvarger, S.R. & Saslavsky, J.: Evaluation of intensification and maintenance programs in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 42:1730, 1978.
14. Sackmann, F., Svarch, E., Pavlovsky, S., Eppinger-Helft, M., Braier, J., Vergara, B., Garay, G., Kvicala, R., Divito, J.M., Failace, R., Dibar, E., & Jiménez, E.: Comparison of Central Nervous System Prophylaxis with Cranial Radiation and Intrathecal Methotrexate vs. Intrathecal Methotrexate alone in Acute lymphoblastic Leukemia. *Blood* 62:241, 1983.
15. Sallan, S.E., Camita, B.M., Cassady, R. J., Nathan, D.G. and Frei, E.: Intermittent combination chemotherapy with adriamycin for childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical results. *Blood* 51:425, 1978.
16. Simone, J.V., Aur, R.J.A., Hustu, H.O., & Versoza, M.: Acute lymphocytic leukemia in children. *Cancer* 36:770, 1975.
17. Simone, J.V.: Factors that influence haematological remission duration in acute lymphocytic leukaemia. *Brit. J. Haematol.* 32:465, 1976.

