

Resultados del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en niños

Margarita Quintero de Charry, M.D.*

RESUMEN

El objetivo general de este estudio fue evaluar los resultados de las fases de inducción, consolidación y reinducción del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), utilizado en el Hospital Universitario del Valle (HUV), durante el período comprendido entre enero, 1993 y abril, 1999. Se estudiaron 2 grupos de niños con LLA: 52 de bajo riesgo y 57 de alto riesgo. Se asignaron a diferentes protocolos de quimioterapia, de acuerdo con los criterios de clasificación de riesgo establecidos. Se utilizaron la prueba de chi cuadrado (χ^2) y la prueba exacta de Fisher para analizar las características de cada cohorte. Se obtuvieron riesgos relativos e intervalos de confianza del 95% para evaluar la asociación entre la edad, el recuento de leucocitos al momento del diagnóstico, la morfología Franco-Américo-Británica (FAB), y la presencia de remisión completa al final de la inducción, con el desarrollo de recaídas, remisión sostenida y muerte. El análisis de supervivencia libre de eventos se realizó con el método de Kaplan-Meier y se compararon las curvas utilizando la prueba de "log rank". No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de remisión completa entre el grupo de bajo riesgo (94.2%) y el de alto riesgo (89.4%) ($p=0.36$); 71% de los niños que lograron remisión completa, permanecieron en remisión sostenida ($p=0.00$). La incidencia acumulada de recaídas fue mayor en los niños de alto riesgo que en los de bajo riesgo (RR 2.2; IC 95% 1.10-4.70); 94.9% de los pacientes que no hicieron recaídas lograron permanecer en remisión sostenida hasta el final del período de observación ($p=0.00$). La supervivencia libre de eventos fue más pobre en el grupo de bajo riesgo (40%) que en el de riesgo alto (50%), prueba de "log rank"=0.049. Desde el punto de vista biológico, los niños de bajo riesgo deberían tener una mejor supervivencia que los de alto riesgo, como se informa en la literatura. La pobre supervivencia del grupo de bajo riesgo encontrada en este estudio se puede atribuir a una clasificación inadecuada de estos pacientes debido a la falta de disponibilidad del inmunofenotipo y cariotipo, necesarios para identificar factores pronóstico que determinan la asignación al tratamiento. El manejo óptimo de los niños con LLA requiere la evaluación inicial con técnicas de laboratorio que generen información citogenética, inmunológica y molecular.

Palabras claves: Leucemia linfoblástica aguda. Riesgos alto y bajo.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más común en niños. Constituye 25% de todos los cánceres en la edad pediátrica y aproximadamente 75% de todos los casos de leucemia en la infancia¹. La incidencia es de 3-4 casos por cien mil niños en EE.UU.^{2,3} similar a la encontrada en Colombia en los últimos años⁴.

Los grandes avances en el éxito de su tratamiento comprenden un período de 50 años durante el cual ha dejado de ser una condición unifor-

memente fatal para constituirse en una enfermedad con una tasa de curación entre 65% y 75% en los países desarrollados^{5,7}. Los progresos realizados en la década de 1990 con relación a la caracterización molecular, cariotipo e inmunofenotipo de los blastos leucémicos ha mejorado la comprensión de la biología de la LLA y ha refinado los criterios de clasificación de riesgo, lo cual permite la asignación adecuada de los pacientes a diferentes esquemas de tratamien-

to⁸⁻¹⁰. La combinación de estos avances, sumada a la continua mejoría en las medidas de soporte, ha producido la tasa de curación mencionada^{11,12}. Sin embargo, en países en vías de desarrollo como Colombia, las limitaciones económicas y las políticas de salud no han permitido implementar en todos los centros la infraestructura necesaria para brindar el manejo óptimo a estos pacientes lo cual se traduce en tasas de curación más bajas y una sobrevida mucho más corta¹³. El objetivo general de este estudio fue hacer el seguimiento de dos cohortes de niños con LLA, de

* Docente Ad-Honorem, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali. Pediatra Hemato-oncóloga, Hospital Universitario del Valle, Cali.

riesgos alto y bajo, con el fin de evaluar los resultados de las fases de inducción, consolidación y reinducción del tratamiento utilizado en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Universitario del Valle (HUV), Cali, Colombia, durante el período comprendido entre enero, 1993 y abril, 1999. Los objetivos específicos son:

1. Determinar la asociación entre la edad, el recuento de leucocitos al momento del diagnóstico, la morfología Franco-Américo-Británica (FAB), y la presencia de remisión completa al final de inducción, con el desarrollo de recaídas, remisión sostenida y muerte.
2. Evaluar la efectividad del tratamiento mediante la determinación de la mortalidad, recaídas y remisión sostenida en las cohortes seguidas y a través del análisis de supervivencia libre de eventos.

METODOLOGÍA

Pacientes. Se revisaron las historias clínicas de 178 niños menores de 15 años que ingresaron por primera vez al HUV con diagnóstico de LLA entre enero 1, 1993 y diciembre 31, 1998. Todos los pacientes que llenaron los criterios clínicos y de laboratorio para LLA¹⁴ fueron elegibles independientemente de las características de presentación. El diagnóstico se confirmó con la evaluación de los extendidos de médula ósea teñidos con Wright, por parte de los pediatras hematólogos que laboran en la institución. La clasificación morfológica se hizo de acuerdo con los criterios FAB, asignando las categorías L1, L2, L3¹⁵. Se excluyeron aquellos pacientes que no completaron el tratamiento hasta llegar al final de la fase de reinducción (60 niños) y quienes no cumplieron los criterios de

selección (9 niños).

Los pacientes se clasificaron en dos grupos: alto y bajo riesgo, de acuerdo con los criterios universalmente conocidos¹⁶⁻¹⁸. Se asignaron al grupo de alto riesgo los niños con edad menor de 2 años o ≥ 10 años, recuento de leucocitos mayor o igual a 30,000, síndrome linfoma/leucemia, o morfología FAB L3. Los demás se consideraron de bajo riesgo. No se investigaron los marcadores celulares de superficie con anticuerpos monoclonales (inmunofenotipo) por no tener disponibilidad de esta prueba en el HUV; por la misma razón no se evaluó el índice de ADN ni se realizaron estudios citogenéticos para encontrar anomalías cromosómicas.

Tratamiento. Una vez confirmado el diagnóstico, los pacientes se hospitalizaron y se asignaron a diferentes protocolos de quimioterapia según la clasificación de riesgo (Figuras 1 y 2). A los niños que evidenciaron respuesta adecuada se les dio de alta y continuaron su terapia en forma ambulatoria. Su seguimiento se llevó a cabo hasta abril 30, 1999. Los datos se consignaron en la historia clínica en cada consulta de control realizada por los médicos especialistas con una frecuencia aproximada de 4 semanas. Se tomaron hemogramas antes de cada aplicación de quimioterapia parenteral. Se omitió la aplicación si el recuento absoluto de neutrófilos era menor de 1,000 y/o el recuento plaquetario menor de 50,000. En estos casos la quimioterapia se aplicó a la semana siguiente o cuando el recuento absoluto de granulocitos era $\geq 1,000$. En aquellos pacientes que terminaron tratamiento, el seguimiento se hizo cada mes durante 3 meses; cada 3 meses durante los próximos 9 meses; cada 6 meses durante 1 año y luego se controlaron cada año. Se realizó una médula ósea y una

punción lumbar de control al año de finalizada la quimioterapia para verificar remisión sostenida (RS). La información concerniente a las recaídas, muertes, fallas al tratamiento y RS, se registró durante este período.

Definiciones. Se diagnosticó compromiso de sistema nervioso central (SNC) con el hallazgo de linfoblastos en la citología del líquido cefalorraquídeo o parálisis de nervios craneales¹⁹. El compromiso extramedular se evidenció con el hallazgo de masa mediastinal, infiltración ósea, aumento del tamaño renal o infiltración del SNC²⁰. Se definió remisión completa (RC) cuando se encontraron menos del 5% de blastos en el aspirado de médula ósea realizado en la quinta semana del protocolo (final de inducción), con evidencia de regeneración normal de las células hematópoyéticas y ausencia de signos y síntomas clínicos de leucemia²¹. Se definió remisión sostenida (RS) cuando el paciente permaneció en remisión completa hasta el momento de finalizar el estudio²². Se definió recaída de médula ósea como la reaparición de los signos clínicos y/o de laboratorio relacionados con leucemia linfoblástica después de haber logrado remisión completa, confirmada por la presencia de por lo menos 25% de blastos en el aspirado de médula ósea. Se definió recaída del SNC como la aparición de células inmaduras (blastos) en la citología de líquido cefalorraquídeo (LCR) después de haber tenido uno previamente normal.

Análisis estadístico. Las características de base de cada cohorte seguida (pacientes de riesgos alto y bajo) se analizaron utilizando la prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher²³. Se obtuvieron riesgos relativos e intervalos de confianza del 95% para evaluar la asociación de las variables categóricas²⁴. El análisis de supervi-

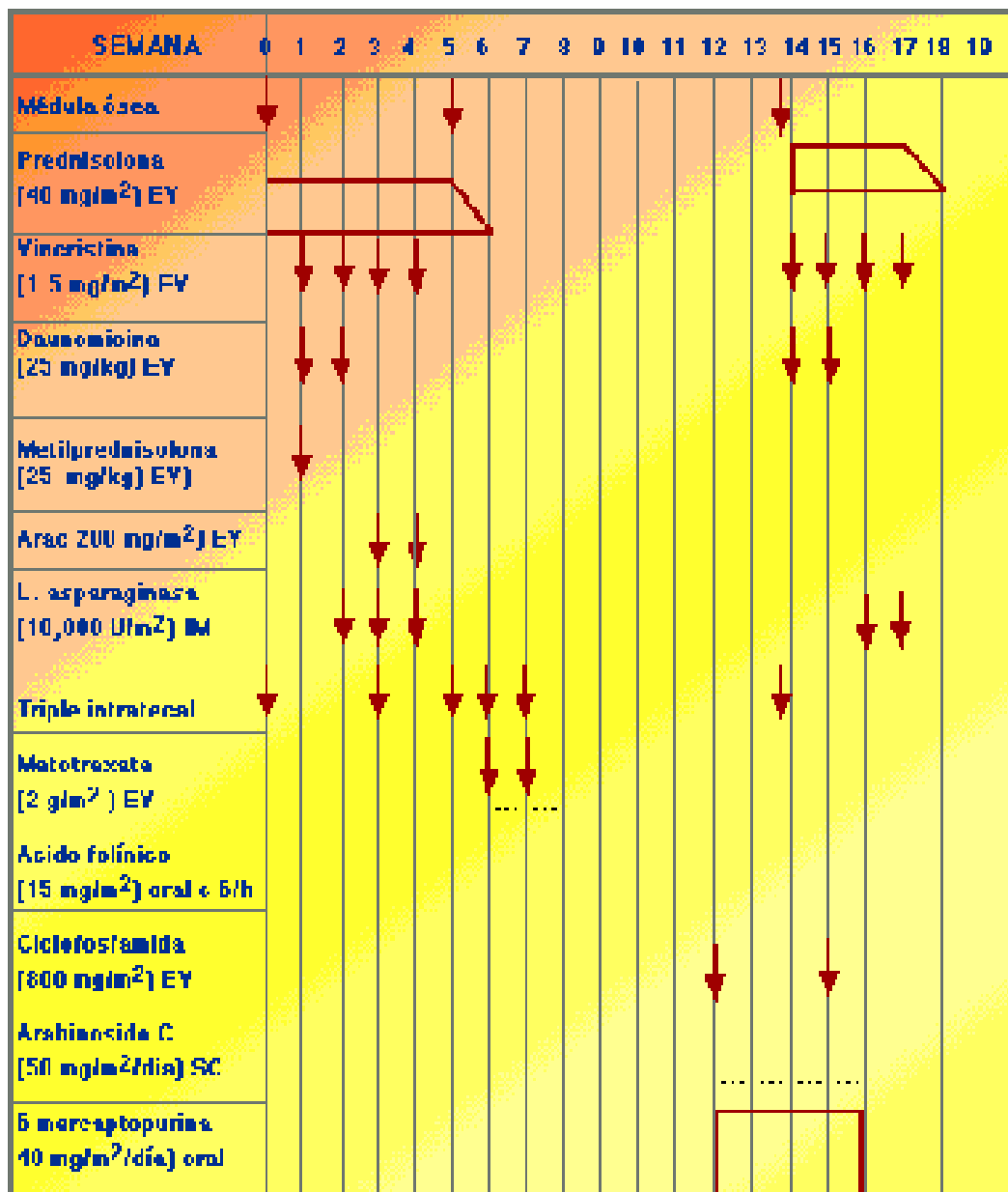


Figura 1. Leucemia linfoblástica aguda. Riesgo alto. Inducción, consolidación, reinducción. HUV, Cali

vencia con el método de Kaplan-Meier se realizó para cada grupo de pacientes y se compararon las curvas utilizando la prueba de “log rank”²⁵. La supervivencia se definió como sobrevida libre de eventos desde el comienzo del tratamiento hasta el final de la observación. Se definieron tres tipos de eventos: recaídas duran-

te el tratamiento o después de haberlo finalizado, no respuesta a la inducción y muertes en remisión²⁶.

RESULTADOS

Características de presentación de los pacientes. Las características de los pacientes al momento del diagnós-

tico y su distribución de acuerdo con la clasificación de riesgo aparecen en el Cuadro 1. La mayoría de los pacientes eran de sexo femenino y el rango de edad fue entre 1 y 14 años con 1.8% menor de 2 años, 78.8% entre 2-9 años y 19.2% mayor o igual a 10 años. El Cuadro 1 también muestra la distribución de acuerdo con el

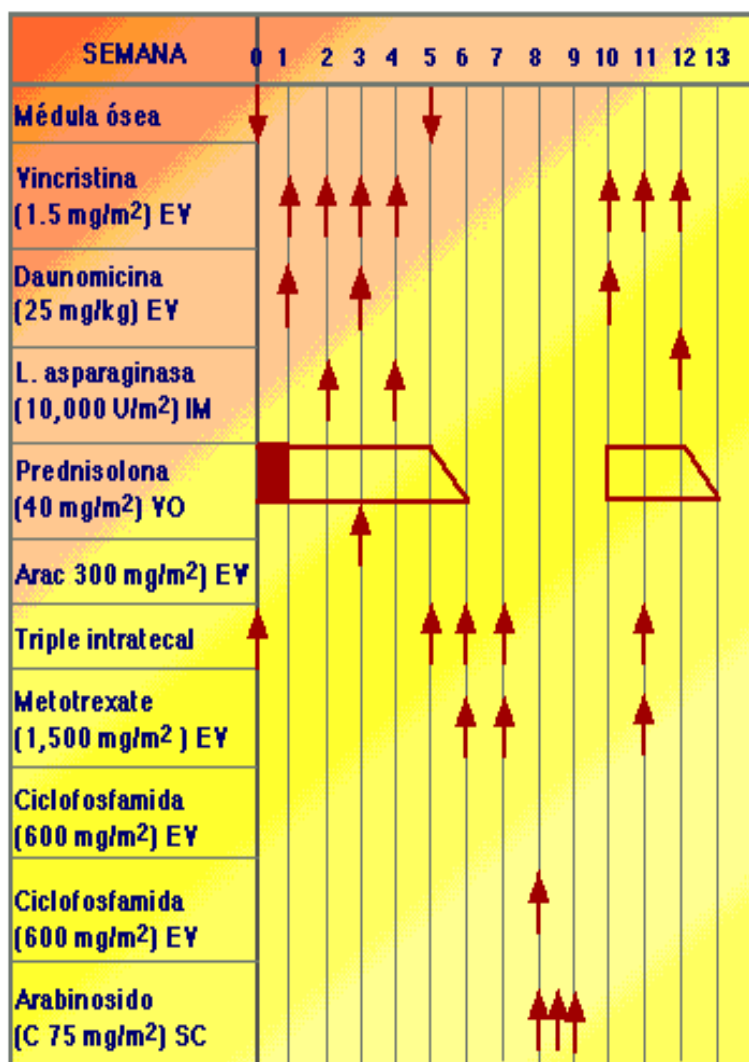


Figura 2. Protocolo de LLA riesgo bajo. Inducción, consolidación, reinducción. HUV. Cali

recuento de leucocitos y la clasificación morfológica. Se observaron diferencias estadísticamente significativas con relación al género ($p=0.04$), a la edad ($p=0.00$) y al recuento de leucocitos ($p=0.00$).

Respuesta al tratamiento de inducción. El Cuadro 2 informa los resultados del tratamiento de los grupos según el riesgo. Cien niños lograron remisión completa, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de riesgos alto y bajo ($p=0.36$). De los

9 pacientes que no lograron remisión completa, 7 recibieron 2 semanas más de inducción y finalmente, consiguieron remisión completa confirmada por médula ósea, retomando el protocolo convencional después de ella; los otros 2 niños nunca lograron remisión. No se informaron muertes durante este período.

Ocurrencia de recaídas. Todos los pacientes se observaron hasta el final del estudio. El promedio de días observados fue 615 para los de riesgo bajo y 677 para los de riesgo alto

($p=0.35$). El Cuadro 2 muestra que la incidencia acumulada de recaídas fue mayor en los niños de riesgo alto que alcanzaron remisión completa que en los de riesgo bajo, teniendo los primeros un $RR=2.2$ (IC 95%: 1.10-4.70) con respecto a los segundos. El sitio más común de recaída fue la médula ósea con una proporción mayor en los niños de riesgo bajo (6 de 8 recaídas, 75%) que en los de riesgo alto (11 de 20 recaídas, 55%). Las recaídas de médula ósea fueron observadas en 6 de 49 pacientes de riesgo bajo y en 11 de 51 pacientes de riesgo alto que habían logrado remisión completa.

El tiempo promedio transcurrido antes de las recaídas fue 684 días para los niños de riesgo bajo y 406 para los de riesgo alto ($p=0.07$). La mayoría de las recaídas (82.1%) ocurrió en los primeros 2 años después del diagnóstico, sólo 3 de 28 recaídas (10.7%) ocurrieron fuera del tratamiento. La tasa de incidencia de recaídas en los pacientes de riesgo alto fue más alta que en los de riesgo bajo (2.6 personas día; IC 95% 1.12-6.88). Todos los niños menores de 2 años y 30% de los niños con edad \cdot 10 años hicieron recaídas ($p=0.04$), pero 79% de los niños que tenían menos de 30,000 leucocitos al momento del diagnóstico no las hizo ($p=0.09$). No se encontró asociación de la clasificación FAB ($p=0.09$) ni de la presencia de remisión completa en la quinta semana ($p=0.88$), con el desarrollo de recaídas.

Pronóstico. Hubo 4 muertes en remisión: 3 en riesgo bajo y 1 en riesgo alto. Todas las muertes en remisión ocurrieron en los 2 primeros años después del diagnóstico, relacionadas con sepsis severa. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de riesgos alto y bajo con relación a la

Cuadro 1
Características de presentación de los niños con LLA tratados en el HUV, Cali

Pacientes	Riesgo bajo (%)	Riesgo alto (%)	p
Total	52	57	
Género			
Mujeres	29 (55.7)	21 (36)	0.04
Hombres	23 (44.2)	36 (63)	
Edad (años)			0.00
< 2	0	2 (3.5)	
2-9	52 (100)	34 (59.6)	
•10	0	21 (36.8)	
Leucocitos			0.00
<30,000	52 (100)	30 (52.6)	
30,000-100,000	0	19 (37.3)	
>100,000	0	8 (14)	
Compromiso extramedular	0	6 (10.5%)	
Morfología FAB			0.20
L1	28 (53.8)	26 (45.6)	
L2	24 (46.1)	28 (49.1)	
L3	0	3 (5.2)	

ocurrencia de muertes totales ($p=0.47$) ni con el desarrollo de remisión sostenida ($p=0.08$). Tampoco se observó asociación de la edad ($p=0.09$) ni de la clasificación FAB ($p=0.09$) con la presencia de remisión sostenida en las dos cohortes observadas. Sin embargo, 74.3% de los niños que tuvieron menos de 30,000 leucocitos al momento del diagnóstico hizo remisión sostenida, en comparación con los que tenían un número de leucocitos $\geq 30,000$ en quienes la proporción fue de 51.8% ($p=0.02$). Ningún niño de los 28 que hicieron recaídas, logró permanecer en remisión sostenida, mientras que 94.9% de los niños que no hicieron recaídas, permanecieron en remisión sostenida hasta el final de la observación ($p=0.00$); 71% de los pacientes que lograron remisión completa al final de inducción, permanecieron en remisión sostenida (RR=1.5; IC 95% 0.76-3.35) y 83% de los niños que lograron remisión completa estaban vivos hasta el final del período de observación (RR=0.3; IC 95% 0.14-0.63) (Cuadro 3).

La Figura 3 muestra la supervivencia libre de eventos en las cohortes de riesgos alto y bajo. Se puede observar que durante el primer año del tratamiento el descenso de la curva es más abrupto en los niños de alto riesgo, indicando mayor número de eventos. La curva correspondiente al grupo de riesgo bajo evidencia mejor sobrevida (75%) hasta aproximadamente el día 1,500 y luego desciende por

Cuadro 2
Resultados en los niños con LLA de alto y bajo riesgo. HUV, Cali

Pacientes	Bajo riesgo (%)	Alto riesgo (%)	p
Total	52 (47.7)	57 (52.3)	
Remisión completa	49 (94.2)	51 (89.4)	0.36
No remisión completa	3 (5.7)	6 (10.5)	
Recaídas	8 (16.3)	20 (39.2)	0.018
SNC	2 (4.0)	8 (15.6)	
Médula ósea	6 (12.2)	11 (21.5)	
Otras	0	1 (1.9)	
Muertes totales	9 (17.3)	13 (22.8)	0.47
Muertes en remisión	3 (5.7)	1 (1.7)	
Remisión sostenida	40 (76.9)	35 (61.4)	0.08

debajo de la curva del grupo de riesgo alto debido a las recaídas tardías, fuera de tratamiento, de dos pacientes pertenecientes al grupo de riesgo bajo. Por tanto, al final del período observado la supervivencia libre de eventos en el grupo de riesgo bajo es más pobre (40%) que la del grupo de riesgo alto (50%), mostrando una diferencia estadísticamente significativa (prueba "log-rank" $p=0.049$).

DISCUSIÓN

El objetivo general de este estudio fue evaluar la eficacia de las fases de inducción, consolidación y reinducción del tratamiento de la LLA en niños tratados en el HUV, Cali, Colombia, haciendo el seguimiento de dos cohortes históricas de riesgos alto y bajo.

Teóricamente, la quimioterapia del cáncer sería curativa si el tratamiento inicial fuera lo suficientemente efectivo para erradicar las células malignas antes de que adquirieran resistencia a los medicamentos²⁷. Este concepto ha conducido a una serie sucesiva de ensayos clínicos que prueban terapias iniciales intensivas con un número aumentado de agentes quimioterapéuticos²⁸. Varios protocolos de investigación han definido falla a la inducción como la persistencia de leucemia después de un mes de terapia²⁹. En este estudio los resultados muestran que la tasa de remisión completa después de un mes de inducción en los pacientes de riesgo bajo (94.2%) que recibieron tratamiento con cuatro medicamentos, fue semejante a la de los de alto riesgo (89.4%) en quienes se utilizaron cinco.

Hay poca información en la literatura con relación al manejo óptimo de los pacientes con LLA refractarios a la terapia de inducción inicial³⁰. En este estudio, 7 (77.7%) de 9 niños lograron remisión completa con vincristina, etoposido y prednisolona, lo cual sugiere que pueden ofrecérseles múltiples regímenes de inducción a este tipo de pacientes.

Es claro que la tasa de recaídas fue significativamente

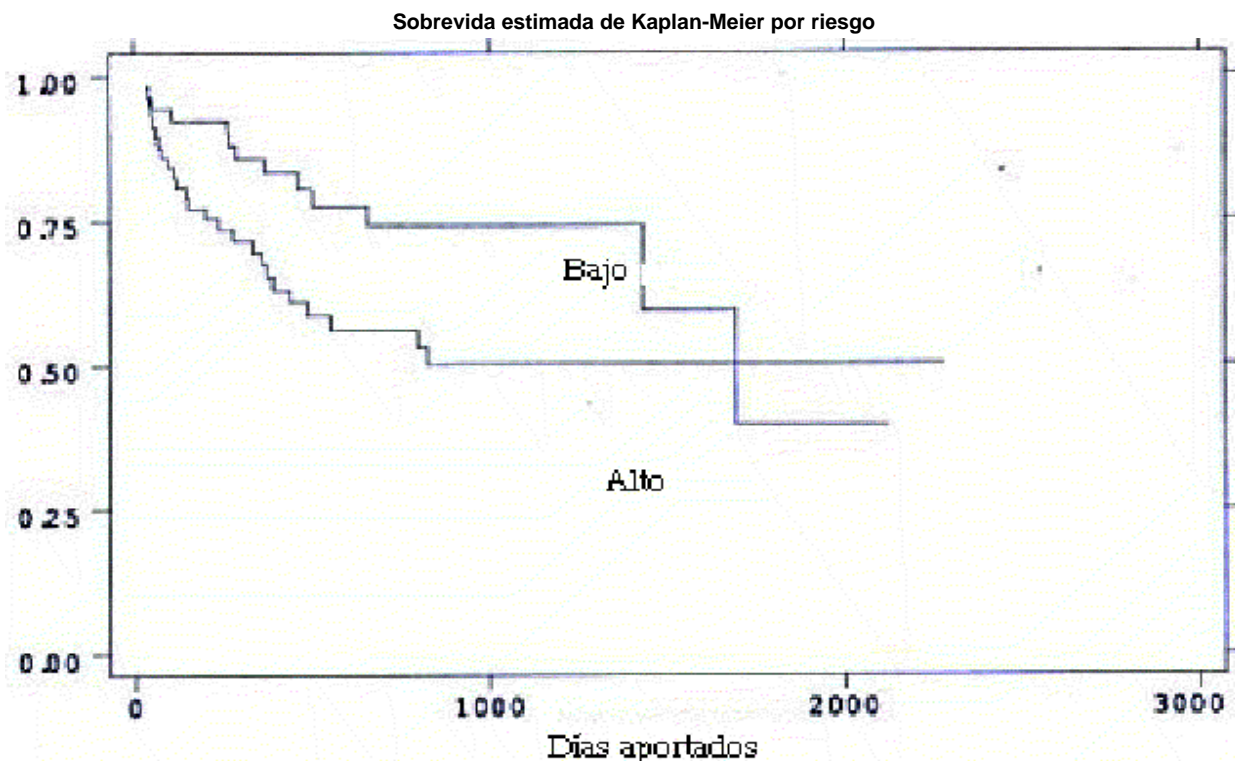


Figura 3. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el riesgo de recaídas entre 109 niños con LLA tratados en el HUV, Cali. "Log rank" = 0.049

Cuadro 3
Clasificación de los pacientes al final del estudio

Pacientes	Bajo riesgo (%)	Alto riesgo (%)
Total	52	57
Vivos	43 (82.6)	44 (77.1)
En remisión sostenida	40 (76.9)	35 (61.4)
En recaída	3 (5.7)	9 (15.7)
Muertos	9 (17.3)	13 (22.8)

mayor en los pacientes de riesgo alto (39.2%) que en los de riesgo bajo (16.3%), como es de esperarse de acuerdo con los factores de clasificación de riesgo en LLA³¹. La mayoría de las recaídas (60.7%) ocurrió en la médula ósea, lo cual está informado ampliamente en la literatura³². La frecuencia de recaídas de médula ósea fue mayor en el grupo de riesgo alto (21.5%) que en el de riesgo bajo (12.2%). Infortunadamente, algunos rasgos biológicos que son predictores

muy importantes tales como la presencia del inmunofenotipo pre-B CA-LLA negativo³³ y las anomalías citogenéticas como las translocaciones (9; 22) y (4; 11), no se evaluaron en este estudio por las limitaciones económicas. Esto puede haber dado lugar a una clasificación inadecuada del riesgo en los pacientes estudiados, con la consecuente asignación al tratamiento menos intensivo y el desarrollo posterior de recaídas. Desde la introducción de la terapia efectiva dirigida al SNC, la frecuencia de recaídas de este sistema ha disminuido entre 5% y 10%³⁴. En este estudio se encontró una tasa global de recaídas del SNC del 10%, la cual es semejante a la informada en la literatura. Esto sugiere la presencia de blastos ocultos en otros sitios, o que los pacientes tenían LLA de características biológicamente agresivas³⁵ que no fue posible encontrar debido a las

razones expuestas.

La edad al momento del diagnóstico y el recuento de leucocitos que representa carga tumoral, afectaron el desarrollo de recaídas y la remisión sostenida respectivamente, indicando su gran utilidad como factores pronóstico³⁶. Aunque estos dos factores continúan siendo la base para la mayoría de los métodos de estratificación de los pacientes con LLA, diferentes grupos han usado varios rangos de edades y recuento leucocitario para la estratificación de los grupos de riesgo³⁷. En un intento para estandarizar estos criterios el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos ha propuesto guías específicas que definen las categorías de riesgos alto y bajo en LLA en niños³⁸.

La clasificación morfológica FAB no predijo las recaídas de los pacientes ni la presencia de remisión sostenida.

nida, tal como lo plantean los resultados de otros estudios, en donde se ha demostrado que el impacto de algunos factores pronóstico puede ser reducido por el uso de estrategias terapéuticas intensivas³⁹.

Los pacientes que no logran remisión completa después del período de inducción tienen una alta tasa de recaídas y una corta supervivencia⁴⁰. Los resultados no mostraron asociación entre remisión completa y el desarrollo de recaídas en este estudio. Posiblemente expliquen este hallazgo factores tales como el tamaño de la muestra, el período de observación corto y la evaluación de los pacientes después de haber recibido el tratamiento en forma parcial. Sin embargo, los datos muestran que las tasas de remisión sostenida (71%) y de sobrevida hasta el final del estudio (83%) fueron significativamente más altas en los niños que habían logrado remisión completa ($p=0.00$). Los niños que hicieron recaídas tuvieron un pronóstico sombrío, ninguno logró permanecer en remisión sostenida. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de eventos entre los grupos de riesgos alto y bajo ("log rank" $=0.049$). Aunque el descenso inicial de la curva fue más rápido en los pacientes de riesgo alto, lo cual puede explicarse por las características biológicas de la enfermedad en este grupo, la supervivencia fue más pobre en el grupo de niños de riesgo bajo al final del período de observación. Lo anterior puede atribuirse a una clasificación inadecuada del riesgo en estos pacientes, debido a la falta de disponibilidad del inmunofenotipo y el cariotipo, pruebas necesarias para identificar factores pronóstico que determinan la asignación a diferentes tipos de tratamiento. Una estrategia potencial para mejorar la superviven-

cia libre de eventos, sería intensificar la terapia inicial para los pacientes que tienen riesgo alto de fallar a la inducción (pacientes con recuento de leucocitos mayores de 100,000, inmunofenotipo de células T y translocaciones (8; 14) (q24; q11) y (9; 22)⁴¹, para lo cual es indispensable aplicar la clasificación morfológica, inmunológica y citogenética en los pacientes con LLA.

Por otro lado, después de la inducción de una remisión completa, la cantidad de células leucémicas puede ser todavía muy alta pero no identificable morfológicamente. Se requieren técnicas de alta sensibilidad para encontrar enfermedad residual mínima y estar en capacidad de predecir las recaídas⁴². Se podrán obtener mejores resultados en la medida en que se cuente con toda la infraestructura de laboratorio de alta tecnología necesaria para clasificar correctamente los pacientes de acuerdo con el riesgo.

Es importante señalar que los estudios ideales para evaluar la efectividad de los diferentes protocolos de quimioterapia son los ensayos clínicos controlados randomizados⁴³. En este estudio se utilizaron cohortes históricas debido a la imposibilidad de identificar un número suficiente de pacientes dentro de un tiempo razonable en el HUV y a las dificultades financieras y logísticas para conducir ese tipo de estudio, propias de la institución. Se debe reconocer que el uso de cohortes históricas puede producir resultados sesgados, por múltiples causas⁴⁴, y que es fundamental el seguimiento a largo plazo para los pacientes con LLA porque un período de observación corto puede afectar la precisión y validez del estudio^{45,46}. La mejoría impactante de la supervivencia en niños con LLA en países desarrollados, se ha logrado gracias al

esfuerzo coordinado para tratar los pacientes de una manera multimodal, más intensiva, dentro de los protocolos de tratamiento diseñados en grupos colaborativos, lo que ha permitido desarrollar estudios de investigación de relevancia^{47,48}.

Existe una clara evidencia de la necesidad de que los niños con LLA sean tratados en centros hospitalarios en donde estén disponibles protocolos de tratamiento actualizados, agentes citotóxicos efectivos y donde sea posible brindarles adecuadas medidas de soporte incluyendo terapia con derivados sanguíneos, hallazgo y tratamiento de complicaciones infecciosas, atención cuidadosa a las necesidades metabólicas y nutricionales del paciente y soporte psicosocial permanente para el niño y su familia⁴⁹; lo anterior contribuye a disminuir la tasa de mortalidad y a elevar la supervivencia a largo plazo.

El presente estudio resalta la necesidad de conformar un grupo colaborativo nacional de oncología pediátrica, cuya misión sea diseñar estudios de investigación y protocolos de tratamiento que permitan obtener resultados epidemiológicamente válidos comparables con los estándares de los estudios internacionales⁵⁰.

CONCLUSIÓN

Con el fin de elevar los estándares en la atención médica en oncología pediátrica, es absolutamente imprescindible contar con una infraestructura de alta tecnología. El manejo óptimo de los niños con LLA requiere la evaluación inicial de los pacientes con técnicas de laboratorio que generen información apropiada desde el punto de vista citogenético, inmunológico y molecular; sólo así podrá asignárseles el tratamiento de elección que les permita lograr, en lo posible, su curación definitiva.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio se realizó como trabajo final del curso "Análisis de estudios epidemiológicos", en el programa de la Maestría en Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad del Valle, Cali. Gracias a los doctores Gabriel Carrasquilla y Fabián Méndez por sus enseñanzas y orientaciones en el análisis epidemiológico, al doctor Fabio Pereira por su decidida colaboración en el manejo clínico de los pacientes y a los residentes del Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, por su participación en la recolección de los datos.

SUMMARY

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common form of cancer in children. It accounts for 75% of all leukemia cases in the pediatric age. This study was conducted at the Hospital Universitario del Valle, in Cali, Colombia. Two historical cohorts of children with ALL were studied: 52 children were classified as low-risk patients and 57 as high-risk. They were treated with chemotherapy protocols according to risk classification, and followed through April 30, 1999. Event-free survival curves were obtained using the Kaplan-Meier method and were compared by the log rank test. No significant differences were found in remission rates between low-risk (94.2%) and high-risk (89.4%) patients ($p=0.36$). Children who achieved complete remission after induction treatment remained long term survivors ($p=0.00$). Relapse rate was higher in the high-risk group (39.2%) than in the low-risk group (16.3%) ($p=0.018$). Bone marrow relapses after complete remission

were less common in the low-risk group (12.2%) than in the high risk group (21.5%). Patients who did not relapse achieved sustained remission ($p=0.00$). Although event-free survival curve showed an initial marked descent in the high risk group, event-free survival rate was lower for the low-risk group (log rank=0.049) at the end of the observation period. Factors such as reduced sample size, short follow-up and inadequate treatment assignment due to lack of high technology tests might explain this result.

REFERENCIAS

- IARC. Scientific publications N° 144. *International incidence of childhood cancer*. Vol. II. Lyon; 1998. Pp. 71-3.
- Pui CH, Christ W. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1994; 124: 491-503.
- Pui CH. Childhood leukemias. *N Engl J Med* 1995; 332: 1618-23.
- Carrascal E, Collazos T. *Cáncer pediátrico en área urbana de Cali, 1962-1991*. Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Departamento de Patología, Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Cali, 1995.
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994; 84: 3122-28.
- Chessels J, Richards S, Bailey C, Lilleyman J, Eden O. Gender and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukaemia: report from the MRC UKALL trials. *Br J Haematol* 1995; 89: 364-68.
- Schorin M, Blattner S, Gelber R, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium protocol 85-01. *J Clin Oncol* 1994; 12: 740-46.
- Van der Berghe H, Bennett JM, Berger R, et al. Morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of acute lymphoblastic leukemias. Report of the workshop held in Leuven, Belgium, April 22-23, 1985. First MIC cooperative study group. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 23: 189-97.
- Smith M. *Towards a more uniform approach to risk-classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL)*. Chicago; American Society of Clinical Oncology Educational Book, 1994. Pp. 124-30.
- Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biological relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993; 82: 343-62.
- Rivera GK, Raimondi SC, Hancock ML, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment with rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991; 337: 61-6.
- Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, Hancock ML, Crist WM. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: 30 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med* 1993; 329: 1289-95.
- Buendía MT, Terselich G, Lozano JM, Viscaino MP. Acute lymphoblastic leukemia in children: Nonrandomized comparison of conventional vs. intensive chemotherapy at the National Cancer Institute of Colombia. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 108-16.
- Margolin J, Poplack D. *Acute lymphoblastic leukemia. Principles and practice of pediatric oncology*. 3rd ed. Philadelphia; Lippincott Raven Publishers, 1997. Pp. 425-29.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-58.
- Hammond D, Sather H, Nesbit M. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14: 124-34.
- Robison L, Sather H, Coccia P. Assessment of the interrelationship of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980; 2: 3-5.
- Sather HN. Age at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14: 166-72.
- Bleyer W. Central nervous system leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 789-81.
- Hustu H, Aur R. Extramedullary leukemia. *Clin Hematol* 1978; 7: 313-15.
- Bisel H. Criteria for the evaluation of response to treatment in acute leukemia. *Blood* 1956; 11: 676-78.
- Aaronson NK. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues. *Controlled Clin Trials* 1989; 10: S195.
- Pagano M, Gauvreau K. *Principles of biostatistics*. Sugarman M, Kugushev A (eds.). Belmont; Duxbury Press, 1993.

24. Kahn HA, Sempos CT. *Statistical methods in epidemiology*. New York; Oxford University Press, 1989.
25. Selvin S. *Statistical analysis of epidemiological data*. New York; Oxford University Press, 1991.
26. Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer A, Riccardi R, Sather H, D'Angio G. Report and recommendations of the Rome Workshop Concerning Poor Prognosis Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: biologic bases for staging, stratification and treatment. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14: 191-96.
27. Goldie JH, Coldman AJ. The genetic origin of drug resistance in neoplasms: implications for systemic therapy. *Cancer Res* 1984; 44: 3643-53.
28. Niemeyer CM, Gelber RD, Tarbell NJ, et al. Low dose versus high dose methotrexate during remission induction in childhood acute lymphoblastic leukemia (protocol 81-01 update). *Blood* 1991; 78: 2514-19.
29. Silverman L, Gelber R, Young M, Dalton V, Barr R, Sallan S. Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer* 1999; 85: 1395-404.
30. Giona F, Testi AM, Annino L, et al. Treatment of primary refractory and relapsed acute lymphoblastic leukaemia in children and adults: the GIMEMA/AIEOP experience. *Br J Haematol* 1994; 86: 55-61.
31. Riehm H, Feikert HJ, Schrape M. Therapy results of five ALL-BFM studies since 1970: Implications of risk factors for prognosis. *Haematol Blood Transf* 1987; 30: 139-46.
32. Henze G, Fengler R, Hartmann R, et al. Six year experience with comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM Group. *Blood* 1991; 78: 1166-72.
33. Pui CH, Rivera GK, Hancock ML, et al. Clinical significance of CD10 expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1993; 7: 35-40.
34. Pullen J, Boyett J, Shuster J, et al. Extended triple intratecal chemotherapy trial for prevention of CNS relapse in good-risk and poor-risk patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 839-49.
35. Pochedly C. Prevention of meningeal leukemia, review of 20 years of research and current recommendations. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4: 951-69.
36. Ribeiro RC, Pui CH. Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Pathol* 1993; 7: 121-42.
37. Bleyer W, Sather H, Coccia P, et al. The staging of childhood acute lymphoblastic leukemia: strategies of the Children's Cancer Study Group and a threedimensional technique of multivariate analysis. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14: 271-78.
38. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 18-25.
39. Steinherz P, Gaynon P, Miller D, et al. Improved disease-free survival of children with acute lymphoblastic leukemia at high risk for early relapse with the New York regimen-a new intensive therapy protocol: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1986; 4: 744-50.
40. Miller D, Leikin S, Albo V, et al. The use of prognostic factors in improving the design and efficiency of clinical trials in childhood leukemia. *Cancer Chemoter Rep* 1980; 64: 381-86.
41. Fletcher JA, Lynch EA, Kimball VM, Donnelly M, Tantravahi R, Sallan SE. Translocation (9,22) is associated with extremely poor prognosis in intensively treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1991; 77: 435-39.
42. Campana D, Pui CH. Detection of minimal residual disease in acute leukemia: methodologic advances and clinical significance. *Blood* 1995; 85: 1416.
43. Livingstone RB, Carter SK. Experimental design and clinical trials: clinical perspectives. In *Principles of cancer treatment*. Carter S, Glatstein E, Livingstone RB (eds.). New York; McGraw-Hill, 1982.
44. Sacks H, Chalmers TC, Smith H. Randomized versus historical controls for clinical trials. *Am J Med* 1982; 72: 233-40.
45. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 1976; 34: 585-612.
46. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.
47. Chessells JM, Eden O, Bailey C, Lilleyman J, Richards S. Acute lymphoblastic leukaemia in infancy: experience in MRC UKALL trials. Report from the Medical Research Council Working Party in Childhood Leukaemia. *Leukemia* 1994; 8: 1275-90.
48. Ritter J, Creutzig U, Reiter A, Riehm H, Schellong G. Childhood leukemia: cooperative Berlin-Frankfurt-Munster trials in the Federal Republic of Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; 116: 100-03.
49. Access to Quality Cancer Care: A Consensus Statement of the American Federation of Clinical Oncologic Societies. *J Pediatr Hem Oncol* 1998; 20: 279-85.
50. Wolter JM. Quality assurance in a cooperative group. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1189-93.