Factores que Modifican el Pronóstico de la Leucemia Linfoblástica del Niño(*).

Dr. Lautaro Vargas P.¹⁻²⁻³, Dra. Marcela Barriá C.¹⁻⁴, Dra. Teresa Young A.¹,
Dra. Sylvia Pino R.¹, Dr. Hugo García U.¹⁻²⁻³

Factors Influencing Prognosis in Childhood's Lymphoblastic Leukemia

77 cases of acute lymphoblastic leukemia, studied in the Pediatric Service of the Hospital San Juan de Dios in Santiago de Chile, are analyzed. They are grouped in two series: 1962-1971 (39 cases) and 1972-1979 (38 cases). Statistically significant differences were detected concerning survival time and duration of remission, being both better in the 1972-79 group. These differences could be explained for the use of a different protocol adapted from O1LA69 and O1LA72 protocols of Saint Louis of Paris. The five years survival of the 1972-79 group is 36,5% comparable to others presented in Chilean literature but not with foreign literature. No satisfactory explanations were found for this difference, although it could be attributed to ethnic characteristics and failure to fulfill treatment regulations. Under this assumption we are promoting more supervised and aggressive treatments for our patients. Influence of initial blastemia higher than $50 \times 10^9/l$ on prognosis was analyzed. No patient with this initial blastemia survived beyond 3 and half years. Conversely, 50% of the children with lower figures were alive three and half years later and 38% were alive six years later. The importance of other bad prognostic factors was also evident: 8 of 13 children without bad prognostic signs were alive after 6 years while the total population showed a survival rate of only 25%.

La leucemia aguda linfoblástica es la leucemia más frecuente en el niño¹⁻²⁻³.

Desde que se comenzó a realizar quimioterapia en la Leucemia Aguda (LA)⁴ se comprobó una mejor respuesta en la LA linfoblástica (LAL). El desarrollo de la quimioterapia ha sido el factor determinante en el pronóstico cada vez más favorable de la LAL desde 1948, fecha de los primeros ensayos terapéuticos.

Este progreso se hace espectacular a fines de la década del sesenta a tal punto que muchos grupos de trabajo comenzaron a hablar de posibilidad de curación en la LAL⁵.

Desde 1970 la mejoría del pronóstico se ha hecho más lenta lo que ha preocupado a los diferentes autores y grupos cooperativos y los ha motivado a realizar nuevos ensayos terapéuticos así como a buscar los factores que expliquen la mala respuesta de algunos enfermos a los tratamientos.

Esta heterogeneidad en cuanto a la evolución de la LAL había sido observada también desde el punto de vista citológico⁶⁻⁷ y clínico.

En los últimos años se ha logrado demostrar que existen distintos tipos de LAL a través del estudio de receptores de membrana. Actualmente se distinguen 3 tipos: LAL a linfoblastos T, LAL a linfoblastos B y LAL a linfoblastos "nulos", ni T ni B⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰. Cada uno de estos tipos tiene distinta respuesta a los tratamientos.

En la última década se ha demostrado que una serie de hechos clínicos y hematológicos tienen influencia negativa en el pronóstico de la LAL. Son los llamados factores de mal pronóstico cuya presencia determina que frente a iguales esquemas terapéuticos los resultados obtenidos sean

¹ Servicio y Departamento Pediatría Hospital San Juan de Dios.

² Unidad de Hematología Infantil Hospital San Juan de Dios.

³ Grupo Oncológico Pediátrico Chileno.

⁴ Departamento de Salud Pública Facultad de Medicina.

(*) Presentado en Sociedad Chilena de Cancerología 2.09.81.

peores tanto en duración de la remisión completa como en sobrevida.

La Unidad de Hematología del Hospital San Juan de Dios desde 1978 forma parte del Grupo Oncológico Pediátrico de Chile (GOPECH). El GOPECH selecciona los pacientes de LAL según una lista de factores de mal pronóstico cada uno de los cuales tiene asignado un coeficiente determinado (Ver Tabla 1)¹¹.

Tabla 1.
Tabla de Selección de pacientes con L.A.L.

Factores de selección	COEFICIENTES			
	0	1	2	3
Edad 10 años y más		1		
Esplenomegalia que sobrepasa línea umbilical			2	
Masa mediastinal				3
Adenopatías mayores de 3 x 3 cms.				3
Compromiso inicial del S.N.C.				3
Compromiso inicial testicular				3
Blastemia 10.000	0			
Blastemia 10.000 a 29.999		1		
Blastemia 30.000 a 49.999				3
Blastemia 50.000 y más				3

(modificado de GOPECH)

Los enfermos que tienen un puntaje igual o superior a 3 se consideran de mal pronóstico. Se les somete por lo tanto a un protocolo de tratamiento más agresivo.

Hemos creído de interés revisar nuestra serie de enfermos de LAL con el propósito de comparar la sobrevida antes y después de 1972. Desde esta fecha comenzamos a utilizar un protocolo homogéneo que contemplaba poliquimioterapia sistémica y radioterapia profiláctica del SNC.¹²⁻¹³

Antes de 1972 los esquemas eran variables ya que en la inducción se utilizaba prednisona más purinetol y/o vincristina. Una vez obtenida la remisión se continuaba con purinetol hasta la primera recaída. Si se lograba una nueva remisión se cambiaba el purinetol por metotrexato como tratamiento de mantención.

El segundo propósito de este análisis ha sido examinar la influencia de los factores de mal pronóstico en la sobrevida y en la duración de la remisión.

Se analiza con particular atención la influencia de blastemias iniciales iguales a superiores a $50 \times 10^9/l$. ($50.000 \times mm^3$).

Finalmente nuestro último objetivo ha sido conformar con nuestra casuística una serie histó-

rica referencial para ser comparada con los nuevos protocolos de GOPECH.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron retrospectivamente las fichas clínicas de 77 niños con LAL diagnosticados y tratados en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital San Juan de Dios entre los años 1963 y 1979.

Se dividió la casuística en 2 grupos: el primero integrado por 39 niños estudiados entre 1963 y 1971. Este grupo no recibió profilaxis del SNC salvo 2 casos. La inducción de la remisión consistió en el uso combinado de prednisona y purinetol. Desde 1966 se usó vincristina en algunos casos. La mantención se realizaba en forma secuencial con methotrexato y/o purinetol.

El segundo grupo está constituido por 38 niños con LAL diagnosticados y tratados entre 1972 y 1979. Todos recibieron prednisona $40 \text{ mg} \times m^2$ vía oral y vincristina endovenosa $1,5 \text{ mg} \times m^2$ como tratamiento de inducción de la remisión. Una vez obtenida la remisión se realizó cobaltoterapia del encéfalo (2.400 rads). Se aplicaron 5 inyecciones de Methotrexato intratecal $12,5 \text{ mg} \times m^2$.

Como tratamiento de mantención se utilizó la combinación de 6 mercaptopurina $90 \text{ mg} \times m^2$ diario por vía oral y methotrexato $30 \text{ mg} \times m^2$ por vía oral una vez por semana.

Cada 3 meses se usaron reinducciones con prednisona $40 \text{ mg} \times m^2$ vía oral durante 2 semanas y 2 inyecciones endovenosas de vincristina $1,5 \text{ mg} \times m^2$ una vez por semana.

Este esquema es una modificación y adaptación de los protocolos 60 y 72 elaborados en la Unité de Chimiothérapie del Hospital Saint Louis de París¹².

En el segundo grupo se separaron los pacientes en dos subgrupos de acuerdo a la presencia de blastemia inicial mayor o menor de $50 \times 10^9/l$. Se estudió además la sobrevida del grupo de enfermos que no presentaba ningún signo de mal pronóstico según criterio GOPECH.

Hay que hacer notar que no se tomaron en cuenta los factores de mal pronóstico derivados de la clasificación morfológica FAB¹¹. Tampoco se consideró en este estudio la presencia de linfoblastos T y/o B de acuerdo a estudio de receptores de membrana ya que en la época de la revisión no estaban implementadas las técnicas correspondientes.

Se aplicó el método de las tablas de vida para analizar la sobrevida y duración de la remisión.¹⁵ Cerrándose el estudio en julio de 1981.

RESULTADOS

En la Fig. 1 se observa la supervivencia de las 2 series estudiadas 1963-1971 y 1972-1979. Existe una notable diferencia en la supervivencia de ambos grupos. Mientras que en los niños diagnosticados antes de 1971 la mediana de supervivencia es de 1 año 2 meses en el otro grupo es de 2 años 2 meses. La diferencia entre los 2 grupos es estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) en todos los cortes anuales hasta los 6 años de evolución. Aplicando un nivel de significación de 0.01 la diferencia sigue siendo significativa al año, 3 y 5 años. Es necesario tener en cuenta que 2 niños del primer grupo recibieron profilaxis tardía del SNC y es muy probable que si no la hubieran recibido la supervivencia de este grupo mucho sería menor aún.

Figura 1.
Supervivencia de pacientes con leucemia aguda linfoblástica en dos series sucesivas (1963-1971 y 1972-1979)

En julio de 1981 permanecen vivos 2 enfermos (5%) del primer grupo, ambos en remisión completa y sin tratamiento actual. Del 2º grupo (1972-1979) están vivos 13 pacientes (34,2%), 7 de los cuales permanecen en remisión completa mantenida (18,4%) y en 5 de ellos se ha interrumpido el tratamiento.*

En la Fig. 2 se describe la influencia de la blastemia inicial superior a $50 \times 10^9/l$ (50.000 blastos/ mm^3) en la supervivencia. Se trata del grupo de 38 niños leucémicos estudiados entre 1972-1979 sometidos a un mismo esquema terapéutico.

Si bien los grupos son pequeños en número se pueden observar diferencias muy acentuadas. La

Figura 2.
Supervivencia en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en relación con la cantidad de blastos en el hemograma inicial en la serie 1972-1979

mediana de supervivencia cuando la blastemia era menor de $50 \times 10^9/l$ fue de 3 años 6 meses mientras que si existían más de 50 blastos $\times 10^9/l$ sólo alcanzó a 1 año. Todos los niños con blastemia superior a 50 blastos $\times 10^9/l$ habían fallecido a los 3 años 6 meses de seguimiento mientras en el otro grupo aún sobrevivía el 50%.

A los 6 años de observación todavía sobreviven 38% de los pacientes en el grupo con menos de $50 \times 10^9/l$ blastos/l. Todas estas diferencias son estadísticamente significativas con un p de 0.05.

La Fig. 3 muestra hallazgos similares en la duración de la remisión completa:

A los 2 años 6 meses todos los niños con blastemia superior a $50 \times 10^9/l$ ha presentado la primera recaída, en cambio en el otro grupo sólo lo ha hecho el 45%. En este último grupo se observa que la curva se aplana después de los 3 años lo que sugiere que el riesgo de recaída es muy bajo.

Figura 3.
Duración de la remisión completa según el recuento de blastos en el hemograma inicial. Serie 1972 a 1979

* En diciembre - 1984 permanecen vivos 12 enfermos y siguen 7 en remisión completa mantenida habiéndose interrumpido el tratamiento en todos ellos.

En la Fig. 4 se compara la sobrevida de la LAL de la serie 1972-1979 grupo total, versus grupo que no presentaba ningún signo de mal pronóstico.

Figura 4.
Comparación de la Sobrevida entre
pacientes con leucemia linfoblástica
aguda sin signos de mal pronóstico
y la serie total 1972 - 1979

Se observa una marcada diferencia después de los 2 años. La mediana de sobrevida del grupo total es de 2 años en tanto que la del grupo sin signos de mal pronóstico aún no la alcanza a los 6 años de observación mostrando una curva plana entre los 3 a 6 años. A los 6 años de observación la sobrevida del grupo sin signos de mal pronóstico duplica a la del grupo total (57,8%), diferencias estadísticamente significativas con $p < 0.01$.

DISCUSION

Tal como ha sucedido en el extranjero y también en nuestro país la mejoría del pronóstico de la LAL ha dependido del progreso que ha experimentado el tratamiento en esta enfermedad, como lo ilustra la comparación de series sucesivas de este estudio: Nuestra segunda serie (1972-1979) fue sometida a un esquema terapéutico más perfeccionado que la primera (1963-1971).

La sobrevida a los 5 años es comparable con los resultados obtenidos por otros grupos nacionales¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸ pero bastante inferior a los obtenidos en el extranjero¹⁹⁻²⁰ con protocolos similares.

Tal vez influya en la insuficiencia de nuestros resultados el cumplimiento menos cuidadoso del tratamiento por parte de algunos pacientes, la menor disponibilidad de drogas en algún momento y también factores raciales, genéticos o ambos.

En las series norteamericanas los niños de raza

negra tienen peor pronóstico que los de raza blanca²¹. Walters²² ha observado que los negros tienen una enfermedad más avanzada en el momento del diagnóstico. Aur²³ cree que una explicación del peor pronóstico de los niños negros y "chicanos" sería el peor estado nutricional de estos pacientes. Sin embargo Simone²¹ estudiando el mismo material que Aur no encontró diferencias significativas en el pronóstico que dependieran de la situación nutricional.

Otro factor que pudiera explicar nuestros resultados inferiores a los de la literatura extranjera sería el diagnóstico más tardío sumado o no a una acumulación mayor de enfermos con coeficientes altos de factores de mal pronóstico. Apparently estas circunstancias no se dan, puesto que la proporción de casos con factores de mal pronóstico no es significativamente mayor que la de otras casuísticas. En nuestro material 25 de 38 casos⁶⁵⁻⁸ tenían por lo menos un signo de mal pronóstico. En la casuística del Hospital Saint Louis esto ocurría en el 61% de los 559 casos estudiados. Hay que hacer notar que la serie del H. Saint Louis incluía niños y adultos²⁴.

Pensamos que, al tenor de nuestros resultados, la actitud terapéutica en nuestro medio debe ser más agresiva. Se debe utilizar una tercera droga en la inducción de la remisión hacer terapia de consolidación y talvez, en el tratamiento de mantención, usar mayor número de drogas en forma cíclica o en reinducciones. GOPECH tiene en curso 2 protocolos (LA3CH, LA4CH) en que se está aplicando estas consideraciones. González y Cols.²⁵ del Hospital Paula Jaraquemada de Santiago con esquemas más agresivos obtuvieron a 5 años un 42% de remisión completa continuada y en 44% de sobrevida que de todos modos es inferior a resultados obtenidos en el extranjero con protocolos similares.

Existe consenso que el signo ominoso más importante en el pronóstico es la cifra de blastos circulantes. La cifra límite de blastos, por encima de la cual el pronóstico se ensombrece, es discutida y así para algunos es $35 \times 10^9/l$, para otros 50×10^9 que fue la cifra utilizada por nosotros, y finalmente, para otros grupos la cifra límite es de $100 \times 10^9 \cdot 26 \cdot 27 \cdot 28 \cdot 29$. Existirían ya diferencias en el pronóstico a partir de los 10×10^9 que se habrían más significativas con $50 \times 10^9 \cdot 21$ y más aún si la cifra de blastos sube de $100 \times 10^9 \cdot 21 \cdot 27$.

En nuestro estudio se demostró una clara diferencia entre los enfermos con cifras inferiores a 50×10^9 y aquellos que evolucionaron con cifras superiores.

Por estas razones GOPECH ha establecido una

escala que otorga a los enfermos con blastemia inferior a $10 \times 10^9/10$ puntos; * aquellos entre 10×10^9 y $29,9 \times 10^9$ tendrían 1 punto; 2 puntos para los enfermos con 30×10^9 y $49,9 \times 10^9$ y 3 puntos a los que evolucionan con cifras superiores a 50×10^9 11.

Hay que hacer notar que los enfermos con hiperblastemia tienen también otros signos de mal pronóstico: visceromegalia tumoral, adenopatías tumorales, adenopatías o masa mediastínica, hechos todos que reflejan una mayor población de células leucémicas.

Las leucemias con linfoblastos T evolucionan en el 45% de los casos con cifras superiores a los $100 \times 10^9/128$. Harousseau al estudiar 24 casos de niños leucémicos con más de 100×10^9 blastos/l. encontró que 14 de ellos (58%) correspondían a leucemias T²⁷.

En cambio aquellos niños con leucemia que no corresponde al tipo B ni T, sólo en el 9% de los casos presentan blastemia superior a $100 \times 10^9/128$.

Desde la comunicación de Borella en 1973⁸ se ha ido confirmando el significado pronóstico de la presencia de los diferentes tipos de marcadores de membrana de los linfoblastos²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³²⁻³³.

Con estos estudios se logró demostrar objetivamente la heterogeneidad de la LAL al comprobarse la existencia a lo menos de 3 tipos de LAL¹¹⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰: leucemia a linfoblastos T, leucemia a linfoblastos B y por último aquellas leucemias a base de linfoblastos que no tienen receptores ni B ni T llamadas en la literatura anglosajona a "Células nulas" (null cells).

Tanto las comunicaciones norteamericanas como europeas coinciden en que la mayoría (alrededor del 70%) de los casos de LAL son ni T ni B. Inicialmente este grupo se clasificaba con criterios negativos, vale decir ausencia de receptores T y ausencia de IgG en la superficie de la membrana.

Greaves³⁰ y posteriormente otros han preparado sueros antilinfoblastos nulos demostrando con ellos que estos linfoblastos poseen antígenos propios diferentes a los linfocitos adultos, fetales y de los linfoblastos T y B.

Este antígeno que ha sido denominado CALLA (Common acute lymphoblastic leukemia antigen). Se ha encontrado en el 65% de los casos de leucemia a "células nulas"³⁴.

Este grupo de leucemias que no tienen receptores B ni T y que posee el antígeno CALLA tienen un pronóstico más favorable que aquellas que no lo posee³⁵⁻³⁶.

La LAL de tipo T tiene un pronóstico muy ominoso y corresponde al 20 a 25% del total de las leucemias²⁹⁻³⁷⁻³⁸.

Fue la primera en describirse⁸. Afecta principalmente a niños de sexo masculino pre o adolescentes y característicamente presentan masa mediastinal de origen linfático: 50% versus 2% de leucemias sin marcador demostrable. Por otro lado un caso de leucemia aguda que se acompaña de masa mediastinal tiene un 87,5% de posibilidades de corresponder a leucemias de tipo T³⁹⁻⁴⁰.

También es característica de LAL de tipo T la rápida progresión a territorios extra medulares: SNC, testículos, piel³⁷⁻³⁸⁻³⁹.

En algunos casos se ha descrito que los linfoblastos T suprimen la producción de anticuerpos⁴¹.

Al igual que los linfocitos T los linfoblastos T forman rosetas E con los glóbulos rojos de cordero. Estudios posteriores han demostrado la presencia de antígenos T que también se encuentran en los timocitos. Se los ha denominado HTL⁴². Poseen TdT (transferasa desoxinucleotidil terminal) que también está presente en los timocitos y no en los linfocitos T⁴³.

Catovsky¹⁴ ha demostrado que los linfoblastos T a diferencia de los linfoblastos B o "nulos" presentan actividad fosfatasa ácida. Esta prueba citoquímica de fácil realización podría usarse como prueba de selección en el diagnóstico de leucemia a linfoblastos T.

Se ha descrito últimamente casos aislados de leucemia tipo pre T que no forman rosetas E pero poseen el antígeno HTL³⁵. Para algunos tienen la misma significación pronóstica que las leucemias T en tanto que otros⁴⁵ estiman que tienen el mismo pronóstico que las leucemias CALLA+.

Alrededor del 2 al 8% de los LAL corresponde a leucemias a linfoblastos B⁹⁻²⁸. Por medio de técnicas de inmunofluorescencia es posible demostrar en la superficie de los linfoblastos inmunoglobulinas de tipo M.

La mayoría de la LAL de tipo B tiene una morfología coincidente con el tipo L3 de la clasificación FAB¹¹. Sin embargo existen excepciones⁴³.

El pronóstico de este grupo es aún peor que el de las leucemias T⁴⁷.

Por último se han descrito las leucemias a linfoblastos pre B⁴⁸⁻⁴⁹ que tienen una inmunoglobulina intracitoplasmática pero no en la superficie como ocurre en los linfoblastos B. No está claro el significado pronóstico de este tipo de leucemias ya que las comunicaciones son contradictorias.

En nuestra casuística sólo a los últimos 5 casos se les ha realizado la investigación de marcadores de superficie encontrándose en 2 de ellos linfoblastos T. Ambos enfermos presentaron

remisiones de corta duración y tenían signos de mal pronóstico iniciales: hiperleucocitosis y visceromegalia tumoral.

Otro signo de mal pronóstico, que la mayoría de los autores admite, es la visceromegalia tumoral. Simone observó diferencias significativas con esplenomegalia mayor de 5 cm.²¹

Para el grupo del H. Saint Louis la visceromegalia de tipo tumoral (superior a 3 cm.) determina una menor duración de la remisión completa²⁴.

En nuestra casuística no exploramos aisladamente este signo, ya que el número de pacientes era reducido. En todo caso comprobamos una correlación muy estrecha entre visceromegalia e hiperblastemia.

Simone⁵⁰ observa en su material un pronóstico más malo en los niños menores de 2 años y en los mayores de 10 años.

Para Jacquillat, en el niño menor de un año existiría mayor probabilidad de leucemia meníngea²⁴.

También Harousseau²⁷ estudiando 104 niños con blastemia mayor de 100.000 blastos x mm³ encuentra peor pronóstico en el menor de un año y en el mayor de 10 años.

Otro factor considerado de mal pronóstico por la mayoría de los autores es el compromiso inicial del SNC. En la estadística analizada por Simone sólo 2 de los 19 casos con compromiso inicial del SNC logran remisión completa y hematológica, pero ésta fue más corta en comparación con el resto del grupo.²¹

Nosotros sólo tuvimos un caso con compromiso inicial del SNC en el cual no se logró llegar a la remisión completa.

Otros factores de mal pronóstico mencionados en la literatura son los referentes a la morfología de los blastos.

Desde los estudios de Mathé⁵ y Pantzopoulos⁷ se había observado que los enfermos que presentaban blastos de mayor tamaño evolucionaban peor que aquellos que tenían blastos con la morfología clásica habitual.

Al aplicar la clasificación FAB¹¹ se ha logrado establecer que las leucemias tipo L2 tienen peor pronóstico que las leucemias tipo L1²⁴. Ya analizamos más arriba la leucemia con blastos semejantes a células de Burkitt que en esta clasificación corresponde a L3 que también posee un significado ominoso⁵¹.

El grupo de Frei ha demostrado que es más frecuente la recaída en aquellos pacientes en que no se logra una rápida citorreducción blástica³³. La mayor y más rápida citorreducción reflejaría una mayor sensibilidad a la quimioterapia por presencia de receptores de glucocorticoides en los

linfoblastos³⁸⁻⁵²⁻⁵³.

Para Simone el recuento de plaquetas inicial tendría importancia y sería mejor el pronóstico cuando el recuento es mayor de 50 x 10⁹/l. Vildósola en nuestro medio también ha encontrado correlación entre número de plaquetas inicial y sobrevida⁵⁴.

El nivel inicial de Hb, la positividad o negatividad del PAS no tendría importancia en el pronóstico.

La influencia del sexo es controvertida y hasta hace poco los autores no encontraban diferencia de evolución entre uno y otro sexo.⁵⁰

Sin embargo Baumer sugiere que en las estadísticas posteriores a 1972 los hombres tendrían peor pronóstico⁵⁵. Evan⁵⁶ piensa que dicha diferencia podría explicarse porque las mujeres tendrían más factores de buen pronóstico. Pero el grupo del H. Saint Louis al estudiar pacientes de mal pronóstico con más de 100.000 blastos x mm³ encontraron diferencias significativas en los niños tratados después de 1972. Este se explicaría ya que antes de 1972 la recaída era predominantemente medular y sólo un 2% de los hombres tenía recaída testicular mientras que después de 1972 la recaída testicular se presenta en el 74% de los casos²⁵.

La recaída testicular explicaría por lo tanto el relativo peor pronóstico en el sexo masculino.

Algunos autores han propiciado radioterapia profiláctica testicular en aquellos pacientes con más de 20.000 blastos x mm³⁵⁷⁻⁵⁸ lo que todavía no es aceptado por todos.

En nuestro material también hemos visto en forma creciente la aparición de la recaída testicular acompañando o anunciando una recaída medular. De los 38 casos de la serie 1972-1979, 17 eran varones y 8 presentaron recaída testicular de los cuales sólo uno está vivo hasta la fecha (diciembre 1983).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se analizan 77 casos de leucemia aguda linfoblástica en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital San Juan de Dios.

Se dividen los casos en dos series: 1963-1971 (39 pacientes) y 1972-1979 (38 pacientes).

Se comprueba diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a duración de la remisión completa y duración de la sobrevida. Esta diferencia se explica porque el 2º grupo recibió un protocolo más perfeccionado adaptado de los protocolos 01LA69 y 01LA72 del H. Saint Louis⁵⁵.

La sobrevida a 5 años de este grupo es de

36,5%, resultado comparable a otras casuísticas nacionales pero inferior a la descrita en la literatura extranjera. Se discute la razón de estas diferencias sin llegarse a una explicación satisfactoria. Es probable que causas étnicas y tal vez fallos en el cumplimiento del tratamiento pueden tener alguna influencia. Estos resultados nos inducen a plantear un tratamiento más agresivo y controlado en nuestros pacientes.

Se estudia la influencia de la blastemia superior a $50 \times 10^9/l$ en el pronóstico. Se observó que ningún paciente con esta blastemia inicial sobrevivió más allá de los 3 años 6 meses.

La importancia de los factores de mal pronóstico también queda claramente evidenciada en nuestro estudio. Al comparar niños sin ningún signo de mal pronóstico (13 casos) con el grupo total se observa que a los 6 años de sobrevida del primer grupo es alrededor de 60%, mientras que en el total es sólo de 25%.

Se realiza una revisión de la literatura de los últimos años respecto a los signos de mal pronóstico de la leucemia aguda.

REFERENCIAS

- Wintrobe M.N.: Clinical Hematology. Lea and Febiger Philadelphia. Seventh. Edition 1974.
- Meighan S.S.: Leukemia in children. Incidence, clinical manifestation and survival in an unselected series. Cancer 16: 656. 1963.
- Vargas L., Pino S., Barria M., Young T., García H.: Aspectos clínicos y hematológicos del inicio de la Leucemia Aguda en el niño. Presentado Congreso Becarios de Pediatría. Concepción, Noviembre 1979.
- Farber S., Diamond L.K., Mercer R.D., Sulvester R.F., Wolff J.A.: Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist: aminopterin N. Engl. J. Med. 238: 787, 1948.
- Pinkel D.: Five year follow up of "total therapy" of childhood lymphocytic leukemia. JAMA 216: 648, 1971.
- Mathé G., Poullart P., Teresa M., Amiel y L., Schwarzenberg L., Schneider M., Hayat M., Vassal F., Jasmin C., Lafleur M.: Subdivision of classical varieties of acute leukemia. Correlation with prognosis and cure expectancy. Rev. Europ. Clin. Biol. 16: 554, 1971.
- Pantazopoulos N., Sinks L.: Morphological criteria for prognostication of acute lymphoblastic leukemia. Brit. J. Haematol. 27: 25, 1974.
- Borella L., Sen L.: T cell surface markers on lymphoblastic from acute lymphoblastic leukemia. J. Immunol. 111: 1257, 1973.
- Brouet J.C., Valensi F., Daniel M.T., Flandrin G., Predu'homme J.L., Seligmann M.: Immunological Classification of acute lymphoblastic leukemia. Evaluation of its clinical significance in a hundred patients Br. J. Haematol. 33: 319, 1976.
- Haegert D.G., Stuart J., Smith J.L.: Acute lymphoblastic leukemia: a heterogenous disease Brit. Med. J. 1: 312, 1975.
- GOPECH. Principales enfermedades oncológicas infantiles. Normas terapéuticas y de estudio. 1981 pág. 17.
- Institut de Recherches sur les Maladies du sang. Prof. J. Bernard Unité de Chimiothérapie. Protocolo 01 LA69 y 01 LA72.
- Aur R.J., Simone J.V., Hustu H.D., Walters T., Borella L., Pratt C., Pinkel D.: Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. Blood 37: 272, 1971.
- Grabnik H., Galton D., Catovsky D., Sultan C., Bennett J.: Classification of acute leukemia. Annals Int. Med. 87: 740, 1977.
- Remington R.D., Schonk.: Estadística biométrica y sanitaria. Prentice Hall International Madrid 1977 p. 314: 319.
- Mardones P., Marchevsky S., Walter T., Beresi V., Quintana J., del Pozo H.: Leucemia linfoblástica aguda del niño. Rev. Chil. Ped. 50 (6): 12, 1979.
- Bizama M.C., Villagrán G., Salinas P.: Leucemia Aguda: tratamiento y experiencia local. Rev. Chil. Ped. 51: 161, 1980.
- Emparanza E., Vildósola J.: Casuística de leucemia aguda. Hospital Roberto del Río. Presentación a GOPECH 1979, 1980.
- Simone J.V., Aur J.A., Hustu Q., Vergoza M.S., Pinkel D.: Three to ten years after cessation of therapy in children with leukemia. Cancer 42: 839, 1978.
- Gee T.S., Hagbin M., Dowling M.D., Cunningham I., Middleman M.P., Clarkson B.D.: Acute lymphoblastic leukemia in adults and children. Cancer 37: 1256, 1976.
- Simone J., Vergoza M., Rudy J.: Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. Cancer 36: 2099, 1975.
- Walters T., Bushore M., Simone J.: Poor prognosis in negro children with acute lymphocytic leukemia. Cancer 29: 210, 1972.
- Aur J.A.: Comunicación personal 1979.
- Jacquillat C., Weil M., Auclerc M.F., Chastang C., Flandrin G., Izrael V., Schaison G., Degos L., Boiron M., Bernard J.: Prognosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia. Cancer Chemother. Pharmacol 1: 113, 1978.
- González G., Olivares M., Advís P., Díaz R., Schlesinger L., Stelkel A., López J.: Resultados del tratamiento de la leucemia linfática aguda. Rev. Chil. Ped. 52: 471, 1981.
- Bernard J., Weil M., Jacquillat C.: Prognosis factors in human acute leukemias. Adv. in the Biosciences 14: 97, 1973.
- Harousseau J.L., Tobelem G., Schaison G., Chastang C.L., Auclerc M.F., Weil M., Jacquillat C., Bernard J.: High risk acute lymphocytic leukemia. Cancer 46: 1996, 1980.
- Haegert D.G., Stuart J., Smith J.L.: Acute lymphoblastic leukemia: a heterogenous disease. Brit. Med. J. 1: 312, 1975.
- Dow L., Borella L., Sen L., Aur R.J., George S., Mauer A., Simone J.: Initial prognosis factors and lymphoblasterythrocyte rosette formation in 109 children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 50: 671, 1977.
- Greaves M.F.: Clinical applications of cell surface markers. Prog. Hematolog. 9: 255, 1975.
- Greaves M.F., Brown G., Rapson N.T., Lister T.A.: Antisera to acute lymphoblastic leukemia cells. Clin. Immunol. Immunopathol. 4: 67, 1975.
- Sen L., Borella L.: Clinical importance of lympho-

- blasts with markers in childhood leukemia. *N. Engl. J. Med.* 292: 828, 1975.
- ³³ *Frei E., Sallan S.*: Acute lymphoblastic leukemia treatment. *Cancer* 42: 828, 1978.
- ³⁴ *Ritz J., Pesando J., Mc. Conarty J.*: A monoclonal antibody to human acute lymphoblastic antigen. *Nature* 283: 583, 1980.
- ³⁵ *Mahen M., Baker M., Falk J., Taub R.*: Immunologic diagnosis and monitoring of human acute leukemias. *Am. J. Path.* 103: 139, 1981.
- ³⁶ *Morgan E., Hsu C.C.S.*: Prognostic implications of a human associated antigen in children with null cell acute lymphocytic leukemia (abst) *Blood* 54: 198a (supl 1), 1979.
- ³⁷ *Jacquillat Cl., Le Gall E., Schaison G., Auclerc M.T., Ghastang Cl., Flandrin G.*: Les leucémies aiguës avec localisation thymique. *Actualités hématologiques* pag. 44 Masson et cie. 1978.
- ³⁸ *Weil M., Barbier D., Auclerc M.T., Chastang Cl., Schaison S., Jacquillat Cl., Bernard J.*: Les échecs précoces des leucémies aiguës lymphoblastiques. *Actualités Hématologiques. Douzième série* pag. 26. Masson et cie. 1978.
- ³⁹ *Sallan S., Weinstein H., Nathan D.*: The childhood leukemias. *J. Pediatr.* 99: 676, 1981.
- ⁴⁰ *Tsukimoto F., Wong K.Y., Lampkin B.C.*: Surface markers and prognostic factors in ALL. *N. Engl. J. Med.* 294: 245, 1976.
- ⁴¹ *Broder S., Poplack D., Whang-Peng Y., Durm M., Goldman C., Munt L., Waldmann T.*: Characterization of a suppressor cell leukemia. *New Engl. J. Med.* 298: 66, 1978.
- ⁴² *Reinharz E.L., Kung P.C., Goldstein G.*: Discrete stages of human intrathymic differentiation analysis of normal thymocytes and leukemic lymphoblasts of T lineage. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 77: 1588 1980.
- ⁴³ *Hutton J.J., Coleman M.S.*: Terminal deoxynucleotidyl transferase measurements in the differential diagnosis of adult leukemias. *Br. J. Haematol.* 34: 447, 1976.
- ⁴⁴ *Kersey., Le Bien T.W., Hurwitz R., Nesbit M.E., Gail Peckalska K.J., Hammond D., Miller D.R., Coccia P.F.*: Childhood leukemia-lymphoma. Heterogeneity of phenotypes and prognosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 72: 746, 1979.
- ⁴⁵ *Koziner B., Mertelsmann R., Andref M., Arlin Z., Hausen H., de Haver E., Mc Kenzie S., Gee T., Good R.A., Clarkson B.*: Heterogeneity of cell lineages in L 3 leukemia *Blood* 55: 694, 1980.
- ⁴⁶ *Wolff L.J., Ricardson S.T., Neiburger J.B., Neiburger R.G., Inwin D.S., Baehner R.L.*: Poor prognosis of children with ALL and increased B cell markers. *J. Pediatr.* 89: 956, 1976.
- ⁴⁷ *Vogler L.B., Crist W.M., Beckman D.E.*: Pre B cell leukemia. *N. Engl. J. Med.* 298: 872, 1978.
- ⁴⁸ *Brouet J.C., Preud'homme J.L., Penit C., Valensi F., Rouget P., Seligman M.*: Acute lymphoblastic leukemia with pre B cell characteristics. *Blood* 54: 269, 1979.
- ⁴⁹ *Simone J.V.*: Factors influencing hematological remission in acute lymphocytic leukemia. *Br. J. Haematol.* 32: 461, 1976.
- ⁵⁰ *Flandrin G., Brouet J.C., Daniel M.T.*: Preud'homme J.L. Acute leukemia with brukitt's tumor cells. *Blood* 45: 183, 1975.
- ⁵¹ *Yarbro L.*: Glucocorticoid receptors in subpopulation of childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer Res.* 37: 2638, 1977.
- ⁵² *Konior G., Lippman M., Johnson G., Leventhal B.*: Correlation of glucocorticoids receptors levels and complete remission duration in poor prognosis acute lymphatic leukemia. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 18: 353, 1977.
- ⁵³ *Vildósola J.*: Mesa Redonda. Factores pronósticos de la leucemia aguda. *Soc. Chilena Hematología.* Julio 1980.
- ⁵⁴ *Bauner J.H., Mott M.G.*: Sex and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* ii: 128, 1978.
- ⁵⁵ *Evans D., Morris P.H., Harn I.M., Palmer M.K.*: Sex and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* ii: 522, 1978.
- ⁵⁶ *Stoffel T.Y., Nesbit M.E., Levitt S.A.*: Extramedullary involvement of the testes in childhood leukemia. *Cancer* 35: 1203, 1975.
- ⁵⁷ *Eden O.B., Hardisty R.M., Innes E.M., Kay H., Peto R.*: Testicular disease in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med. J.* 1: 334, 1978.