

Resultados Preliminares con el Protocolo Solca 95 para el Tratamiento de la Leucemia Linfóide Aguda

Dr. Guillermo Paulson
Dr. Luis Espín
Dr. Enrique Bonilla
Dr. José Encalada
Dr. Luis Nevarez
Dr. Santiago Contreras
Dra. Katy Posligua

Servicio de Oncopediatria ION, Solca Guayaquil

Abstracto

Presentamos los resultados preliminares del tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda durante 33 meses con el esquema terapéutico Solca 95. Se clasificó la leucemia en bajo riesgo (A), riesgo intermedio (B), y alto riesgo (C), de acuerdo a factores clínicos como, la edad, el número de leucocitos y la presencia de visceromegalias o masa tumoral en el momento del diagnóstico.

De los 57 pacientes, 31 (54%) eran del sexo femenino y 26 (45%) eran masculinos. La edad promedio fue de 6 años 8 meses; en el grupo A hubo 10 (17%) pacientes, en el grupo B 21 (36%), y en el grupo C 26 (45%). Abandonaron 10 (17%) pacientes, y 8 (14%) presentaron recaídas.

De los 57 pacientes, 56 (98%) tuvieron cortico-sensibilidad y quimio-sensibilidad, con remisión completa al final de la inducción. De los 39 pacientes que están en remisión completa, 7 (12%) niños han concluido su terapia de mantenimiento. Están aun en tratamiento 32 (56%) niños, de los cuales 20 (35%) reciben quimioterapia de mantenimiento y 12 pacientes (21%) están en intensificación.

Palabras claves: Leucemia

Correspondencia y Separatas
Dr. Guillermo Paulson
Servicio de Oncopediatria, ION Solca
Avda. Pedro J. Menendez Gilbert
Ciudadela La Atarazana
P.O.Box: 5255 o 3623
Guayaquil - Ecuador
Telf.:288088 Fax: (5934) 278-151

© Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

Abstract

The preliminary results of 33 months of treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) using the Solca 95 protocol are presented. ALL was classified in low risk (A), Intermedium risk (B) high risk (C). We considered clinical factors such as age, leucocytes numbers, and visceral enlargement at the time of diagnosis. From 57 patients, 31 (54%) were female, 26 (45%) were male. The average age was 6 years 8 months, 10 (17%) were in group A, 21 (36%) were in group B, and 26 (45%) were in group C. 13 (22%) abandoned treatment, 8 (14%) died and 8 (14%) relapse. From 57 patients, 56 had a complete remission at the end of the induction. Actually 7(12%) had concluded maintenance fase. 32 (56%) are disease free, keep on treatment, 20 (35%) are in maintenance and 12 (21%) are in intensification.

Key Words: Leukemia

Introducción

La Leucemia Linfóide Aguda (L.L.A) se caracteriza por una proliferación maligna de células precursoras linfoides. Los linfocitos malignos reemplazan al tejido hematopoyético normal en la médula ósea y se infiltran en ganglios linfáticos, bazo, hígado y otros órganos, las células predominantes en médula ósea y sangre periférica se puede identificar como linfoblastos.

Desde 1976 se aplica la clasificación morfológica del grupo Franco Americano Británico (F.A.B) que identifican 3 tipos L1, L2, y L3 (Linfoblastos pequeños poco dismórficos, linfoblastos pleomorfos y linfoblastos de tipo Burkitt). En niños, el 85% de los casos de L.L.A. corresponde al tipo L1, del 12 al 14%, al tipo L2 y del 2 al 3% al tipo L3.

Con la clasificación por fenotipos inmunológicos tiene especial relevancia en las L.L.A y actualmente, el



estudio de los marcadores celulares se considera un requisito indispensable para el diagnóstico de la enfermedad. Entre el 80% y el 85% de las LLA en el niño son de estirpe celular B y se identifican por la positividad de reacción con los anticuerpos monoclonales CD19 y la expresión del antígeno de histocompatibilidad DR1, existe también un grupo que expresa no sólo los antígenos linfoides sino también los mieloides.

Las técnicas de biología molecular tienen una alta sensibilidad para el diagnóstico diferencial de las diferentes variedades y sobre todo después de la incorporación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de enfermedad mínima residual cuando aparentemente el paciente está en remisión.

Los estudios citogenéticos han permitido reconocer asociaciones entre algunas anomalías cromosómicas y determinados tipos citomorfológicos. Con las Técnicas modernas de bandeo se ha llegado a identificar anomalías estructurales en un 50% de los casos.

Los protocolos de tratamiento de LLA comprenden usualmente cuatro componentes: inducción, consolidación, intensificación tratamiento sobre SNC y quimioterapia de mantenimiento. El éxito del tratamiento depende de realizar un diagnóstico exacto. Emplear la combinación de citostáticos más efectiva, prevenir la infiltración leucémica del SNC por los métodos más eficaces y menos tóxicos.

Con los actuales tratamientos entre el 95 y el 98% de los pacientes alcanzan con el tratamiento inicial la remisión completa (RC). Entre el 60 y 70% se mantienen durante más de 5 años y de estos aproximadamente el 95% se cura definitivamente de la enfermedad leucémica. A pesar de los éxitos obtenidos con la quimioterapia existe un número importante de niños que no curan. Dada la heterogeneidad de la enfermedad existe una serie de factores de riesgo o factores pronósticos. La leucocitosis es el factor adverso más importante, cifras por encima de 50.000, también la edad (<1 año, > 10 años), la gran visceromegalia y la infiltración del SNC. También la evolución depende del fenotipo inmunológico y de las alteraciones cromosómicas presente en el diagnóstico.

El objetivo de este trabajo es el exponer los resultados obtenidos desde la fecha de inicio de SOLCA 95, que fue Noviembre de 1995, hasta mayo 98 de 57 niños con diagnóstico de LLA.

Pacientes y Métodos

En el período comprendido entre noviembre de 1995 y mayo de 1998 se diagnosticaron 58 niños de 0 a

15 años de edad; 32 (55%) eran del sexo femenino y 26 (46%) del sexo masculino. El diagnóstico de LLA se basó esencialmente en el estudio morfológico de los frotis del aspirado de médula ósea coloreado con MyGrunwald Gimsa (MGG).

La clasificación morfológica FAB se realiza en todos los pacientes. Los pacientes FAB L1 fueron 55 (95%), FAB L2 fueron 2 (3.5%) y FAB L3 (1.5%) fue 1 paciente, el que fue excluido del tratamiento SOLCA 95 y tratado con el protocolo LMB 89.

El tratamiento se realizó con el protocolo Solca 95 en 57 pacientes. Los criterios de inclusión fueron: edad de 0 a 15 años, LLA en primera fase perceptible, citología FAB L1 y L2 y ausencia de terapia previa. Los criterios de exclusión fueron LLA ya tratadas, los de citología FAB L3 y los mayores de 15 años.

Se los clasificó en 3 grupos: riesgo bajo (grupo A), riesgo intermedio (grupo B), y de alto riesgo (grupo C). Para el Grupo A se utilizó criterios de inclusión muy estricto: edad 12 meses a 84 meses; número de leucocitos menos de 10.000 y sin visceromegalias. Para el grupo C se incluyó pacientes con más de 50.000 leucocitos, hepatoesplenomegalia que pase una línea horizontal a nivel del ombligo independiente de la edad, masa ganglionar medible de más de 5cm, y el grupo B el resto de los pacientes que no entraron en los criterios anteriores, y que representaban la mayoría de los pacientes.

Los principios del tratamiento fueron: inducción con dexametasona (DEXA) por los 8 primeros días con control de hemograma del día 8 para verificar la presencia o no de blastos circulantes (Cortico-sensibilidad), vincristina (VCR), L-Asparaginasa (L-ASPAR), daunorubicina (DNR) (excepto en el grupo A que no se les administró DNR), Intratecales (IT) triples con metotrexate (MTX), citarabina (ARA_C) e hidrocortisona (HC). Se evaluó la quimio-sensibilidad sobre el mielograma del día 21, aunque a los 20 meses se realizó una modificación del protocolo realizándose el mielograma el día 15.

Consolidación de 12 semanas con: VCR, purinetol (6-MP) prednisona (PRED); metotrexate (MTX) alta dosis (1500mg/m²/d para grupo A, y 3000mg/m²/d grupo B) excepto grupo C e intratecales triples.

Intensificación con VCR, DEXA, L-ASPAR, doxorubicina (ADRIA) e intratecales triples. En el grupo C se agregó 2 ciclos más de intensificación más una interfase en el que se administró radioterapia profiláctica del Sistema Nervioso Central en los niños mayores de 4 años (18 Gy hasta C2). El grupo C no recibió IT después de la radioterapia.

Mantenimiento clásico con VCR, MTX, 6-MP y PRED, mas I.T. triples, de 20 meses para las niñas y 32 meses para los niños de los grupos A y B; para el grupo C de 18 meses.

Resultados

De los 57 pacientes niños que iniciaron el tratamiento con el protocolo Solca 95, 31(54%) fueron mujeres y 26 (45%) hombres. La edad promedio fue de 6 años 8 meses. De acuerdo a la clasificación morfológica FAB hubieron 55 pacientes (96%) L1 y 2 pacientes (3.5%) L2. Según los grupos de riesgo clínico de acuerdo a la clasificación del protocolo, les correspondió al grupo A 10 pacientes (17%), al grupo B 21 (36%) y al grupo C 26 (45%) de los niños.

En el hemograma inicial 55 pacientes (96%) presentaron blastos en sangre periférica y 2 pacientes (3.5%) no tuvieron blastos. La evaluación de la cortico-sensibilidad del día 8 de la inducción mostró que el 100% de los pacientes no tuvieron hemograma con blastos en sangre periférica. La evaluación de la quimio-sensibilidad del día 21 de la inducción mostró que (98%) estuvieron en remisión completa y 1 (1.8%) tuvo remisión parcial. Al término de la inducción, se realizó un mielograma en el día 35, que mostró 56 pacientes (98%) que estuvieron en remisión completa en médula ósea. Un paciente no entro en remisión. No se reporto blastos en LCR al momento del diagnostico en ninguno.

Hubo 10 pacientes que abandonaron el tratamiento luego de haberse obtenido la remisión, (entre el 2 y el 4 mes) 2 regresaron para continuar la terapia, uno en recaída que falleció y el otro en RC que continua la terapia. Hubieron 8 pacientes que recayeron de su LLA, de los que 5 (8%) eran del grupo A, 2 (3.5%) del grupo C y 1 (1.8%) era del grupo B. Fallecieron 8 (14%) pacientes de los cuales 2 fueron por procesos infecciosos (uno en intensificación del grupo C y el otro que abandonó y recayó) y 7 por progresión de la enfermedad. De estos 8 niños fallecidos 3 (8%) eran del grupo A, 2 (3.5%) el grupo C, 3 (1.8%) al grupo B.

De los 39 pacientes que continuaron en el tratamiento 7 (12%) niños están libres de enfermedad después de concluido su tratamiento. Al momento continúan 32 (56%) con su tratamiento en remisión completa, 20 (35%) de los cuales están en quimioterapia de mantenimiento, 6 (10.5%) en intensificación, 4 (7%) en interfase y 2 (3.5%) en consolidación.

Discusión

Los resultados que previamente habíamos obtenido en el manejo de las LLA antes del protocolo SOLCA 95 eran realmente poco alentadores. Cuando decidimos hacer un protocolo de tratamiento nuevo que incluía factores de riesgo, lo hacíamos sabiendo que no tendríamos apoyo suficiente desde el punto de vista de laboratorio, por lo que lo único que nos quedaba era hacer una clasificación clínica, de acuerdo a parámetros totalmente conocidos como factores de mal pronostico como son la edad, sexo, el numero de leucocitos, la gran hepato-esplomegalia, etc. Por lo que estratificamos en grupo A para aquellos pacientes con mínima enfermedad, grupo C aquellos pacientes con enfermedad avanzada y el grupo B aquellos pacientes que no entraban en los otros 2 grupos.

Se consideró la información que teníamos acerca de los diferentes protocolos, buscando uno que se adaptara a nuestras necesidades, es decir, utilizar la experiencia que teníamos previamente con el uso del BFM y que además fuera un protocolo que nos resolviera uno de los mayores problemas que teníamos que eran las recaídas meningeas tardías, por lo que tomamos como referencia el protocolo francés FRALLE, que por parecerse al BFM le hicimos algunas modificaciones, como el dar inicialmente a todos los grupos dexametasona en los primeros 8 días, la daunorubicina a dosis limitadas, MTX a dosis intermedias, aumentar el numero de intratecales, no usar la radioterapia en los grupos de riesgo estándar y dejamos de lado las randomizaciones que estaban previstas en el protocolo original.

A diferencia de otros reportes la predominancia del sexo femenino y la edad promedio fue un poco más alta. La clasificación morfológica FAB fue predominantemente L1 con 95% de los pacientes, lo que probablemente signifique que tengamos que mejorar nuestra morfología, porque son valores más altos a lo esperado (85%), la implementación de la citometría de flujo hará que tengamos diagnósticos más precisos, aunque cabe la posibilidad de que nuestros datos sean reales.

Es importante notar la excelente respuesta a la dexametasona con un 100% de desaparición de los blastos circulantes al día 8 y de la también muy buena respuesta a la quimioterapia en la evaluación del mielograma del día 21 (98%), aunque desde Octubre de 1997 estamos evaluando las respuestas al día 15 con iguales buenos resultados. Al finalizar la inducción el 98% de los pacientes estaban en remisión completa.

Una observación importante en estos resultados iniciales es que no fue reportada ninguna infiltración meningeal, aunque esperábamos alrededor del 12%, por



otro lado es importante señalar que en el tiempo de seguimiento de estos pacientes hemos tenido solo 2 casos de recaída meníngea.

Otro punto en el que debemos mejorar nuestros resultados es en la cantidad de abandonos (17%), que no es tan alto como en nuestros resultados previos, pero que sin embargo, pueden y deben de ser mejorados, aunque desde Enero 1997 no hemos registrado ningún abandono.

Hubo 8 recaídas de la LLA, 5 de las cuales eran del grupo A considerado de menor riesgo, lo que nos obligó a suspender en Octubre de 1997, la terapia prevista para este grupo y aplicarla igual que el grupo B en el que se les agregaba daunorubicina en la inducción. De las 8 recaídas 7 han fallecido por problemas inherentes a su enfermedad. Hubo además 2 fallecimientos por procesos infecciosos durante las intensificaciones, uno en un paciente en primera fase perceptible y el otro en recaída, lo que nos mostro un bajo porcentaje de complicaciones secundaria a la quimioterapia y/o un mejor manejo de las mismas.

Otro punto importante es en el porcentaje de pacientes esperados por grupos y el que finalmente recibimos, en el grupo A esperábamos 15% y recibimos el 17%, en el grupo B esperábamos el 55% de los pacientes y recibimos el 36%, y finalmente en el grupo C el 30% y recibimos el 45% de los pacientes.

Por tratarse de resultados preliminares de un protocolo que todavía esta en curso, no podemos sacar conclusiones definitivas, pero la impresión que tenemos es que, aun tomando en cuenta los abandonos que ocurrieron luego de haberse obtenida la remisión completa, la proyección de la sobrevida es buena y esta por encima del 65%.

Bibliografía

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT. The morphologic classification of acute lymphoblastic leukemia; concordance among observers and clinical correlation. *Brit J Haematol* 1981; 47 :553-61
2. Foon KA, Todd RF III. Immunological classification of acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 68 : 1-31
3. Ludwig WD, Raghavachar A, Thiel E. Immunophenotypic classification of acute lymphoblastic leukemia. *Balliere Clin Haematol* 1994 ; 7: 235-61
4. Van der Berg H. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Cancer J* 1995; 8: 114-8
5. Campana D, Pui CH. Detection of minimal residual disease in acute leukemia: methodologic advances and clinical significance. *Blood* 1995; 85: 416-34.
6. Uderzo C, Valsecchi MG, Bacigalupo A, Meloni G, Messina C, Polchi P et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone.
7. Sackman-Muriel F, Svach E, Pavlovsky S, Epinger-Helft M, Cohen R, Dibar E et al. Comparison of central nervous system prophylaxis with cranial irradiation and intrathecal methotrexate versus intrathecal methotrexate alone in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1983 : 241-50
8. Pui CH, Crist WM. High risk acute lymphoblastic leukemia in children: prognostic factors and management. *Blood Rev* 1987; 1:25-33
9. Fundamentos de Hematología : Guillermo J. Ruiz Arguelles 1994
10. American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology second Edition 1995
11. Hematología Clínica J. Sons sabrafen Tercera Edición 1994
12. Principles And Practice of Pediatric Oncology Third Edition 1997
13. Leukemias : I. Henderson Edwards. II. Lister T.A. III. William Dameshek and Frederick Gunz 1936

FUME Y VIVIRA POCO

El cigarrillo contiene sustancias químicas nocivas para la salud de quien lo consume y de quienes lo rodean. Algunas de ellas son: **ACETONA**, capaz de disolver pintura de uñas y pegamentos; **AMONÍACO**, como el de limpiar baños; **ARSENICO**, que es veneno; **BENCENO**, que es un disolvente químico; **BUTANO**, como el de los fósforos; **CIANURO**, que es otro veneno; **POLONIO**, que es un componente de desperdicio ácido nuclear; **CADMIUM** que es usado en pilas recargables; **MONOXIDO DE CARBONO** como el de los autos; **ÁCIDO CLORHIDRICO** usado en cámaras de gas para ejecuciones...**NO FUME!**