But. Soc. Cat. Pediatr., 41, *281, 1981*

RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN RECAÍDA

J. Illa Sala, M. Mateo Morraja, J. Estella Aguado y M. T. Toll Costa *

Introducción

En el tratamiento de la leucemia linfoblástica en el niño la terapéutica de inducción, profilaxis del sistema nervioso central y mantenimiento aparecen ahora bien estandarizados, dando lugar a una alta cifra de remisiones completas y un largo tiempo de supervivencia ([1]). Sin embargo aproximadamente algo menos de la mitad de estos pacientes presentarán recaídas hematológicas ([2] [3]). Con relativa facilidad se podrá conseguir una segunda remisión, pero en la mayor parte de los casos éstas son de poca duración. Por lo que encontrar un método para mantener esta segunda remisión es de suma importancia para mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

Pacientes y métodos

Nueve niños afectos de leucemia linfoblástica aguda, desde enero de 1978 hasta enero de 1981 habían presentado recaída en médula ósea.

Todos estos pacientes antes de la recaída habían recibido tratamiento con dos o más citostáticos, todos habían sido tratados con methotrexate intrarraquídeo y radioterapia craneal y seguía terapia de mantenimiento con methotrexate i.m. inyección semanal y mercaptopurina oral diaria.

Edad media 4 años y 9 meses
Varones/Hembras 7:2
Alto riesgo 3
Tratamiento en el período de inducción:
V.P.D.A. 3
V.P. 6
Duración de la 1.ª remisión: 10 meses (4-24)

(*) *Hospital San Juan de Dios. Barcelona*

Se practicó el siguiente tratamiento:

Inducción: Vincristina 1,5 mg. e.v. 1 iny. semanal, 6 dosis. Prednisona 40 mg/m² oral diariamente 6 semanas. Daunoblastina 40 mg/m² iny. semanal los días siguientes de la 4.ª y 5.ª dosis de vincristina.

Consolidación: L-Asparaginasa 10.000 U./m² e.v. diariamente 20 dosis.

Mantenimiento: Un mes methotrexate i.m. 20 mg/m² iny. semanal.

Mercaptopurina 60 mg/m² oral diaria. Al mes se inician tandas de C.H.O.P.:

Ciclofosfamida 750 mg/m² e.v. día 1

Adriamicina 50 mg/m² e.v. día 1

Vincristina 1,5 mg/m² e.v. día 1

Prednisona 100 mg/m² oral días 1 al 5.

Una tanda cada tres semanas, un total de tres tandas y a continuación se administra methotrexate y mercaptopurian un mes. En este período a partir de enero de 1980 se practica profilaxis de la meningosis con Ara-C intrarraquídeo (5 iny. 30 mg/M) y nuevamente dos tandas más de C.H.O.P. Después del último ciclo se inicia tratamiento de mantenimiento con methotrexate y mercaptopurina hasta nueva recaída o suspender el tratamiento a los 30 meses de conseguida la remisión. Antes de la administración de las daunoblastina y de la adriamicina se practican pruebas hepáticas y E.C.G.

Resultados

La media de la segunda remisión para los nueve niños era de 14 meses, cinco persisten en remisión, tres de ellos más de 20 meses (36, 24 y 23) hallándose 1 de ellos fuera de tratamiento. 4 niños presentaron una segunda recaída y 2 fallecieron a los 10 y 12 meses de la primera recaída.

Los resultados quedan recogidos en la tabla I.

Pacientes	*Edad*	*Sexo*	*Clasific. F.A.B.*	*en M.O. Blastos*	*en meses 2.ª recaída*	*en meses Superviv.*
1) C.D.M.	3^7	H	L_1	60 %	6 S.N.C.	10
2) J.F.O.	3^2	V	L_2	70 %	—	36+
3) X.M.T.	3^3	V	L_1	50 %	—	25+
4) J.A.B.	4^3	V	L_1	24 %	—	24+
5) D.N.P.	9^4	V	L_2	90 %	3 M.O.	12
6) A.G.C.	6^5	H	L_2	90 %	6 M.O.	12+
7) V.F.C.	3^5	V	L_1	18 %	—	17+
8) X.C.R.	5^2	V	L_1	50 %	9 M.O.	16+
9) J.R.V.	5^8	V	L_1	60 %	—	5+

TABLA I

Hay que señalar que el paciente número 4 sólo estuvo sometido a tratamiento durante 5 meses por negarse a seguir la familia la medicación, persistiendo en remisión completa después de 19 meses sin medicación.

Toxicidad: ([4] [5] [6]) Debido a la daunoblastina y adriamicina sólo hay que reseñar en un caso (n.º 8) trastornos en el E.C.G. Aplanamiento de la onda T y disminución del voltaje. Estos síntomas aparecieron solo después de la administración de nuevas dosis de daunoblastina en una segunda recaída.

La L-Asparaginasa produjo en una ocasión después de la 13.ª inyección, una reacción anafiláctica de moderada intensidad, que obligó a suspender el tratamiento con este preparado (caso n.º 5). También se observó aumento transitorio de la cifra de transaminasas y descenso marcado de la cifra de fibrinógeno, llegando en dos casos a valores prácticamente nulos, sin que se produjeses hemorragias ni se suspendiese la medicación. No se observaron síntomas de neurotoxicidad. En la fase de mantenimiento también se notaron elevaciones en la cifra de transaminasas.

Discusión

La utilidad de la combinación de vincristina, prednisona y L-Asparaginasa está bien demostrada ([7]). Está también establecido que una segunda remisión puede obtenerse con facilidad ([8]) con diversas combinaciones de citostáticos, habiéndose usado distintas asociaciones en los pacientes refractarios a la reinducción con los agentes habituales, detacando las combinaciones de L-Asparaginasa y arabinosido de citosina ([9]). Arabinosido de citosina y 6-tioguanina ([10]) y arabinosido de citosina con V.M.-26 ([11]) y la de Methotrexate con L-Asparaginasa ([12]). Sin embargo con la mayoría de tratamientos se confirman unos pobres resultados en el mantenimiento de la remisión cuando se ha producido la recaída, es más la respuesta parece ser independiente del número de agentes usados para obtener la segunda remisión.

En la tabla II podemos comparar la media de la duración de las remisiones, con diferentes terapias, en niños afectos de L.L.A. después de una o más recaídas. Todos los enfermos se hallaban en tratamiento quimioterápico en el momento de la recaída ([13]).

Rivera ([14]) señala que la recaída en S.N.C. es una frecuente causa de fracaso en estos niños y que el tratamiento intrarraquídeo puede evitar dicha recaída. Así en nuestros casos, la afectación del S.N.C. fue la causa de la recaída en uno de ellos (n.º 1). A partir de entonces procedemos sistemáticamente a la prevención de la afectación meníngea con tratamiento intrarraquídeo.

El número de casos aportados es muy pequeño para poder sacar con-

TABLE 2: *Subsequent Maintenance Durations in Previously Relapsed Childhood ALL*

Investigator	*Number of children*	*Reinduction agents*	*Maintenance agents*	*Median remission duration (weeks)*
Traggis *et al.*	14	ARA-C	ARA-C	8
Phert *et al.*	11	V + P	L-ASP ± ARA-C	20
Leventhal *et al.*	7	L-ASP ± DACT	MTX + allogenic leukemic cells	21
	9	ARA-C + 6-TG	BCG + allogenic leukemic cells	13
Bryan *et al.*	9	V + P + L-ASP	ARA-C + 6-TG	4
Humphrey *et al.*	31	V + P	MTX	21
	32	V + P	MTX + DAU	23
Albo *et al.*	150	V + P + ADR ± L-ASP + ARA-C	CTX	15.5
Sitarz *et al.*	17		CTX	19
	23		DBD	9
Rivera *et al.*	4		MTX + 6-MP	7
Lane *et al.*	34		6 MP	9
	17		CTX	25
Kung *et al.*	28	V + P ± L-ASP — CTX	RCNU + ARA-C + P	6
	17		CTX + ARA-C + P	9
	43		V + P + CTX	17
Rivera *et al.*	48	V + P	V + P + CTX — CCNU	14
Lobel *et al.*	18	L-ASP ± MTX	ARA-C + MTX	8.5
Present study	6	Multiple combinations	L-ASP + MTX	31
	16		V + P + MTX + DAU + 6-MP	24
			V + P + MTX + DAU + 6-MP + IT Therapy	45.5

ALL = Acute lymphocyt leukemia; ADR = adriamycin; ARA-C = cytosine arabinoside; BCG = Bacillus Calmette Guerin; CCNU = lemusine; CTX = cyclophosphamide; DACT = actinomycin D; DAU = daunomycin; DBD = dibromodulcitol; L-ASP = L-asparaginase; MTX = methotrexate; P = prednisone; 6 MP = mercaptopurine; V = vincristine; IT = intrathecal.

clusiones, pero demuestra la importancia de tratar de forma enérgica la L.L.A. en fase de recaída, la posibilidad de conseguir remisiones prolongadas y la necesidad de formar grupos de estudio para conseguir resultados que tengan valor estadístico.

Resumen

Nueve niños afectos de leucemia linfoblástica aguda, los cuales habían presentado recaída en médula ósea, durante la continuación del tratamiento quimioterápico, eran tratados con vincristina, prednisona y daunoblastina. A continuación se administraba L-Asparaginasa 10.000 unidades por metro cuadrado de superficie corporal, hasta un total de 20 dosis. En todos los pacientes se consiguió la remisión completa. Como continuación de la terapéutica se administraban ciclos de C.H.O.P. seguido de tratamiento de mantenimiento con methotrexate y mercaptopurina. La media de la duración de la remisión era de 14 meses, cinco niños siguen aún en remisión completa, con una media de 25 meses.

Bibliografía

1. Frei, E. III, Sallan, E.E.: «Acute Lymphoblastic Leukemia: Treatment». *Cancer,* 42: 828-839, 1978 (suppl).

2. Aur, R.J.A., Simone, J.V., Hustu, H.O., Verzosa, M.S. and Pinkel, D.: «Cessacion of Therapy in Childhood Acute Lymphocytic Leukemia». *N. Engl. J. Med.* 291: 1230-1234, 1974.

3. Simone, J., Aur, R.J., Hustu, H. O. and Pinkel, D.: «Total Therapy» Studies of Acute Lymphocytic Leukemia in Children. Current Results and Prospects for Cure. *Cancer* 30: 1488-1492, 1972.

4. Land, V.J., Sutow, W. W., Fernbach, D.J. et al. «Toxicity of L-Asparaginase in Children with Advanced Leukemia». *Cancer* 30 339-347, 1972.

5. Haskell, C.M., Canellos, G.P., Leventhal, B.G.: L-Asparaginase Therapeutic and Toxic Effects in Patients With Neoplasic Disease. *N. Eng. J. Med.* 281: 1028-1034, 1969.

6. Hersh, E. M., Wong, V. G., Henderson, E.S., et al.: Hepatotoxic Effects of Methotrexate». *Cancer* 19:600-606, 1966.

7. Ortega, J.A., Nesbit, M.E., Donaldson, M.H. et al.: L-Asparaginase, Vincristina and Prednisone for Induction of First Remission in Acute Lymphocytic Leukemia. *Cancer Res.* 37 % 535-540, 1977.

8. Rivera, G., Murphy, S.B., Aur, R.J., Verzosa, M.S.: Recurrent Childhood Lymphocytic Leukemia. Clinical and Cytokinetic Studies and Cytosine Arabinoside and Methotrexate for Maintenance of Second Hematologic Remission. *Cancer* 42: 2521-2528, 1978.

9. Smithson, W.A., Gilachris, G.S., Burger, E.O.: L-Asparaginase Used With Cytosine Arabinoside in Treatment of Childhood Acute Lymphocytic Leukemia Refractory to Vincristine and Prednisone. *Med. Pediatr. Oncol.* 6:163, 1979.

10. Bryan, J.H., Henderson, E.S., Leventhay, B.G.: Cytosine Arabinoside and 6-Thioguanine in Refractory Acute Lymphocytic Leukemia». *Cancer* 33: 539, 1974.

11. Rivera, G., Aur, R.J., Dahl, G. V. et al.: Combined V.M.-26 and Cytosine Arabinoside in Treatment for Refractory Childhood Lymphocytic Leukemia. *Cancer* 45: 1284-1288, 1980.

12. Harris, R.E., McCallister, J.A., Provisor, D.S. et al.: Methotrexate L-Asparaginase Combination Chemotherapy for Patients with Acute Leukemia in Relapse, A Study of 36 Children. *Cancer* 46: 2004-2008.

13. Kimball, J.C., Herson, J. Sullivan, M.P.: Favorable Response to Maintenance Therapy of Second or Subsequent Remissions in Childhood Acute Lymphocytic Leukemia. *Cancer* 46: 1093-1097.

14. Rivera, G. Aur, R.J., Pratt, C. et al.: Central Nervous System (C.N.S.) Relapse During Second Marrow Remission of Acute Lymphocytic Leukemia (A.L.L.) (Abstr.) *Proc. Am Ass. Cancer Res.* 18% 91, 1977.