

RESULTADOS DE LA SUSPENSION DEL TRATAMIENTO EN LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DEL NIÑO. SEGUIMIENTO DE 52 CASOS

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "JOSE LUIS MIRANDA".
SANTA CLARA

*Dra. Berta Vergara Dominguez**, *Dra. Eva Svarch***,
*Dr. Fernando González Seivane****, *Dr. Sergio*
*Machin Garcia***** y *Dra. Ana de la Torre******

Se analiza la evolución de 52 pacientes que padecían de leucemia linfoide aguda (LLA) diagnosticados entre 1969 y 1985, la mayoría de los cuales estaban incluidos en distintos protocolos del Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas (GLATHEM). La muestra constituye la totalidad de pacientes en quienes fue posible suspender la terapéutica en ese período. De un total de 118 menores de 15 años incluidos en el GLATHEM, suspendieron el tratamiento 49 (41,5 %). Con los protocolos más recientes, el porcentaje se elevó al 60 %. Los factores de mal pronóstico más importantes al comienzo de la enfermedad, fueron la leucocitosis superior a $50 \times 10^9/L$, la coloración de PAS positiva en las células blásticas y el sexo masculino. Más del 60 % de todos los pacientes de buen pronóstico pudieron concluir la terapéutica y sólo el 12,5 de aquellos con pronóstico "malo". En un período de observación de 6 meses a 15 años, se han producido 8 recaídas (15,5 %). No se han producido recaídas después de los 4 años de concluida la terapéutica. De los pacientes que recayeron, 5 tuvieron remisiones prolongadas y se les suspendió nuevamente la terapéutica. Sobreviven 50 pacientes, 25 de ellos por más de 10 años.

-
- * Candidata a Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Hematología. Jefa del Servicio de Hematología del Hospital Pediátrico Docente "José Luis Miranda". Santa Clara. Profesora Titular.
 - ** Especialista de II Grado en Hematología. Investigadora Titular. Jefa del Departamento de Clínica de Niños del Instituto de Hematología. Profesora Auxiliar de Pediatría.
 - *** Especialista de II Grado en Pediatría. Policlínico Comunitario Docente "Chiqui Gómez". Santa Clara.
 - **** Especialista de I Grado en Hematología. Hospital Pediátrico Docente "José Luis Miranda". Santa Clara.
 - ***** Residente de Oncología. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico de Santa Clara.

INTRODUCCION

En los últimos años se han obtenido grandes progresos en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA), principalmente en la edad pediátrica, lo que ha determinado un cambio notable en su pronóstico, por lo que se observa que de una enfermedad uniformemente fatal hace poco más de 20 años, en años recientes, del 85 al 90 % de los pacientes obtienen la remisión, y más del 50 % de ellos se mantiene libre de manifestaciones clínicas por 5 años o más.^{1,2} En la última década, el empleo sistemático de tratamientos iniciales más intensivos, introducidos con éxito por el grupo cooperativo alemán BFM, ha elevado el porcentaje de remisiones prolongadas alrededor del 70 %.³ El hecho de que la mayoría de los pacientes se mantienen en remisión una vez concluida la terapéutica, hace evidente la posible curación de la enfermedad. Se considera que todo paciente que se mantenga sin evidencias de enfermedad 4 años después de concluido el tratamiento puede darse por curado, pues las recaídas después de ese tiempo son excepcionales.⁴

Se ha demostrado que algunas características presentes en el momento del diagnóstico llamadas "factores pronósticos", pueden influir en la evolución de la LLA del niño.^{5,6} Los factores principales son aquellos que denotan la extensión de la enfermedad, como son: la cifra inicial de leucocitos, las adenopatías mediastínicas, y una visceromegalia marcada.⁷ Otro hecho importante es la edad al obtener el diagnóstico. Los niños entre 2 y 10 años evolucionan mejor que aquellos mayores o menores de mal pronóstico, la infiltración inicial del sistema nervioso central (SNC), cifras elevadas de hemoglobina, la raza negra, el sexo masculino, ciertas características estructurales e inmunológicas de las células, y algunas anomalías cromosómicas.^{6,8-10} El encontrar un gran número de células blásticas con una coloración de PAS positiva, se ha considerado como un signo de buen pronóstico.¹¹

La terapéutica agresiva que se preconiza en el momento actual tiene por objeto vencer estas dificultades y elevar cada vez más el porcentaje de curaciones.³⁻¹²

Un hecho que ha influido indudablemente en la evolución favorable de la LLA, es la creación de grupos cooperativos que faculten el emplear los protocolos modernos de tratamiento en un número elevado de pacientes que permitan obtener conclusiones válidas desde el punto de vista estadístico. Cuba forma parte desde 1973 del Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas (GLATHEM) en el cual se ha incluido un número importante de niños con LLA en 5 protocolos sucesivos de tratamiento.¹³⁻¹⁵ Un total de 118 niños de nuestro servicio se ha tratado con estos esquemas. Los protocolos utilizados a partir de 1982 son mucho más agresivos que los anteriores, y se basan en los resultados del Grupo Germanooccidental BFM.^{13,16}

Con el presente trabajo nos proponemos analizar la evolución de los pacientes de largas sobrevividas, a quienes fue posible suspender todo el

tratamiento en nuestro medio y relacionarlo con los factores pronósticos al comienzo de la enfermedad.

MATERIAL Y METODO

Se analiza la evolución de 52 pacientes diagnosticados de LLA en el Hospital Pediátrico Docente "José Luis Miranda" entre los años 1969 y 1985, tratados con distintos esquemas terapéuticos, los cuales cumplieron los requisitos exigidos para suspender el tratamiento, que son:

1. Haberse mantenido en remisión completa por 3 a 4 años después de iniciado el tratamiento.
2. Haberse mantenido en remisión hematológica por 3 a 4 años y en remisión completa como mínimo 2 años después de una recaída extramedular.
3. Haberse mantenido en remisión completa 3 años después de una recaída hematológica.

Sólo 3 pacientes habían sido tratados antes de iniciarse en nuestro centro el estudio cooperativo del GLATHEM, y los 49 restantes están incluidos en distintos protocolos de este estudio.^{17,18}

Del total de los casos, 48 se encontraban en la primera remisión completa y 4 en la segunda remisión. La duración del tratamiento fue de 5 años para los pacientes tratados antes de iniciarse en nuestro centro el estudio cooperativo GLATHEM y de 3 a 4 años para los pacientes incluidos en los diferentes protocolos de este estudio.

Después de suspendido el tratamiento, los pacientes fueron seguidos por consulta, y se les realizó un chequeo clínico y hematológico a intervalos de 1 a 2 meses y examen de médula ósea y líquido cefalorraquídeo a intervalos de 3 meses durante el primero y el segundo año, y después cada 6 meses hasta los 4 años de suspendido el tratamiento. Posteriormente se chequean con exámenes de sangre periférica entre 3 y 6 meses indefinidamente.

Se describen las características iniciales de los pacientes, y se hace énfasis en los factores de mal pronóstico. Se compara la presencia de estos factores en la totalidad de los pacientes incluidos en los protocolos del GLATHEM con aquéllos que suspendieron el tratamiento.

Se consideraron 3 grupos pronósticos de acuerdo con los criterios del GLATHEM:¹⁹

Riesgo "bueno": todos los niños en edades comprendidas entre 2 y 8 años, con un número de leucocitos inferior a $10 \times 10^9/L$ y sin infiltración inicial del SNC o adenopatías mediastínicas.

Riesgo "malo": todos los pacientes con un número inicial de leucocitos mayor de $50 \times 10^9/L$ independientemente de otras características.

Riesgo "intermedio": los que no se ajustan a los criterios anteriores.

Se analizó el porcentaje de recaídas tardías, el momento de producirse, el sitio de las mismas y la evolución posterior de los pacientes. Se expresa la supervivencia y la situación actual de todos los casos.

RESULTADOS

En relación con la distribución de los pacientes por edad, el sexo y el color de la piel al momento del diagnóstico, se observa un franco predominio del grupo de edad entre 1 y 4 años y del sexo femenino (tabla 1).

TABLA 1. Distribución de los pacientes por edad, sexo y color de la piel

Edad en años	No. de pacientes	%
< 1	-	-
1 - 4	35	67,3
5 - 9	10	19,2
> 10	7	13,5
Sexo:		
Masculino	19	36,5
Femenino	33	63,5
Color de la piel:		
Blancos	40	76,9
Mestizos	10	19,2
Negros	2	3,8

La tabla 2 muestra el periodo en que fueron diagnosticados los pacientes y el porcentaje de casos que suspendieron el tratamiento en cada grupo. Puede observarse que de 118 pacientes incluidos en el GLATHEM, suspendieron el tratamiento 49 para el 44,5 %. Se observa asimismo que de los pacientes incluidos en los últimos protocolos de tratamiento (a partir de 1982), el 60 % ha concluido la terapéutica.

TABLA 2. Fecha de diagnóstico y protocolo del tratamiento

Fecha de diagnóstico	Incluidos en el estudio	Suspenden el tratamiento	%
Octubre de 1969 - marzo de 1973	-	3	-
Abril de 1973 - febrero de 1976	30	13	43,3
Marzo de 1976 - noviembre de 1979	39	13	33,3
Diciembre de 1979 - abril de 1982	24	8	33,3
Diciembre de 1982 - junio de 1985	25	15	60,0
GLATHEM	118	49	44,5

Comparando la distribución de casos por edad, sexo y color de la piel entre los pacientes del grupo de estudio y todos los que fueron incluidos en los distintos protocolos del GLATHEM, (tabla 3), observamos que aunque el porcentaje de casos de los que pudieron concluir su terapéutica predominó en el grupo de edad de 2 a 10 años, no existieron diferencias significativas con los restantes grupos de edad. El sexo femenino predominó entre los pacientes de evolución favorable, siendo esta diferencia estadísticamente significativa para $p < 0.025$. No hubo diferencias con respecto al color de la piel.

TABLA 3. Edad, sexo y color de la piel

Características iniciales	Incluidos en el estudio (118)	Suspensión del tratamiento (49)	%	Valor de p
Edad: (en años)				
< 2	10	4	40.0	a) NS
2 - 10	92	40	43.5	
> 10	16	5	31.2	
Sexo:				b) $p < 0.025$
Masculino	57	18	31.6	
Femenino	61	31	50.8	
Color de la piel				
Blanco	94	38	40.4	
Negros y mestizos	24	11	45.8	

Nota: $X^2 =$ a) 0.65; b) 5.53. NS: no significativo.

La tabla 4 muestra las manifestaciones clínicas que constituyen factores de mal pronóstico al comienzo de la enfermedad en la totalidad de los pacientes y en los que suspendieron el tratamiento, y no existieron diferencias significativas.

TABLA 4. Cuadro clínico inicial

Cuadro clínico inicial	Incluidos en el estudio (118)	Suspenden el tratamiento (49)	%	Valor de p
Visceromegalia ≥ 6 cm	22	7	31.8	NS
Masa mediastínica	13	3	23.1	NS
Leucemia del SNC	2	-	-	

Nota: a) X^2 : 0.91; b) 1.7.

Con respecto a los valores hematológicos (tabla 5), vemos que existió una diferencia muy significativa entre los pacientes que suspendieron el tratamiento con cifras de leucocitos superiores a $50 \times 10^9/L$ al comienzo de

la enfermedad, y los que presentaban valores de 10 a $50 \times 10^9/L$. Sin embargo, comparando estos últimos con los que presentaban valores de menos de $10 \times 10^9/L$, las diferencias no fueron significativas. Los valores de hemoglobina entre la totalidad de los pacientes y los que suspendieron el tratamiento no mostraron diferencias apreciables. Sin embargo, la coloración de PAS fue positiva en el 45,6 % de los pacientes que suspendieron el tratamiento y negativa sólo en el 15,4 %, por lo que esta diferencia es muy significativa ($p < 0,025$).

TABLA 5. Cuadro hematológico

Cuadro hematológico inicial	Incluidos en el tratamiento N = 118	Suspenden el tratamiento N = 49	%	Valor de p
Cifra de leucocitos				
($10^9/L$)				
< 10	45	23	51,1	a) NS
10 - 50	49	23	46,9	b) < 0,005
> 50	24	3	12,9	
Hemoglobina (mg/L)				
< 100	109	45	41,3	
≥ 100	9	4	44,4	
Coloración de PAS en células blásticas (98 casos)				
Positivo	79	36	45,6	
Negativo	26	4	15,4	p < 0,025
No realizado	13	9	-	

Nota: X^2 : a) 0,5; b) 12,4; c) 5,4. NS: no significativo.

Comparando los grupos de pronóstico establecidos en nuestro trabajo en la totalidad de los pacientes incluidos en el GLATHEM y los que pudieron suspender el tratamiento, vemos que en los de "buen" pronóstico se suspendió la terapéutica en más del 60 %, mientras que en los de pronóstico "malo" sólo fue posible hacerlo en el 12,5 %. Las diferencias fueron significativas entre "malo" e "intermedio", pero no entre "intermedio" y "buen" pronóstico (tabla 6).

TABLA 6. Relación entre los grupos pronósticos y la suspensión del tratamiento (GLATHEM)

Grupos pronósticos	Incluidos en el estudio (110)	Suspenden el tratamiento (42)	%	Valor de p
Bueno	28	17	60,7	
Intermedio	66	29	43,9	a) NS
Malo	24	3	12,5	b) < 0,025

Nota: X^2 = a) 2,2; b) 6,2.

En la tabla 7 observamos el porcentaje de recaídas, el sitio de producirse y los meses sin tratamiento al ocurrir las mismas. Sólo 8 de los 52 pacientes (15,5 %) han recaído en un periodo de observación que fluctúa entre 6 meses y 14 años. Los 44 restantes (84,6 %) se mantenían en remisión. Predominaron las recaídas de la médula ósea y en el primer año fuera de tratamiento. Es de señalar que un paciente recayó al nivel del SNC a los 40 meses de concluida la terapéutica.

TABLA 7. Evolución de los pacientes después de suspender el tratamiento. Porcentaje de recaídas y momento de aparición de las mismas

Situación de la recaída	No.	%	Meses sin tratamiento al ocurrir la recaída				
			12	13-24	25-36	36-48	48
Médula ósea	3	5,8	1	-	2	-	-
SNC	2	3,8	1			1	
Testículo	2	3,8	1	1	-	-	-
Ovario y médula ósea	1	1,9	-	1			
Total de recaídas	8	15,4	3	2	2	1	-
Sin recaídas	44	84,6					
Total	52	100					

Analizando la situación actual de todos los pacientes tabla 8, se observa que 44 (84,6 %) se mantenían en remisión. De los pacientes que recayeron, 4 fueron tratados nuevamente y se encuentran actualmente sin tratamiento en un periodo que fluctúa entre 1 y 4 años. Por lo tanto, en el momento actual, 48 pacientes (92,3 %) se mantienen sin ninguna medida terapéutica. Dos pacientes fallecieron, 1 afecto de síndrome de Down, más hepatitis B con cirrosis hepática, que fallece en remisión de la leucemia y la otra paciente que fallece por meningoencefalitis a meningococo, después de haber recibido un ciclo de tratamiento con citostáticos. Ambos pacientes se encuentran en los que habían recaído. Dos pacientes están con tratamiento por más de una recaída y con pocas posibilidades de curación. En total sobreviven 50 niños (96,1 %) y de ellos 48 con altas posibilidades de una curación definitiva de su enfermedad.

La tabla 9 muestra el tiempo de tratamiento suspendido de los 48 pacientes que se encuentran fuera de quimioterapia actualmente, y puede observarse que 24 de ellos llevan más de 4 años sin ninguna medida terapéutica.

TABLA 8. Situación actual de la totalidad de los pacientes

Situación actual	No.	%
Sin tratamiento en la remisión inicial	44	84,6
Sin tratamiento después de la recaída	4	7,6
Sin tratamiento (subtotal)	48	92,3
En tratamiento por recaídas	2	3,8
Sobreviven (subtotal)	50	96,1
Fallecido en remisión prolongada después de una recaída	2	3,8
Total	52	100

Vemos además que 25 pacientes llevan más de 10 años de diagnosticados y los restantes se encuentran entre 3 y 10 años. Debe señalarse que estos niños y adultos jóvenes se encuentran incorporados a las actividades propias de su edad: la escuela, el trabajo o el hogar. De ellos, 6 no tienen edad escolar, 16 se encuentran en la enseñanza primaria, 18 en diferentes niveles de la enseñanza media, 6 se encuentran incorporados a distintos centros de trabajo y 4 son amas de casa. Cinco pacientes han contraído matrimonio y 2 tienen hijos sanos.

TABLA 9. Tiempo sin tratamiento y sobrevida

Años sin tratamiento (48 casos)	No. de pacientes	%
< 1	19	18,7
1 - 4	15	31,2
≥ 4	24	50,0
Sobrevida en años (50 casos)		
3 - 5	13	26,0
6 - 10	12	24,0
> 10	25	50,0

DISCUSION

Desde hace varios años, distintos autores han publicado series numerosas de pacientes con LLA de largas sobrevividas. Buchernal²⁰ en 1968 colectó datos de una serie numerosa de pacientes que habían sobrevivido por 5 años o más y señaló que después de 4 años de evolución sin evidencias de recaída podía valorarse la suspensión del tratamiento.

El grupo argentino de tratamiento de la leucemia aguda (GATLA) en una serie de pacientes con largas sobrevividas, informó que el 80 % de aquéllos que sobrevivieron por más de 4 años,²¹ tenían la posibilidad de mantenerse en remisión completa por varios años.

Pinkel²² ha señalado que después de 3 ó 4 años de remisión completa, las recaídas son mínimas cuando se ha realizado un tratamiento correcto. Otros autores han recomendado el empleo de la quimioterapia por sólo 2 años y medio a 3 años, teniendo en cuenta sus efectos colaterales y la falta de evidencia,^{2,7} de que un tratamiento más prolongado pueda prevenir las recaídas. Con los actuales protocolos que emplean poliquimioterapia inicial intensiva, no parece ser necesario prolongar el tratamiento de mantenimiento más allá de los 2 años.⁷

Basado en las observaciones anteriores el GLATHEM propuso suspender el tratamiento en pacientes con LLA a los 4 años de remisión completa en los primeros estudios realizados, disminuyéndose posteriormente el tiempo de tratamiento a 3 años.

De 118 de nuestros pacientes incluidos en los distintos protocolos del GLATHEM, suspendieron el tratamiento 49 (44,5 %).

Esto coincide con lo señalado por George et al. que informan la suspensión del tratamiento en el 44 % de 278 niños incluidos en diferentes protocolos clínicos y esto es superior a lo informado por otros autores.²²

Se hace evidente también la mejor evolución de los pacientes incluidos en los protocolos más recientes (82-84), de los cuales el 60 % pudo suspender el tratamiento. En estos estudios se utilizó una quimioterapia más intensa en las etapas iniciales de la enfermedad, lo cual se ha señalado como uno de los aspectos más importantes para obtener un número elevado de curaciones.^{7,12}

En relación con los factores pronósticos al comienzo de la enfermedad, George et al.⁴ señalan que tuvieron menos probabilidad de suspender el tratamiento en su serie los pacientes con grandes leucocitos de más de $10 \times 10^9/L$, con ensanchamiento mediastinal y del sexo masculino. Rosen et al.²³ encontraron diferencias importantes entre los pacientes con cifras de leucocitos superiores e inferiores a $10 \times 10^9/L$.

En nuestro estudio representó factores de mal pronóstico aisladamente la cifra de leucocitos superiores a $50 \times 10^9/L$, pertenece al sexo masculino y con coloración de PAS negativa en las células blásticas. Como se señaló anteriormente, con la terapéutica agresiva al inicio de la enfermedad que se realiza actualmente, se tiende a borrar las diferencias de evolución de acuerdo con los factores pronósticos. Sin embargo, el número de pacientes

tratados en nuestro estudio con los esquemas modernos, no es suficiente para sacar conclusiones al respecto.

Actualmente la eficacia del tratamiento de los niños con LLA se mide por la proporción de pacientes que permanecen en remisión después de suspender el mismo, pues lo que se persigue es la curación de la enfermedad.

Aur et al.²⁴ descubrieron la evolución de 132 niños con tratamiento suspendido que habían recibido quimioterapia combinada por 2 años y medio a 3 años. El porcentaje de recaídas fue del 16 %.

George et al.⁴ informaron el 19 % de recaídas en su serie, las cuales se produjeron en los primeros 4 años de tratamiento suspendido. Moe²⁵ describió el resultado del cese del tratamiento de 160 niños de 5 países escandinavos a los 3 años de remisión completa. Se produjo el 18 % de recaídas en un periodo de observación de 6 a 36 meses. Gustafsson et al.²⁶ tuvieron el 20 % de recaídas en 246 niños con tratamiento suspendido.

De las observaciones anteriores se desprende que se produce alrededor del 20 % de recaídas después de suspenderle su tratamiento a pacientes con LLA. En nuestro estudio se ha producido entre el 15 y el 16 % de recaídas en un periodo de observación de 6 meses a 14 años, lo que es igual o inferior a lo señalado por otros autores.

Se señala que el riesgo de recaídas es más evidente durante el primer año de suspendido el tratamiento y desaparece después de los 4 años. Distintos autores en series numerosas de pacientes no han observado recaídas pasados los 4 años de concluida la terapéutica.^{4,27} Amadori et al.²⁷ señalan que en su serie las recaídas se produjeron entre los 4 y los 32 meses. En nuestro estudio, las recaídas ocurrieron entre los 6 y los 40 meses de concluido el tratamiento con predominio en el primer año.

Se ha señalado que la aparición de recidivas durante el año siguiente a la suspensión del tratamiento parece ser notablemente menor con el empleo de quimioterapias más intensivas.⁷ En nuestro estudio no se han producido recaídas en los pacientes tratados con los protocolos 82-84, pero sólo 7 niños han sobrepasado el primer año sin quimioterapia.

Es de señalar que 24 de nuestros pacientes han pasado ya los 4 años fuera de tratamiento, por lo que pueden considerarse prácticamente curados de su enfermedad, pues las recaídas después de ese tiempo son excepcionales. En la literatura médica revisada existen informes de recaídas muy tardías con regímenes terapéuticos poco agresivos.^{20,28}

Se ha señalado que los factores pronósticos no tienen valor después de pasados 3 años de remisión completa, excepto el sexo masculino. George et al. informaron en su serie el 21 % de recaídas en varones y el 10 % en las hembras. En nuestro estudio, el porcentaje de recaídas en varones y hembras fue del 23 % y del 9 % respectivamente, lo que coincide con los resultados antes señalados.

Se ha planteado que las recaídas comportan un mal pronóstico tanto durante la terapéutica como una vez concluida la misma. No obstante, algunos pacientes que recaen fuera de tratamiento pueden tener nuevas remisiones prolongadas, sobre todo en recaídas extramedulares.²⁹ De los

pacientes que recayeron, 5 hicieron nuevas remisiones prolongadas y fue posible suspender de nuevo el tratamiento. Rivera et al.^{29,30} informaron la segunda suspensión del tratamiento en 4 niños con LLA con recaídas extramedulares. Es de interés señalar que de nuestros pacientes con segunda suspensión del tratamiento, 2 eran recaídas medulares y el tiempo sin tratamiento de todos los casos fluctúa entre 1 y 5 años.

COMENTARIOS

Con los avances en cuanto al tratamiento de la LLA en nuestro medio, más del 40 % de los pacientes diagnosticados en los últimos 15 años han podido concluir la terapéutica, y se han elevado al 60 % en los últimos protocolos utilizados. Es de interés que antes del inicio del GLATHEM en nuestro medio sólo el 10 % de los niños aproximadamente tenía sobrevida prolongada. El alto porcentaje de casos que se mantiene sin evidencias de enfermedad demuestra la posibilidad real de curación de ésta, como ha sido planteado por varios autores. Los pacientes con grandes leucocitosis superiores a $50 \times 10^9 / L \times mm^3$, coloración de PAS negativa en las células blásticas y del sexo masculino, tuvieron menos probabilidad de suspender la terapéutica. El sexo masculino persiste como un factor de riesgo de recaída después de concluido el tratamiento. Los pacientes que recaen deben ser tratados intensamente de nuevo por la posibilidad de nuevas remisiones prolongadas.

SUMMARY

The course of the disease in 52 patients with acute lymphoid leukemia (ALL) diagnosed from 1969 to 1985 is analyzed. Most of these patients had been included in different protocols of the Latin American Group of Malignant Hemopathies Treatment (GLATHEM). The sample represents all patients where it was possible to stop therapy during this period. From a total of 118 people under 15 included in GLATHEM, 49 discontinued treatment (44.5 %). With the most recent protocols, this percentage increased to 60 %. The most important factors of poor prognosis at the onset of the disease were leukocytosis higher than $50 \times 10^9 / L$, PAS positive stain in blast cells and in males. More than 60 % of all patients with a good prognosis could complete treatment as compared to only 12.5 % of those with a bad prognosis. In a follow-up period from 6 months to 15 years, there have been 8 relapses (15.5 %). There have been no relapses beyond the fourth year of completion of therapy. Of patients with relapses, five had protracted relapses and therapy was stopped again. There are 50 survivors, 25 of them for more than 10 years.

RESUME

On analyse l'évolution de 52 malades atteints de leucémie lymphoïde chronique aiguë (LLA) diagnostiqués entre 1969 et 1985, dont la plupart inclus dans différents protocoles du Groupe Latino-Américain de Traitement d'Hémopathies Malignes (GLATHEM). Cette échantillon constitue la totalité de malades chez lesquels il a été possible d'arrêter la thérapeutique pendant cette période. Sur un total de 118 individus âgés de moins de 15 ans inclus dans le GLATHEM, chez 49 (44.5 %) on a arrêté le traitement.

Au moyen de l'emploi des protocoles les plus récents, le pourcentage s'est élevé à 60 %. Les facteurs de mauvais pronostic les plus importants pendant la phase initiale de la maladie ont été la leucocytose supérieure à $50 \times 10^9/L$, la coloration de PAS positive dans les cellules blastiques et le sexe masculin. Plus de 60 % de tous les patients ayant un bon pronostic ont pu conclure la thérapeutique, mais seulement 12,5 % des malades dont le pronostic était "sombre". Au cours d'une période d'observation de 6 mois à 15 ans, il s'est produit 8 rechutes (15,5 %). Il n'y a pas eu de rechutes 4 ans après avoir conclu la thérapeutique. Sur le total de sujets qui ont présenté une rechute, 5 ont montré des rémissions prolongées et on a arrêté de nouveau la thérapeutique. Cinquante malades sont encore vivants, la survie étant de plus de 10 ans dans 25 cas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. SIMONE, J. V. ET AL.: Combined modality therapy modelity therapy of acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 35: 25, 1975.
2. FREI, E.; S. E. SALLAN: Acute lymphoblastic leukemia treatment. *Cancer* 42: 828, 1978.
3. HENZE, H. J. ET AL.: Ergebnisse der studie BFM 76-79 Zur behandlung der akuten lymphoblastischen leukemic bei kin der und jugendlichen klin. *Pediatr BD* 193: 145-154, 1981.
4. GEORGE, S. L. ET AL.: A reappraisal of the results of stopping therapy in childhood leukemia. *N Engl J Med* 300: 269, 1979.
5. GONZALEZ, A.: Clasificación y factores pronósticos de la leucemia linfocítica aguda (LLA) del niño. *Rev Cubana Pediatr* 56: 82, 1984.
6. SIMONE, J. V. ET AL.: Initial featores and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 36: 2099, 1975.
7. ORTEGA, J. J.: Tratamiento de las leucemias agudas linfoblásticas en el niño. Estado actual y perspectivas. *Sangre* 32: 470, 1987.
8. MILLER, D. R. ET AL.: Use of prognostic factors in improving the desing and efficiency of clinical trial in chilhood leukemia. *Children's cancer Study Group Report. Cancer Treat Report* 64: 381, 1980.
9. SALLAN, S. E. ET AL.: Cell surface antigens: prognostic implication in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 55: 395, 1980.
10. SZOLLAR, J. ET AL.: Prognostic factors in acute lymphoid leukemia of childhood. I. Cytogenetic Studies. *Acta Paediatr Hungarica* 27: 289, 1986.
11. LILLEYMAN, ET AL.: Perudio Acid-Schiff reaction and prognosis in lymphoblastic leukemia. *J Clin Pathol* 32: 158, 1979.
12. RICHM, H. ET AL.: The Berlin chilhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *Study 1970-1976. Am J Pediatr Hematol Oncolol* 2: 299, 1980.
13. SVARCH, E. ET AL.: Leucemia Linfoide Aguda. Evolución de 205 niños. *Rev Cubana hematol Inmunol Hemoter* 2 (1): 42, 1986.
14. SVARCH, E. ET AL.: Evolución a largo plazo del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). *Protocolo 10-LLA-72. Sangre* 27: 370, 1982.
15. GONZALEZ, A. ET AL.: Resultados preliminares del tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica del niño en Cuba. *Protocolos 3-LLA-82 y 1-LLA-84 del Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatias Malignas. Rev Cubana hematol Inmunol Hemoter* 2: 263, 1986.
16. RIEHM, H.: Acute lymphoblastic leukemia treatment results in threee BFM Studies (1970-1981) in leukemia riserde. *In: Advances in Cell Biology and treatment Berlin. Ed. Elsevier Sience Publishing, 1983. P. 251.*
17. VERGARA, B.; H. J. BLAU: Acute lymphoblastic leukemia. Survival in children. *Folia Haematol* 109: 726, 1982.
18. VERGARA, B. ET AL.: Leucemia linfoblástica. Supervivencia y evolución en nuestro medio (1972-1980). *Rev Cubana Pediatr* 56: 87, 1984.
19. GRUPO LATINOAMERICANO DE TRATAMIENTO DE HEMOPATIAS MALIGNAS (GLATHEM): *Protocolo 1-LLA-84.*

20. BUCHEMAL, J. C. Long-term survivors in acute leukemia and Burkitt's tumor. *Cancer* 21: 595, 1968.
21. GATLA Y GLATEM: Leucemia linfocítica aguda: Informe de los progresos del grupo en su décimo aniversario. Reunión del 7 al 9 de diciembre de 1977. Edición propia. Pp. 1-43.
22. PINKEL, D.: Tratamiento de la leucemia aguda. *Clin Pediatr North Am* 23: 117, 1976.
23. ROSEN, R. B.; J. NOWAK: Survivals of 5 to 15 years in acute leukemia in children. Current results and prospects of cure. *Cancer* 34: 501, 1974.
24. AUR, R. J. A. ET AL.: Cessation of therapy during complete remission of childhood acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 291: 1230, 1974.
25. NOE, P. J.: Cessation of therapy in childhood leukemia A survey of 160 cases from the nordic countries. *Acta Pediatr Scand* 67: 145, 1978.
26. GUSTAFSSON, G. ET AL.: Acute lymphoblastic leukemia in Swedish children 1974-1978. *Acta Pediatr Scand* 70: 609, 1981.
27. AMADORI, S. ET AL.: Long-term Survival in adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 52: 30, 1983.
28. FELDMAN, F.; C. U. TAN: Acute leukemia relapse after prolonged remission. *J Pediatr* 76: 76: 926, 1970.
29. RIVERA, G. ET AL.: Second Cessation of therapy in childhood lymphocytic leukemia. *Blood* 53: 1114, 1979.
30. RIVERA, C. K. ET AL.: Intensive Retreatment of childhood acute Lymphoblastic Leukemia in First Bone Marrow Relapse: A Pediatric Oncology Group Study. *N Engl J Med* 305: 273, 1986.

Recibido: 31 de mayo de 1988. Aprobado: 20 de junio de 1988.

Dra. Berta Vergara Domínguez. Hospital Pediátrico Docente "José Luis Miranda". Avenida Doble Vía y Calle 1ra. Reparto Escambray. Santa Clara. Villa Clara. VC 50100.