

## Pacientes de larga sobrevida en leucemia linfoblástica aguda. Estudio de 23 casos\*

Por los Dres.:

BERTA VERGARA DOMINGUEZ\*\*, RAFAEL TORRENS DE LA NUEZ\*\*\*  
y MILAGROS CONSUEGRA\*\*\*\*

Vergara Domínguez, B. y otros. *Pacientes de larga sobrevida en leucemia linfoblástica aguda. Estudio de 23 casos.* Rev Cub Ped 54: 5, 1982.

Se realiza un estudio de 23 niños afectados por LLA, tratados con distintos esquemas terapéuticos, a quienes fue posible suspender todo el tratamiento. En estos pacientes se analizaron las características iniciales y la evolución posterior. A la mayoría de los pacientes se les realizó biopsia hepática, generalmente al concluir el tratamiento. Se

\* Trabajo presentado en la XX Jornada Nacional de Pediatría. Pinar del Río, diciembre de 1981.

\*\* Profesor de pediatría. Candidato a Doctor. Jefe del servicio de pediatría. Hospital pediátrico docente "José Luis Miranda". Avenida 26 de Julio y 1ra. Reparto Escambray. Santa Clara, Villa Clara.

\*\*\* Especialista de I grado en anatomía patológica. Jefe del departamento de anatomía patológica. Hospital pediátrico docente "José Luis Miranda".

\*\*\*\* Licenciada en psicología. Psicóloga del departamento de salud mental. Hospital pediátrico docente "José Luis Miranda".

realizó, además, una evaluación psicológica, así como del peso y la talla. En un tiempo de observación de 2 a 58 meses se han producido sólo 4 recaídas, iniciándose nuevamente el tratamiento. Todos los niños sobreviven en el momento actual en un período de tiempo que fluctúa entre 4 y 12 años.

## INTRODUCCION

En los últimos años se han obtenido importantes logros en el tratamiento de los niños afectados por leucemia linfoblástica aguda (LLA). En 1971, *Pinkel y colaboradores*<sup>1</sup> informaron 5 años de sobrevida libre de leucemia en el 17% de los pacientes. En el momento actual, gracias a los progresos alcanzados en los últimos años, alrededor del 50% de los pacientes se mantienen libres de leucemia por 5 años o más.<sup>2-4</sup> El objetivo del tratamiento de la LLA es la cura de la enfermedad; el tratamiento con propósitos paliativos solamente, no está justificado. El hecho de que gran número de pacientes pueden mantenerse en remisión continua por varios años después de suspender el tratamiento muestra que la enfermedad es potencialmente curable.<sup>5</sup> Las principales dificultades en el tratamiento de la LLA son la resistencia a las drogas, que se manifiestan, sobre todo, por recaídas hemáticas durante la quimioterapia, y fallas en la erradicación de todas las células leucémicas, como se evidencia por recaídas después de suspender el tratamiento.<sup>6</sup> Se ha prestado atención especial a la presencia de células leucémicas en ciertas áreas (santuarios), tales como el SNC y los testículos donde las drogas no difunden en niveles efectivos.<sup>6</sup> Merecen especial consideración la presencia de determinados factores de mal pronóstico al inicio de la enfermedad, tales como las grandes leucocitosis, la infiltración mediastinal o del SNC.<sup>7</sup>

No se conoce exactamente cuál es el momento óptimo para suspender el tratamiento durante la remisión completa de la LLA. Se sabe la necesidad de una quimioterapia prolongada. Sin embargo, mientras el paciente se encuentra en tratamiento tiene gran riesgo de que se le desarrollen graves infecciones como consecuencia de la inmunosupresión crónica, además de los restantes efectos secundarios de la quimioterapia.

En nuestro trabajo nos proponemos realizar un estudio de los pacientes con LLA de larga sobrevida, a quienes les fue suspendido todo tratamiento, y analizar las características iniciales, evolución y estado actual de los pacientes.

## MATERIAL Y METODO

Se realiza un estudio de 23 pacientes afectados por la LLA que fueron tratados en el hospital pediátrico docente "José Luis Miranda", de Santa Clara, entre los años de 1969 y 1981, ambos inclusive, a quienes fue posible suspender todo el tratamiento. Del total de los pacientes, 3 habían sido

tratados antes de iniciarse en nuestro centro el estudio cooperativo del Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas (GLATHEM) y los 20 restantes están incluidos en este estudio, en los protocolos 10-LA-72 y 1-LA-76.<sup>7,8</sup> Del total de los pacientes, 20 se encontraban en la primera remisión completa y 3 en la segunda.

La duración del tratamiento fue de 5 años para los pacientes tratados antes de 1973 y de 4 años para aquellos incluidos en el GLATHEM (en 2 pacientes fue suspendido a los 3 años y medio por daño hepático grave). Los pacientes con recaídas previas recibieron tratamiento después de la recaída, por 4 años, para los medulares y por 2 años para los extramedulares.

Después de suspendido el tratamiento, los pacientes fueron chequeados desde el punto de vista clínico y hemático a intervalos de 1 a 2 meses, y se realizaron, además, exámenes de la médula ósea y del líquido cefalorraquídeo a intervalos de 3 meses durante el primer año; 6 meses durante el segundo y tercer años; y posteriormente, 1 vez al año. A la mayoría de los niños se les realizó biopsia hepática al terminar el tratamiento, o antes, en aquellos casos que mostraron alteraciones reiteradas de las pruebas funcionales hepáticas. A los pacientes del sexo masculino que terminaron su tratamiento a partir de 1979, se les realizó, además, biopsia testicular. A 19 de los niños se les evaluó desde el punto de vista del peso y la talla utilizando las tablas nacionales de crecimiento y desarrollo.<sup>9</sup> Esta evaluación se realizó sólo en un corte transversal entre los 2 meses y 4 años de suspendido el tratamiento.

A 18 pacientes se les realizó evaluación psicológica utilizando los datos de la historia social, exploración psicológica y psicometría. Se aplicó, además, un cuestionario a padres y maestros.

Se describen las características iniciales de los pacientes, haciendo énfasis en aquellos aspectos que pueden constituir factores de mal pronóstico. Se analizan las recaídas presentadas por los pacientes, antes y después de suspender el tratamiento, y los efectos secundarios de la quimioterapia. Se expone el resultado de la evaluación del peso y la talla, así como de la valoración psicológica.

## RESULTADOS

En el cuadro I se observa la distribución de los pacientes, según tiempo en que fueron diagnosticados. El mayor porcentaje corresponde a aquellos diagnosticados de 1973 a 1976.

En el cuadro II se muestra la distribución de los pacientes por edad, sexo y raza. Podemos observar que el mayor número de niños se encontraban entre los 2 y 10 años al diagnóstico, y predominaron los del sexo femenino.

### CUADRO I

PACIENTES DE LARGA SOBREVIDA EN LLA. ESTUDIO DE 24 CASOS.  
INTERVALO DE TIEMPO EN QUE SE DIAGNOSTICARON

	No. de pacientes	%
Octubre, 1969	3	13
— Marzo, 1973		
Abril, 1973		
— Febrero, 1976		
(Protocolo 10-LA-72)	13	56.5
GLATHEM		
Marzo, 1976		
Octubre, 1979		
(Protocolo 1-LA-76)	7	30.4
GLATHEM		
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

### CUADRO II

DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES POR EDAD,  
SEXO Y RAZA (23 CASOS)

	No. de pacientes	%*
<i>Edad (años)</i>		
< 2	1	4.3
2 - 10	20	86.9
> 10	2	8.6
<i>Raza</i>		
Blanca	18	78.2
Negra	1	4.3
Mestiza	4	17.3
<i>Sexo</i>		
Masculino	10	43.4
Femenino	13	56.5

\* Porcentaje en relación con el número total de pacientes sin tratamiento.

Respecto a las manifestaciones clínicas iniciales, observamos que sólo 5 pacientes tenían hepato o esplenomegalia de 5 cm o más. Es de destacar que ninguno de los pacientes tenía ensanchamiento mediastinal o infiltración del SNC al establecerse el diagnóstico. (cuadro III).

Respecto al cuadro hemático inicial, vemos cómo casi el 70% de los pacientes presentaba cifras leucocitarias inferiores a  $20\,000 \times \text{mm}^3$ . No obstante, 2 niños tenían leucocitosis superiores a  $50\,000\,000 \times \text{mm}^3$ . Ningún paciente tenía leucocitosis superior a  $100\,000$  leucocitos  $\times \text{mm}^3$ .

Para valorar la importancia de los factores pronósticos, analizamos aisladamente los pacientes del protocolo 10-LA-72 en el cual todos los niños han cumplido ya el tiempo necesario para suspender el tratamiento (cuadro IV). De 30 niños que entraron en este estudio, 13 (43,3%) pudieron suspender el tratamiento. En relación con los factores pronósticos, vemos que la edad no pudo valorarse estadísticamente, pues la mayoría de los niños de este grupo se encontraban entre los 2 y 10 años. La raza negra o mestiza no constituyó un factor de mal pronóstico, pues de 4 pacientes con esta característica, 3 pudieron terminar su tratamiento. Aunque el tratamiento fue suspendido en una proporción mayor de hembras que de varones, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Tampoco fue significativa la presencia de una visceromegalia marcada. Respecto al ensanchamiento mediastinal, podemos ver que de 5 niños que lo presentaban, ninguno pudo completar su tratamiento. En relación con la cifra inicial de leucocitos, se suspendió el tratamiento en el 69,2% de los que presentaban cifras de menos de  $20\,000 \times \text{mm}^3$ , y sólo en el 29,4% de aquellos con valores superiores, por lo que la diferencia fue estadísticamente significativa.

Considerando todos los factores pronósticos en conjunto, vemos que alrededor del 80% de los pacientes de riesgo estándar suspendieron su tratamiento contra sólo el 30% de los pacientes de alto riesgo  $P < 0,025$  (cuadro V).

Tres de nuestros pacientes habían presentado recaída antes de suspender el tratamiento: en 2 de ellos fue al nivel del SNC y una mixta (hemática + SNC). Debe destacarse el hecho de que esta paciente, a pesar de una recaída hemática se mantiene bien después de 5 años de tratamiento suspendido.

En el cuadro VI se muestran los efectos secundarios del tratamiento, y lo más importante por destacar es la alta incidencia de daño hepático secundaria a la quimioterapia prolongada. Además, 12 pacientes presentaron infecciones graves y 17 niños, infecciones moderadas. Más del 50% de los episodios infecciosos correspondieron a bronconeumonía; le siguieron

### CUADRO III

#### MANIFESTACIONES CLINICAS INICIALES (23 CASOS)

Manifestación inicial	No. de pacientes	%
Higado (cm)		
0 - 5	21	91,3
≥ 5	2	8,6
Bazo (cm)		
0 - 5	20	86,9
≥ 5	3	13,0
* Ensanchamiento mediastinal	—	—
Infiltración del SNC	—	—

\* Por examen radiográfico.

### CUADRO IV

#### VALORES DE HEMOGLOBINA, PLAQUETAS Y LEUCOCITOS AL INICIO (23 CASOS)

Valores hemáticos	No. de pacientes	%*
<i>Leucocitos</i> × mm <sup>3</sup>		
< 20 000	16	69,5
20 000 - 50 000	5	21,7
> 50 000	2	8,6
<i>Hemoglobina</i> (g × 100 ml)		
> 11	—	—
11 - 7	8	34,7
< 7	15	65,2
<i>Plaquetas</i> × mm <sup>3</sup>		
> 150 000	5	21,5
150 000 - 50 000	4	17,3
< 150 000	15	65,2

\* Porcentaje en relación con el número de pacientes sin tratamiento.

### CUADRO V

RELACION ENTRE LAS CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES AL DIAGNOSTICO  
Y EL CESE DEL TRATAMIENTO (PROTOCOLO 10-LA-72-) 30 CASOS

Características iniciales	Categoría	Pacientes que entraron en el estudio	Pacientes que suspendieron el tratamiento	Valor de P
Edad (años)	< 2	3	1	—
	2 - 10	25	11 (44,0%)	
	> 10	2	1	
Raza	blanca	26	10	
	negra o mestiza	4	3	
Sexo	femenino	13	8 (61,5%)	a) NS
	masculino	17	6 (35,2%)	
Visceromegalia	0 - 5 cm	23	11 (47,8%)	
	≥ 5	7	2 (28,5%)	
Ensanchamiento mediastinal	ausente	25	13	
	presente	5	—	
Leucemia	ausente	29	13	
	presente	1	—	
Conteo de leucocitos × mm <sup>3</sup>	< 20 000	13	9 (62,9%)	c) P < 0,025
	≥ 20 000	17	5 (29,4%)	
Presencia de factores de mal pronóstico, o no	riesgo estándar	9	7 (77,7%)	
	alto riesgo	21	6 (28,5%)	d) P < 0,025

X<sup>2</sup> = a) 2,23; b) 0,6; c) 5,4; d) 5,2

GL: 1

**CUADRO VI**  
**COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO (23 PACIENTES)**

Manifestación secundaria	No. de pacientes	%*	Promedio	Rango
Mucositis	15	65,2	4,9	(1 - 12)
Efectos tóxicos al MT × I.T.	11	47,8	2,2	(1 - 5)
Infecciones moderadas	17	73,9	3,2	(11 - 9)
Infecciones graves	12	52,1	1,4	(1 - 2)
Evidencias de daño hepático	15	65,2		—

\* Porcentaje en relación con el número total de pacientes sin tratamiento.

las sepsis generalizadas y síndromes febriles de causa no precisada. Podemos observar que las infecciones virales, no constituyeron un hecho frecuente, a pesar de la larga duración del tratamiento (cuadro VII).

Respecto a la toxicidad hepática (cuadro VIII), a pesar de la elevada incidencia, predominaron las lesiones hísticas de mejor pronóstico, hepatitis persistente y hepatitis aguda en evolución. Sin embargo, en 3 pacientes pudo constatarse una hepatitis agresiva. La manifestación clínica más frecuentemente encontrada en los niños con daño hepático, fue hepatomegalia de consistencia firme. Dos pacientes con hepatitis agresiva presentaron también esplenomegalia.

La evaluación psicológica mostró que la mayoría de los pacientes presentaban alteraciones psicopáticas, tales como miedo, hiperactividad y onicofagia, combinados, además, con rasgos anormales de la personalidad, tales como: ser dominantes, impresionables, susceptibles, retraídos y egocentristas. Sólo 5 de los 18 pacientes no mostraron alteraciones (cuadro IX). En relación con las características del manejo del hogar, pudo comprobarse que en todos los casos fue inadecuado, predominando la ansiedad, el manejo permisivo, sobreprotector y limitante.

De los 18 niños evaluados 10 tenían retraso pedagógico de 1 curso o más, y en 3 niños se demostró pobre motivación escolar o rechazo. No obstante, el nivel intelectual de la mayoría de los pacientes es normal (cuadro X).

De los 19 pacientes evaluados desde el punto de vista del peso y la talla, 7 correspondían al sexo masculino y 12 al femenino. Los pacientes del sexo masculino presentaron todos un peso por encima del 50 percentil.



## CUADRO VII

### DISTINTOS TIPOS DE INFECCIONES DETECTADAS (23 CASOS)

Tipo de infección	No. de pacientes	%
Bronconeumonía	35	53,7
Sepsis generalizada	6	9,8
Fiebre de causa indeterminada	5	8,1
Celulitis, abscesos, o ambos	4	6,5
Lesión necrótica infestada	2	3,2
Primoinfección TB	1	1,6
Enterocolitis	1	1,6
Meningoencefalitis bacteriana	1	1,6
Sarampión	2	3,2
Herpes simple	2	3,2
Parotiditis	1	1,6
Herpes zoster	1	1,6
<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>100</b>

## CUADRO VIII

### TOXICIDAD HEPATICA

	No. de pacientes	%
Daño hepático históricamente demostrado		
Hepatitis persistente	5	21,7
Hepatitis aguda evolutiva	3	13,0
Hepatitis agresiva	3	13,0
Subtotal	11	47,8
Hígado normal	7	30,0
Sin estudio histico	5	21,7
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

## CUADRO IX

### ALTERACIONES PSICOPATOLÓGICAS (18 CASOS)

Síntomas	No. de pacientes	%
Miedo	6	33,3
Egocentrismo	3	16,6
Hiperactividad	4	22,2
Dominante	12	66,6
Susceptible	4	22,2
Impresionable	6	33,3
Agresividad	1	5,5
Retraimiento	3	16,6
Onicofagia	1	5,5
Asintomático	5	27,7

## CUADRO X

### NIVEL EDUCACIONAL (18 CASOS)

	No. de pacientes	%
Inteligencia normal	13	72,2
Retraso mental fronterizo	4	22,2
Retraso mental ligero	1	5,5
Total	18	100

En relación con la talla tampoco existió alteración, y se encontraron 4 pacientes por encima del 50 percentil y 3 entre los percentiles 10 y 50.

En relación con el sexo femenino, 8 niñas se encontraban por encima del 50 percentil en peso, 3 entre el 50 y el 3 percentil y sólo 1 por debajo del 3 percentil. En relación con la talla predominaron los percentiles más bajos, ya que 8 estaban por debajo del 50 percentil y de ellas, una estaba por debajo del percentil número 3.

### *Evolución de los pacientes después de suspendido el tratamiento*

De los 23 niños: 4 (17,4%) han presentado recaídas en un periodo de observación que fluctúa desde 4 hasta 58 meses. Del total, 1 fue hemática; 1 al nivel del SNC; y 2 al nivel del testículo (cuadro XI). En relación con el sexo, 3 pacientes pertenecían al sexo masculino y sólo 1 al femenino. El 82,6% de los niños se mantienen en remisión continua después del tratamiento suspendido, y aquellos que recayeron nuevamente obtuvieron remisión.

En el cuadro XII se muestran los meses de tratamiento suspendido, y se observó que 11 niños han sobrepasado los 36 meses, y de ellos, 5 sobrepasaron ya los 48 meses sin tratamiento.

### *Sobrevida*

Todos los pacientes sobreviven en el momento actual por un período que fluctúa entre 4 y 12 años (cuadro XIII). Han sobrepasado los 6 años de sobrevida, 15 niños, y de ellos, 7 sobreviven por más de 8 años.

### DISCUSION

Largas sobrevidas en LLA se han informado por varios autores en los últimos años.

En 1968, *Buchenal*<sup>10</sup> colectó datos de 157 pacientes afectados por leucemia que habían sobrevivido por 5 años o más sometidos a diferentes esquemas terapéuticos, y concluyó que en pacientes con sobrevidas prolongadas y sin evidencias de leucemia por 4 años, era razonable discontinuar el tratamiento. El Grupo argentino de tratamiento de la leucemia aguda (GATLA) informó 69 pacientes de larga sobrevida en la LLA y encontró que el 80% de aquellos que sobrevivieron por más de 4 años, tenían la posibilidad de permanecer en remisión completa por varios años.<sup>11</sup> Varios estudios han demostrado que el tratamiento por menos de 2 años determina elevado porcentaje de recaídas, aun después de una intensiva quimioterapia.<sup>12-14</sup> *Pinkel*<sup>15</sup> ha señalado que después de 3 ó 4 años de remisión completa las recaídas son mínimas cuando se ha establecido una terapéutica adecuada.

Basado en estas observaciones el GATLA y GLATHEM propusieron suspender el tratamiento en pacientes con LLA a los 4 años de remisión completa. Del total de nuestros pacientes, 20 estaban incluidos en el GLATHEM y recibieron el tratamiento por 4 años, excepto 2 en quienes se suspendió a los 3½ por daño hepático. Los restantes 3 niños mantuvieron tratamiento por 5 años por recibir una quimioterapia menos agresiva.

Otros autores han recomendado el empleo de la quimioterapia sólo por 2½ a 3 años, en vista de sus efectos colaterales y por la falta de evidencias de que un tratamiento más prolongado pueda prevenir las recaídas.<sup>16-18</sup>

### CUADRO XI

#### EVOLUCION DESPUES DE SUSPENDER EL TRATAMIENTO

	No. de pacientes	%	Tiempo de aparición (meses)
<i>Con recaídas</i>			
Hemáticas	1	4,3	36
SNC	1	4,3	40
Testicular	2	8,6	4 y 19
Otras	—	—	
Subtotal	4	17,4	
Sin recaídas	19	82,6	
Total	23	100	

### CUADRO XII

#### TIEMPO DE TRATAMIENTO SUSPENDIDO EN MESES

Meses sin tratamiento	No. de pacientes	%	$\bar{x}$	Rango
< de 12	7	30,4	7,4	4 - 10
12 - 35	5	21,7	21,4	16 - 31
36 - 47	6	26,0	40,0	36 - 43
> 48	5	21,7	52,0	48 - 58
Total	23	100	30	2 - 58

### CUADRO XIII

#### TIEMPO DE SOBREVIDA

Años de sobrevida	No. de pacientes	%
4 - 5	8	34,7
6 - 8	8	34,7
> 8	7	30,4
Total	23	100

En un estudio llevado a cabo por *Krivet y colaboradores*,<sup>19</sup> el tratamiento fue suspendido a la mitad de los pacientes después de 2½ a 3 años de remisión completa; el número de recaídas fue similar en ambos grupos. Por otra parte, *Rosen y colaboradores*<sup>20</sup> informaron 3 recaídas medulares después de 5 años de tratamiento.

Se considera actualmente que la eficacia del tratamiento de los niños con LLA puede medirse por la proporción de pacientes que permanecen en remisión después de suspender éste.<sup>5,6</sup> *Aur y colaboradores*<sup>16</sup> describieron la evolución de 132 niños que recibieron quimioterapia combinada por 2½ a 3 años. El porcentaje de recaídas fue de 16%. Más recientemente *George y colaboradores*<sup>5</sup> informaron suspensión del tratamiento de 278 niños que representan el 44% de los pacientes incluidos en los estudios I-VIII del *St Jude Hospital*. En estos pacientes se produjo el 19% de recaídas en los primeros 4 años que siguieron a la suspensión del tratamiento. *Moc*<sup>17</sup> informó los resultados del cese del tratamiento de 160 niños de 5 países escandinavos a los 3 años de remisión completa, y ocurrió el 18% de recaídas en un período de observación de 6 a 36 meses.

En ambos estudios, el mayor número de recaídas se produjo durante el primer año. De las observaciones anteriores se desprende que alrededor del 20% de recaídas ocurren después de suspender el tratamiento en niños con LLA, principalmente en el primer año.

Al 43,3% de nuestros pacientes incluidos en el protocolo 10-LA-72 del GLATHEM se le suspendió el tratamiento, lo cual coincide con otras series revisadas.<sup>5</sup> De los 23 pacientes con tratamiento suspendido, sólo han recaído 4 (17,4%) en un período de observación de 2 a 58 meses, lo que coincide con los porcentajes de recaídas, informados por los autores anteriormente mencionados.

*George y colaboradores* señalan que sólo el 30% de niños que recaen después de suspender el tratamiento sobreviven por 4 años. Nuestros pacientes que recayeron se encuentran en su segunda remisión entre 1 y 24 meses.

Es bueno señalar que nuestros pacientes con recaídas previas a la suspensión del tratamiento se mantienen bien en un período de observación de 2 a 5 años.

En relación con los factores pronósticos, *George y colaboradores*<sup>5</sup> señalan que tuvieron menos probabilidad de suspender tratamiento en su serie, a los pacientes con: grandes leucocitosis de más de 100 000 x mm<sup>3</sup>; ensanchamiento mediastinal; y del sexo masculino. *Rosen* señala diferencias importantes entre los pacientes que suspendieron tratamiento con cifras de leucocitos superiores a 10 000 x mm<sup>3</sup> y aquellos con cifras inferiores. Nosotros encontramos diferencias evidentes en relación con la leucocitosis de más de 20 000 x mm<sup>3</sup> y la presencia de ensanchamiento mediastinal. Se señala que después de 3 a 4 años de remisión completa, los factores pronósticos pierden importancia, excepto en el sexo masculino.

teniendo, por tanto, los varones más probabilidad de recaída que las hembras.<sup>5</sup> Esto coincide con nuestros resultados, ya que de las 4 recaídas de nuestros pacientes, 3 pertenecían al sexo masculino, y de ellos, 2 presentaron infiltración testicular. Esto confiere gran valor a la realización de una biopsia testicular antes de suspender el tratamiento.

Es de gran importancia que en un grupo numeroso de pacientes informados por *George y colaboradores*<sup>5</sup> no se hayan producido recaídas después de 4 años de tratamiento suspendido.

De nuestros pacientes, 7 niños sobrepasaron ya el tiempo de "riesgo" de recaídas señalado por estos autores. En la literatura médica existen informes de recaídas muy tardías.<sup>10,21,22</sup> Los resultados a largo plazo con los tratamientos modernos se desconocen aún, pero es evidente que el riesgo de recaída va decreciendo según aumenta el tiempo de remisión. Se ha considerado, de acuerdo con la experiencia acumulada, que alrededor del 30 al 40% de los niños diagnosticados de LLA puedan curar de su enfermedad.<sup>5</sup> De acuerdo con la evolución de nuestros pacientes consideramos que esa meta puede ser alcanzada.

Consideramos necesario realizar una valoración integral de los niños que concluyeron el tratamiento de la LLA para conocer la repercusión que la enfermedad o la terapéutica han determinado en el paciente. Los efectos más nocivos del tratamiento en nuestros pacientes consideramos que son los relacionados con el daño hepático, lo que obliga a mantener una vigilancia estricta de los niños, desde el punto de vista clínico y humoral durante toda la evolución de la enfermedad, y ajustar la terapéutica en caso necesario. Debemos señalar que nuestros pacientes con pruebas hepáticas negativas durante todo el tratamiento y sin manifestaciones clínicas (ausencia de hepatomegalia) presentaron todos un hígado histicamente normal. Teniendo en cuenta la gravedad de esta complicación puede valorarse en un futuro reducir el tiempo de tratamiento alrededor de 3 años.

La evaluación preliminar del peso y la talla nos mostró que su desarrollo es aceptable, pues sólo una niña que terminó recientemente su tratamiento estuvo por debajo del 3 percentil. Las niñas mostraron percentiles evidentemente más bajos que los varones, respecto a los patrones normales. Como es sabido, en este sentido tiene mucho más valor analizar el ritmo de crecimiento con un estudio longitudinal. Se ha informado en niños bajo tratamiento citostático, mayor afectación en el sexo femenino.<sup>23</sup>

Las alteraciones psicopáticas fueron interpretadas en su mayoría como consecuencia de un manejo familiar inadecuado, predominando la ansiedad y el manejo permisivo, sobreprotector y limitante, lo que gravita en el estado emocional de los pacientes y trae como consecuencia la formación de características negativas de la personalidad.

Se encontró retraso en un número importante de niños con un nivel intelectual normal en la mayoría de ellos, lo que demuestra que el mismo se debe principalmente a la falta de puntualidad a clases por períodos

de hospitalización prolongada, consultas reiteradas, o por ambas causas.

La adecuada orientación medicopsicológica permitirá ayudar a superar las dificultades de estos pacientes, logrando mejor incorporación a la sociedad en el futuro.

#### CONCLUSIONES

1. Del 30 al 40% de los niños afectados por LLA en nuestro medio pueden suspender el tratamiento después de 3 a 4 años de remisión completa.
2. Algunos pacientes pueden tener una segunda remisión completa durante la cual el tratamiento puede ser suspendido, como pudimos comprobar en 3 de nuestros pacientes.
3. Los pacientes de alto riesgo tienen menos probabilidad de suspender el tratamiento; constituyen los principales factores de mal pronóstico en nuestro estudio, la leucocitosis y el ensanchamiento mediastinal.
4. Según los resultados de nuestro estudio los pacientes de la raza negra o mestiza tienen las mismas posibilidades de suspender el tratamiento que los de la raza blanca.
5. Alrededor del 20% de los niños afectados por LLA en quienes se suspende el tratamiento, se espera que pueden recaer en los años siguientes; los varones tienen más riesgo de recaída. En nuestro estudio se han producido hasta ahora 4 recaídas (17,4%) y de ellas, 3 son del sexo masculino.
6. La probabilidad de una recaída localizada al nivel de los testículos determina la necesidad de realizar biopsia testicular antes de discontinuar el tratamiento.
7. Durante el tratamiento debe mantenerse estrecha vigilancia del estado de la función hepática y prestarse atención a la esfera psicológica del niño y la familia.
8. De acuerdo con los resultados hasta ahora obtenidos, esperamos que alrededor del 30% de niños diagnosticados de presentar LLA en nuestro medio, pueden curar de su enfermedad. No obstante, sólo un largo período de observación de estos pacientes podrá asegurarnos si la enfermedad ha sido verdaderamente erradicada.

## SUMMARY

Vergara Domínguez, B. et al. *Long survival patients with acute lymphoblastic leukemia. Study of 23 cases.* Rev Cub Ped 54: 5, 1982.

A study was performed on 23 children affected by acute lymphoblastic leukemia, treated with different therapeutical schemes, to whom entire treatment was possible to stop. In these patients, early characteristics and further evolution were analysed. Hepatic biopsy was performed to most patients, usually at treatment end. In addition, a psychological as well as weight and length evaluation was performed. During an observation period that took 2 to 58 months, only four relapses have occurred, and treatment was started again. All the children are still alive, for a period of time ranging from 4 to 12 years.

## RÉSUMÉ

Vergara Domínguez, B. et al. *Patients à longue survie dans la leucémie lymphoblastique aiguë. A propos de 23 cas.* Rev Cub Ped 54: 5, 1982.

L'étude a porté sur 23 enfants porteurs de leucémie lymphoblastique aiguë, traités suivant différents schémas thérapeutiques, chez lesquels il a été possible d'arrêter le traitement. Chez ces patients, nous avons analysé les caractéristiques initiales et l'évolution ultérieure. La plupart des patients ont été soumis à une biopsie hépatique, en général, lors de conclure le traitement. En plus, ils ont été soumis à une évaluation psychologique, ainsi que du poids et de la taille. Au cours d'une période d'observation de 2 à 58 mois, il n'y a eu que 4 rechutes; chez ces patients on a donc recommencé le traitement. Tous les enfants sont encore vivants, au bout d'une période qui oscille entre 4 et 12 ans.

## РЕЗЮМЕ

Вергара Домингес, В и соавт. Длительная протяженность жизни больных, страдающих острой лимфобластической лейкемией. Обследование 23 случаев. Rev Cub Ped 54: 5, 1982.

Проводится изучение 23 случаев больных, страдающих О.Л.Л., которым назначались различные терапевтические курсы лечения и которым стало возможным прекратить лечение. Для данных больных были проанализированы исходные характеристики и последующие протекающие заболевания. Большинству больных была проведена биопсия печени, в основном, в заключительный период лечения. Кроме этого, была осуществлена психологическая оценка, а также принята во внимание показатель веса и роста. За период наблюдения, длившийся от 2 до 58 месяцев, были зарегистрированы 4 случая регрессии, для которых был назначен новый курс лечения. Период выживания больных в настоящий момент составляет от 4 до 12 лет.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pinkel, D. et al. Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic Leukemia. Cancer 27: 247-255, 1971.



2. *Simone, J. V. et al.* Combined modality therapy of acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 35: 25-35, 1975.
3. *Habbhin, M. et al.* Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia (L-2 Protocol)— *Cancer* 33: 1491-1498, 1974.
4. *Aur, R. J. A. et al.* Childhood acute lymphocytic leukemia, Study VIII. *Cancer* 42: 1223-2134, 1978.
5. *George, S. L. et al.* A reappraisal of the results of stopping therapy in childhood leukemia. *N Engl J Med* 300: 269-273, 1979.
6. *Pinkel, D.* The ninth annual David Karmfsky lecture. Treatment of acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 43: 1128-1137, 1979.
7. *Svorch, E. y otros.* Tratamiento de la leucemia linfoblástica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 37: 707-719, 1980.
8. *Sackmann-Muriel, F. et al.* Evaluation of intensification and maintenance programs in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1730-1742, 1978.
9. *Jordán, J. y otros.* Investigación Nacional sobre Crecimiento y Desarrollo. Cuba, 1972. Normas Nacionales de peso y talla. *Rev Cub Ped* 51: 31, 1979.
10. *Buchernal, J. H.* Long-term survivors in acute leukemia and Burkitt's tumors. *Cancer* 21: 595-599, 1968.
11. GATLA Y GLATHEM. Tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas. Pp. 1-19. Reunión del 30 de junio de 1979. Edición propia, 1979.
12. *Simone, J. V.* Treatment of children with acute lymphocytic leukemia. *Arch Pediatr* 19: 13-45, 1972.
13. *Lonsdale, D. et al.* Interrupted VS continued maintenance therapy in childhood acute leukemia. *Cancer* 36: 341-352, 1975.
14. Medical Research Council of Great Britain. Working Party on Leukemia in childhood. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. Effect of variation in length of treatment on duration of remission. *Br Med J* 2: 495-497, 1977.
15. *Pinkel, D.* Tratamiento de la leucemia aguda. *Clin Ped North Am* 23: 117-130, 1976.
16. *Aur, R. J. A. et al.* Cessation of therapy during complete remission of childhood acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 291: 1230-1234, 1974.
17. *Moe, P. J.* Cessation of therapy in childhood leukemia. A survey of 160 cases from the nordic countries. *Acta Pediatr Scand* 67: 145-149, 1978.
18. *Frei, E. III; E. J. Freireich.* Progress and perspectives in the chemotherapy of acute leukemia. *Adv Chemother* 2: 269-298, 1965.
19. *Krivit, W. et al.* The need of chemotherapy after prolonged complete remission in acute leukemia of childhood. *J Pediatr* 76: 138-141, 1970.
20. *Rosen, R. B.; J. Nowak.* Survivals of 5 to 15 years in acute leukemia in children. Current results and prospects for cure. *Cancer* 34: 501-507, 1974.
21. *Zuelzer, W. W.* Implications of long-term survival in acute stem cell leukemia in childhood treated with composite cyclo therapy. *Blood* 24: 477-492, 1964.
22. *Feldman, F.; C. V. Tan.* Acute leukemia relapse after prolonged remission. *J. Pediatr* 76: 926-927, 1970.

23. *Suylleng, Y. S.; C. L. Cáceres.* Influencia de los citostáticos en el desarrollo de los niños con patología neoplásica. Finlay. Revista Científica de Salud, Camagüey. Pp. 22-25, 1981.

Recibido: 28 de noviembre de 1981.

Aprobado: 23 de diciembre de 1981.

*Dra. Berta Vergara Domínguez*

Hospital pediátrico docente "José Luis Miranda"

Avenida 26 de Julio y 1ra.

Reparto Escambray

Santa Clara

Villa Clara.