

TRATAMIENTO DE NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA EN COSTA RICA¹

Dres. Elías Jiménez,² Juan M. Carrillo,³ Rafael Jiménez,⁴ José F. Lobo⁵ y Alvaro Camacho⁶

Se estudiaron 77 niños con leucemia linfocítica aguda y se lograron resultados satisfactorios con el protocolo utilizado. En los subgrupos considerados no se encontró diferencia en el pronóstico, con respecto a la procedencia y el nivel socioeconómico de los pacientes o a la utilización de 3 ó 4 medicamentos en la fase de mantenimiento; en cambio, se constató un peor pronóstico en los casos de alto riesgo.

Introducción

Antes del último decenio, diagnosticar leucemia en niños significaba pronóstico fatal para todos los pacientes (1). Pero luego, este concepto se modificó en forma radical, tanto por el advenimiento de nuevos medicamentos y sobre todo por el planteamiento de nuevas dosis y esquemas de tratamiento, como así también por la introducción de la profilaxis en el sistema nervioso central. De esta manera, diferentes grupos de investigadores han logrado

que sus pacientes sobrevivan durante largo tiempo libres de enfermedad e incluso se ha obtenido así la curación en un número significativo de ellos (2-5).

Por otra parte, en los países en vías de desarrollo, la magnitud de los problemas nutricionales y de las enfermedades infecciosas había minimizado la importancia de la leucemia y otros cánceres en niños. Sin embargo, debido al esfuerzo de algunos investigadores latinoamericanos, se ha subrayado la importancia de tratar en forma adecuada a estos niños y se ha demostrado que se pueden obtener resultados similares a los de países desarrollados (6, 7). Además, en virtud del mejor control de las enfermedades infecciosas y con la modificación lógica en las causas de muerte (8), estos padecimientos ocupan en la actualidad un lugar preponderante. Así por ejemplo, en Costa Rica, con una tasa de mortalidad infantil en 1976 de 33.3, la segunda causa de muerte en niños de 4 a 15 años de edad es el cáncer (9).

Los razonamientos anteriores condujeron a plantear, en 1973, el presente trabajo

¹ Este trabajo fue financiado por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT), San José, Costa Rica.

² Subdirector, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", San José, Costa Rica.

³ Médico asistente, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

⁴ Jefe, Laboratorio de Hematología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

⁵ Jefe, Servicio de Oncología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

⁶ Jefe, Servicio de Radioterapia, Hospital "San Juan de Dios", San José, Costa Rica.

sobre tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) en niños de Costa Rica. Para ello se consideraron los siguientes objetivos:

1) Lograr que más del 90% de los niños presentaran remisión, y que se obtuviera un porcentaje alto de pacientes que después de tres años estuvieran libres de enfermedad y con posibilidades de curación.

2) Estudiar el valor pronóstico de la procedencia y condición socioeconómica de los pacientes, para lo cual se dividió a los mismos en dos grupos: A-rural, constituido por niños que por provenir de zonas rurales muy alejadas y de condición socioeconómica muy pobre, solo podían asistir al hospital una vez cada mes o mes y medio, y tampoco tenían acceso fácil a otros centros de salud, y grupo B-urbano, con pacientes de zonas más próximas, generalmente urbanas, de mejor condición socioeconómica, que podían realizar una consulta cada semana.

3) Definir si en la fase de mantenimiento resultaba más eficaz utilizar tres medicamentos (Purinethol, Methotrexate y Ciclofosfamida) o cuatro, si se le agregaba Citosina-Arabinosa a los anteriores.

Material y métodos

Durante el lapso comprendido entre 1 de julio de 1973 y el 30 de julio de 1977, en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera de Costa Rica se estudiaron 77 niños con LLA, menores de 13 años. Se estableció el diagnóstico de LLA, cuando predominaron los linfoblastos o los blastos indiferenciados en médula ósea; se excluyeron entonces los casos que tenían bastones de Auer o características definidas de diferenciación maligna de serie mielocítica, monocítica, histiocítica o roja. La médula ósea inicial debía tener más de 25% de blastos. Se indicó el diagnóstico de leucemia en el sistema nervioso central (SNC) de acuerdo con el hallazgo de células anormales en líquido cefalorraquídeo mediante citocentrifugación (10). Se diagnosticó leucemia testicular al encontrar blastos en testículo mediante biopsia percutánea o a cielo abierto.

Definición de terminología

a) Médula en remisión completa (M1): con hematopoyesis satisfactoria y menos de 5% de blastos.

b) Médula en remisión parcial (M2): con 5 a 25% de blastos o 40 a 70% de linfocitos + linfoblastos.

c) Médula en recaída (M3): con más de 25% de blastos o más de 75% de linfocitos + blastos.

d) Remisión completa: estado del paciente libre de síntomas y signos atribuibles a la leucemia, con más de 500 neutrófilos/mm³ en sangre periférica, con más de 75,000 plaquetas/mm³ y presencia de M1. Si la neutropenia o la trombocitopenia estaban en relación con fármacos, se consideraba al paciente en remisión.

e) Recaída: reaparición de leucemia, manifestada por M2 o M3, leucemia en SNC, infiltración visceral, testicular o por cualquier síntoma o signo atribuible a la enfermedad.

f) Duración de la remisión completa: período entre la primera M1 y el primer signo de recaída, ya fuera hematológica, visceral, SNC, etcétera.

g) Duración de la remisión hematológica: período entre la primera M1 y la primera evidencia de recaída medular. Por lo tanto, incluye períodos con leucemia en el SNC y en otros sitios extramedulares.

h) Tiempo de recaída al SNC: período entre la primera M1 y la primera evidencia de leucemia en SNC.

i) Sobrevida: período entre el diagnóstico de leucemia y la muerte.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes se cumplió del siguiente modo:

1) Fase de inducción de la remisión (cuadro 1), en la que se administró prednisona en forma diaria y vincristina cada semana, durante 4 a 6 semanas.

Se consideraba como de alto riesgo al paciente que presentaba por lo menos una de las siguientes características: leucocitos de más de 50,000/mm³, masa en mediastino, infiltración inicial en el SNC o hepatoesplenomegalia muy acentuada (11). Recibía además otros dos medicamentos, doxorubicina (adriamicina), con 4 a 6 dosis semanales, y L-asparaginasa, con dos dosis.

CUADRO 1—Fase de inducción (4 a 6 semanas).

Medicamentos	Dosis ^a	Riesgo	
		Estándar	Alto
Vincristina	1.5 mg/m ² /semana	+	+
Prednisona	40 mg/m ² /día	+	+
Doxorubicina	25 mg/m ² /semana	0	+
L-asparaginasa	10,000 u/m ² /2 por semana	0	+

^a m²: superficie corporal.

CUADRO 2—Fase de profilaxis en el sistema nervioso central (dos semanas y media).

Edad	Terapia ^a
< 1 año	1,500 rads Co ⁶⁰ -cráneo
1-2 años	2,000 rads Co ⁶⁰ -cráneo
> 2 años	2,400 rads Co ⁶⁰ -cráneo + methotrexate intratecal 12 mg/m ² /5 dosis

^a m²: superficie corporal.

2) Fase de profilaxis en el SNC (cuadro 2), en la que se realizó cobaltoterapia en cráneo y methotrexate intratecal en forma simultánea, durante dos semanas y media.

3) Fase de mantenimiento, que tuvo una duración de 36 meses. Se dividió en dos grupos a los pacientes que presentaron remisión.

I) Grupo A-rural, constituido por 30 niños que recibieron 6 MP diariamente y methotrexate y ciclofosfamida por vía oral cada semana (cuadro 3).

II) Grupo B-urbano, constituido por 45 niños, los cuales se subdividieron, al azar, en dos subgrupos: 1) formado por 30 niños que recibieron 6 MP diario y methotrexate y ciclofosfamida con frecuencia semanal por vía intravenosa u oral, y 2) formado por 15 niños que recibieron además citosina-arabinosa y a los que se les administraron los medicamentos semanales por vía intravenosa.

Las características generales de los pacientes se resumen de acuerdo con los siguientes datos: de los 77 casos, 57 (75%) eran de riesgo estándar y 20 (25%), de alto riesgo, con distribución semejante en todos los grupos. La edad promedio fue de 4.9 años, no hubo diferencia en cuanto al sexo y el tiempo promedio de observación de la serie fue de 18 meses.

Los 20 pacientes considerados como de alto riesgo (cuadro 4) tuvieron una edad promedio de 5.1 años, y predominó en

CUADRO 3—Fase de mantenimiento (36 meses).

Medicación ^a	Grupo A-rural	Grupo B-urbano	
		Subgrupo 1	Subgrupo 2
6MP 50 mg/m ² /día	Oral	Oral	Oral
Methotrexate 20 mg/m ² /semana	Oral	Oral o intravenoso	Oral o intravenoso
Ciclofosfamida 200 mg/m ² /semana	Oral	Oral o intravenoso	intravenoso
Ara-C 50 mg/m ² /semana		Intravenoso	

^a m²: superficie corporal.

CUADRO 4—Características de los pacientes de alto riesgo.

No. de casos	20
Edad promedio (en años)	5.1
Visceromegalia marcada	15
Leucocitos 50,000/mm ³	13
Infiltración inicial al SNC	5
Masa mediastinal	3

ellos la visceromegalia marcada y la leucocitosis; cinco tenían infiltración inicial al SNC y tres, masa en mediastino.

Resultados

Los resultados del tratamiento fueron los siguientes: el 95% de los pacientes presentaron remisión y el porcentaje fue igual para los de alto riesgo que para los de riesgo estándar. La duración promedio de la remisión completa proyectada (12) fue de 18 meses, 19 meses para los de riesgo estándar y 9 para los de alto riesgo; la sobrevivida promedio proyectada (12) fue de 27 meses y se pudo apreciar una diferencia entre los de riesgo estándar, con 30 meses, y los de alto riesgo con 18; todas estas dife-

rencias fueron significativas desde el punto de vista estadístico. De acuerdo con la figura 1, a los 30 meses el 34% de los pacientes estarían en remisión completa continuada y con muchas posibilidades de curación; cabe señalar que existe una diferencia franca entre los pacientes de riesgo estándar y los de alto riesgo.

Al analizar la duración de la remisión completa en los 30 pacientes del grupo A-rural respecto a los 45 pacientes del grupo B-urbano (figura 2), se aprecia que ambas curvas son muy semejantes; a los 30 meses, el 40% de los del grupo A-rural permanece en remisión, mientras que el porcentaje es de 30% en los del grupo B-urbano, lo cual constituye una diferencia no significativa.

La duración promedio de la remisión en el subgrupo 1 urbano fue de 18 meses, mientras que en el subgrupo 2, donde se administraron cuatro medicamentos, en ese mismo número de meses, el 75% de los pacientes continuaban en remisión (figura 3). A pesar de esto, y dado el número pequeño de pacientes, no resulta significativa la diferencia entre las curvas a los 18 meses, que es el tiempo medio de observación.

FIGURA 1—Duración de la remisión completa, en riesgo estándar y alto riesgo.

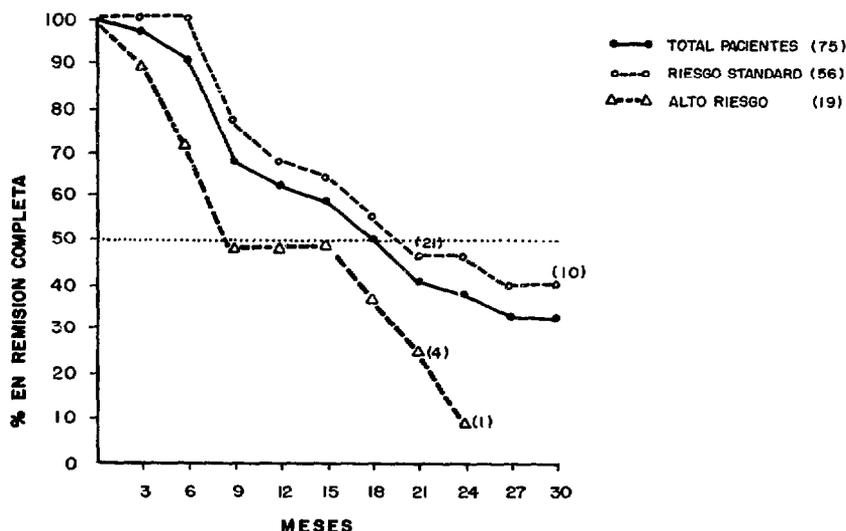
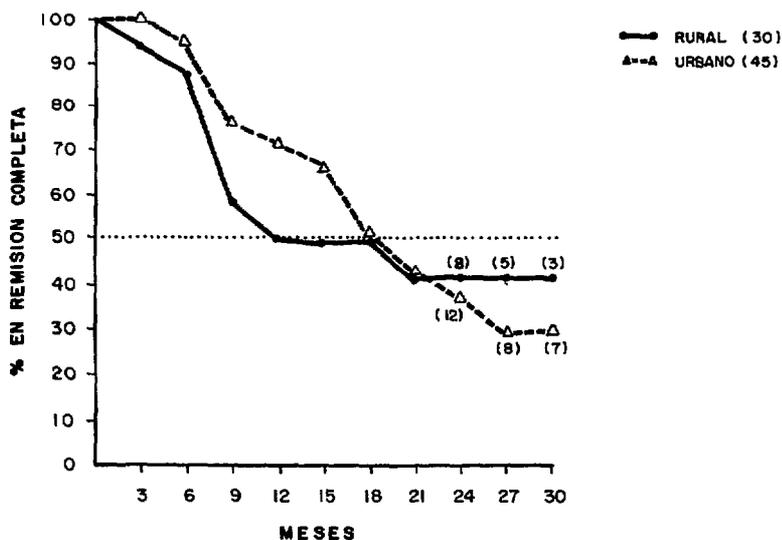


FIGURA 2—Duración de la remisión completa, en grupo A-rural y B-urbano.



La sobrevida promedio en todos los pacientes, incluidos los que no hicieron remisión, se alcanzó a los 27 meses (figura 4), y no hubo diferencia significativa en la sobrevida de los pacientes del grupo A-rural respecto a los del grupo B-urbano. En cambio, fue muy clara la diferencia cuando se compararon los de alto riesgo con los de

riesgo estándar (figura 5); la sobrevida promedio fue de 18 meses en los primeros y de 30 meses en los de riesgo estándar.

En el cuadro 5 se observa la condición actual de los 75 pacientes que presentaron remisión. El 17% presentó recaída hematológica, el 12%, recaída meníngea inicial, el 1.5% testicular y 1.5% visceral; el 4% falle-

FIGURA 3—Duración de la remisión completa, en grupo B-urbano.

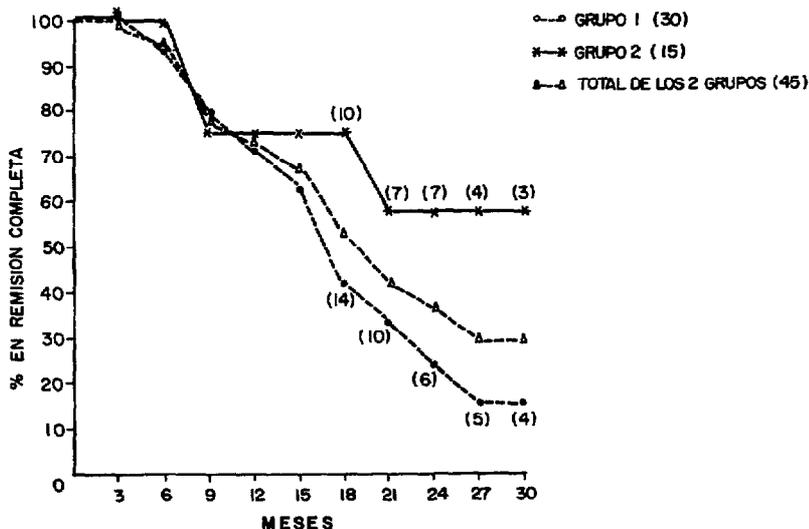
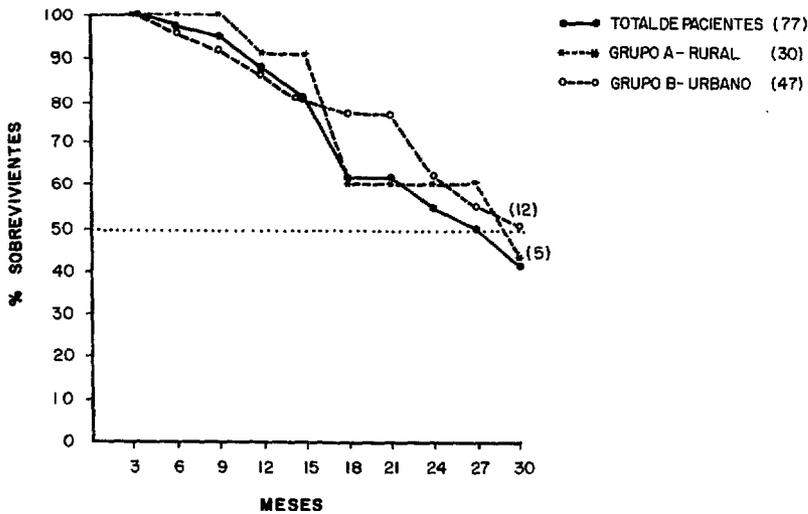


FIGURA 4—Sobrevida en grupo A-rural y B-urbano.

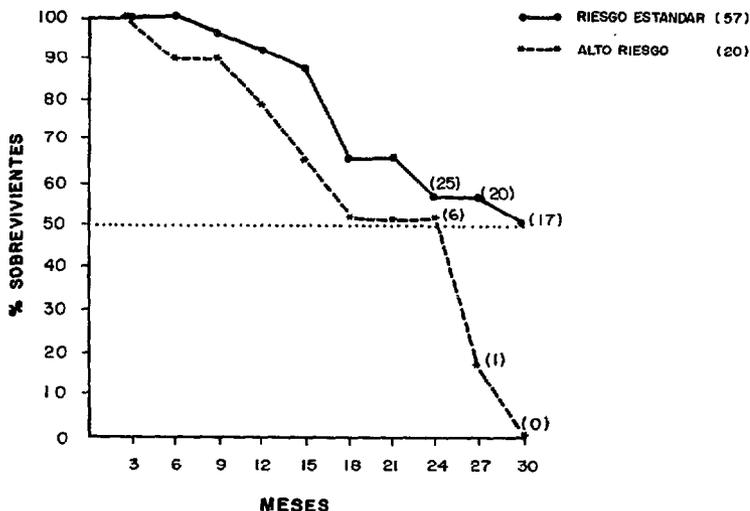


ció en remisión completa debido a procesos infecciosos, y el 64% prosigue en remisión completa continuada, con un tiempo promedio de 18 meses en cuanto a observación de la serie. Otra vez; resulta evidente la diferencia entre los de riesgo estándar y los de alto riesgo; mientras el 70% de los pacientes de riesgo estándar continúa en remisión, solo el 47% de los de alto riesgo permanece en remisión completa continuada.

Discusión

Se ha señalado que el uso de prednisona y vincristina es uno de los mejores esquemas para inducir remisión en LLA, con resultados que oscilan entre 80 y 95% de remisiones (13-15). Debido a que es poco tóxica y de bajo costo, se seleccionó dicha combinación para el presente trabajo y, por otra parte, se obtuvieron con ella muy buenos resultados, ya que ningún paciente

FIGURA 5—Sobrevida en riesgo estándar y alto riesgo.



CUADRO 5—Condición de los 75 pacientes y tipo de recaída.^a

Condición	Riesgo estándar		Alto riesgo		Total
	No.	(%)	No.	(%)	(%)
Recaída hematológica	9	16	4	21	17
Recaída meníngea	5	9	4	21	12
Recaída testicular	—	—	1	5	1.3
Recaída visceral	1	2	—	—	1.3
Fallecidos en remisión completa	2	4	1	5	4
En remisión completa continuada	39	70	9	47	64
Total pacientes	56	100	19	100	100

^a Tiempo promedio de observación: 18 meses.

falleció durante la inducción y se obtuvo un 95% de remisiones. Sin embargo, algunos autores han recurrido a un tercer medicamento, la daunomicina (16-18), que empleado junto con los dos anteriores produjo resultados muy satisfactorios. La ventaja de usar terapia más intensiva en esta fase, podría relacionarse con una duración más prolongada de la remisión (19). Los pacientes a los que se consideró como de alto riesgo recibieron terapia más intensiva (16, 17) y se le agregó adriamicina y L-asparaginasa a su tratamiento, mediante lo cual también se obtuvo un 95% de remisiones.

Se ha demostrado en forma fehaciente la necesidad de administrar profilaxis en el SNC (20), pero aún se discute cuál sería el mejor esquema (21). En este estudio se usó de modo simultáneo cobaltoterapia en cráneo y methotrexate intratecal, debido a que su toxicidad es baja y se requiere un corto tiempo de hospitalización en los pacientes del grupo rural, con resultados semejantes a los comunicados por otros autores (20, 22).

Cuando se compararon los 30 niños del grupo A-rural con los 45 del B-urbano, no se halló diferencia significativa ni en la duración de la remisión completa ni en la sobrevida de los pacientes, por lo tanto, ni el lugar de procedencia ni la condición socioeconómica influyeron en la considera-

ción del pronóstico. Existe, pues, la necesidad de organizar en forma adecuada las consultas para estos niños de zonas alejadas y motivar a sus familiares para que asistan a las mismas; por último, se debe resolver el problema económico que significa su traslado a la ciudad. Hay que tomar en cuenta todos estos factores a fin de lograr que no se produzca un abandono del tratamiento por parte de los pacientes.

Un problema que se observó en los casos del grupo A-rural fue la mayor incidencia de infecciones significativas, sobre todo cuando se compararon con los pacientes del grupo B-urbano que recibieron tres medicamentos (23); este hecho refleja la detección y tratamiento más tardíos en ese grupo de los cuadros infecciosos.

Asimismo, se comparó la duración de la remisión completa y la sobrevida en los pacientes del grupo B-urbano que recibieron 3 y 4 medicamentos en la fase de mantenimiento, pero no se encontró diferencia significativa hasta los 18 meses, que es el tiempo promedio de observación de los pacientes. Es muy probable que se requiera un número mayor de pacientes y un tiempo de observación más prolongado para aclarar este punto. Sin embargo, según el reciente informe de Aur et al. (24), no se encuentran ventajas en utilizar dos medicamentos (6MP y methotrexate), tres (6MP, methotrexate y ciclofosfamida) o

cuatro (6MP, methotrexate, ciclofosfamida y citosina-arabinosa) en la fase de mantenimiento sino que, por el contrario, se eleva la toxicidad a medida que se utilice un mayor número de ellos. Tanto la anterior como la experiencia del presente estudio, en donde se señala una mayor frecuencia de infecciones serias en los niños que recibieron cuatro medicamentos (23), no parecen justificar que se amplíe la mencionada observación.

En niños con LLA, existen ciertos factores de pronóstico que permiten dividir a los pacientes por lo menos en dos grandes grupos: de riesgo estándar y de alto riesgo (11, 16, 25, 26). A pesar de la terapia intensiva a la que se recurrió en este y en otros estudios (24), el pronóstico para los pacientes de alto riesgo continúa siendo muy poco alentador. Tanto la duración de la remisión completa, como la sobrevida, son claramente inferiores a las de los niños de riesgo estándar, tal como se demuestra en este trabajo, por lo que es necesario plantear modificaciones radicales en la terapia de los niños con LLA de alto riesgo.

Conclusiones

Sobre la base de este trabajo se establecen las siguientes conclusiones:

1) En un país en vías de desarrollo y con recursos limitados, como Costa Rica, el tratamiento de los niños con leucemia linfocítica aguda se puede llevar a cabo con resultados satisfactorios, similares a los obtenidos en muchos centros de países desarrollados. Aún más, la atención de la enfermedad implica un menor costo que en estos últimos, por lo que la limitación económica parece menos relevante que la organización adecuada de los servicios de salud.

2) Por otra parte, se comprueba una vez más el mal pronóstico que tienen los niños con alto riesgo y la importancia que posee el reconocimiento de su situación.

3) En cuanto al empleo del número de drogas en la fase de mantenimiento, no se logra demostrar que resulte más efectivo el uso de cuatro medicamentos en lugar de tres; por el contrario, se observa una mayor incidencia de

infecciones significativas en los casos donde se administraron hasta cuatro de ellos.

4) Después de dividir a los pacientes en dos grupos, se hace notar que los niños de área rural, de condición socioeconómica muy pobre, y que no contaban con fácil acceso a los servicios de salud, tuvieron el mismo pronóstico que los de área urbana, los cuales asistían con una periodicidad semanal a la consulta. Sería razonable afirmar entonces, que la procedencia y condición socioeconómica de los pacientes no influye en el pronóstico final. En cambio, se destaca la necesidad de recurrir a un esquema de tratamiento que sea adecuado y poco tóxico para el paciente; asimismo, se trata de motivar en forma conveniente a los familiares del niño, en relación con la asistencia a largo plazo que impone la enfermedad; por último, proporcionar ayuda económica en los casos que provienen de zonas alejadas, para que puedan cumplir con las pocas consultas anuales que se requieren.

Resumen

En el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera de Costa Rica se estudiaron 77 niños con leucemia linfocítica aguda (LLA). A fin de inducir remisión, a parte de estos pacientes se les administró vincristina y prednisona y cuando se trataba de casos con alto riesgo, se agregó doxorubicina y L-asparaginasa; también se realizó profilaxis en el sistema nervioso central, con Co⁶⁰ craneal y methotrexate intratecal. En la fase de mantenimiento se dividió a los pacientes en dos grupos: A-rural, constituido por 30 niños de zonas rurales alejadas, de nivel socioeconómico más bajo, que solo podían asistir al Hospital una vez por mes; a estos niños se los trató con purinethol (6MP) oral diariamente, y methotrexate (Mtx) y ciclofosfamida (Ciclo) con periodicidad semanal. El grupo B-urbano estaba constituido por 45 niños que recibieron, al azar, tres medicamentos (subgrupo 1: 6MP, Mtx y Ciclo), o cuatro (subgrupo 2: 6MP, Mtx, Ciclo y citosina-arabinosa).

Se obtuvo un 95% de remisiones. La duración media de la remisión completa con-

tinuada en toda la serie fue de 18 meses y la sobrevida media, de 27 meses. Ambas fueron más cortas en los pacientes de alto riesgo. En la fase de mantenimiento no se halló diferencia significativa, al comparar los grupos A-rural y B-urbano, ni tampoco al comparar el subgrupo 1, donde se administraron tres medicamentos, con el subgrupo 2, donde se emplearon cuatro de ellos.

Se concluye que en los países en vías de desarrollo, como Costa Rica, es posible realizar el tratamiento de la enfermedad en los niños con resultados similares a los obtenidos en países desarrollados y con mayores recursos; por otra parte, en el pronóstico final no influyen ni la procedencia ni la condición socioeconómica de los pacientes. □

REFERENCIAS

- (1) Pinkel, D., J.V. Simone, O. Hustu y R.J.A. Aur. Nine year's experience with "Total Therapy" of childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatrics* 50:246, 1972.
- (2) Aur, R.J.A. y D. Pinkel. Total therapy of acute lymphocytic leukemia. *Prog Clin Cancer* 5:155, 1973.
- (3) Simone, J., R.J.A. Aur, O. Hustu y D. Pinkel. "Total Therapy" studies of lymphocytic leukemia in children. Current results and prospects for cure. *Cancer* 30:1488, 1972.
- (4) Holland, J.F. y O. Glidewell. Chemotherapy of acute lymphocytic leukemia of childhood. *Cancer* 30:1480, 1972.
- (5) Silva-Sosa, M. Resultados a largo plazo del Tratamiento Secuencial Múltiple (Protocolo HIM-TSM) de niños con leucemia aguda linfoblástica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 33: 1385, 1976.
- (6) Pavlovsky, S., J.A. Peñalver, M. Eppinger-Helft, F. Sackmann, L. Bergna, A. Suárez, G. Vilaseca, A. Pavlovsky y A. Pavlovsky. Induction and maintenance of remission in acute leukemia. *Cancer* 31:273, 1973.
- (7) Silva-Sosa M., E. Ajuría, R. Rivera y F. Báez. Terapia intensiva en niños con LLA (Protocolo HIM-07). Resultados preliminares. Trabajo presentado en la 1ª Reunión Latinoamericana de Ensayos Clínicos controlados en Oncohematología. Buenos Aires, Argentina, diciembre, 1977.
- (8) Osuna, L.J. Prevención de enfermedades crónicas incapacitantes en la niñez. Trabajo presentado en el Congreso Médico Nacional. Costa Rica. 1977.
- (9) Costa Rica. Dirección General de Estadística y Censos. 1976.
- (10) Jiménez, R., L.A. Mora, E. Jiménez, J.M. Carrillo y F. Lobo. Estudio de células tumorales en los líquidos cefalorraquídeos mediante citocentrifugación. *Sangre* 22:953, 1977.
- (11) George, S., D. Fernbach, T. Vietti, M. Sullivan, D. Lane, M. Haggard, D. Bervy, D. Lonsdale y D. Komp. Factors influencing survival in pediatric acute leukemia. *Cancer* 32:1542, 1973.
- (12) Kaplan, E.L. y P. Meir. Non parametric estimation from incomplete observations. *Am Stat Assoc J* 53:457, 1958.
- (13) Aur, R.J.A., J. Simone, O. Hustu, T. Walters, L. Borella, Ch. Pratt y D. Pinkel. Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. *Blood* 37:272, 1971.
- (14) Escobar, A.M., R.L. Ospina, M.A. Restrepo y M.G. Campuzano. Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en niños. *Sangre* 22:304, 1977.
- (15) Lonsdale, D., E. Gehan, D. Fernbach, M. Sullivan, D. Lane y A. Ragab. Interrupted vs. continued maintenance therapy in childhood acute leukemia. *Cancer* 36:341, 1975.
- (16) Aur, R.J.A., J. Simone y Ch. Pratt. Successful remission induction in children with acute lymphocytic leukemia at high risk for treatment failure. *Cancer* 27:1332, 1971.
- (17) Jiménez, E., R. Jiménez, E. Quesada, F. Lobo y M. Granados. Tratamiento del niño con leucemia linfocítica aguda considerado como de alto riesgo. *Rev Med Hosp Nac Niños* (San José, Costa Rica) 10:113, 1975.
- (18) McElwain, T.J. Leukemia. En: *Cancer in children: Clinical Management*. Bloom, Lemerle, Neidhardt, Voute, (Eds.) Berlin: Springer Verlag. Págs. 149-161, 1975.
- (19) Simone, J.V. Factors that influence hematological remission duration in acute lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 32:461, 1976.
- (20) Hustu, H.O., R.J.A. Aur, M. Verzosa, J. Simone

- y D. Pinkel. Prevention of central nervous leukemia by irradiation. *Cancer* 32:585, 1973.
- (21) Zulzer, W.W., Y. Ravindranath, J.M. Lusher, S. Sarnaik y B. Considine. Intermittent intrathecal methotrexate and fractional radiation plus chemotherapy in childhood leukemia. *Am J Haematol* 1:191, 1976.
- (22) Aur, R.J.A., O. Hustu, M. Verzsosa, A. Wood y J. Simone. Comparison of two methods of preventing central nervous system leukemia. *Blood* 42:349, 1973.
- (23) Jiménez, E., F. Lobo, J. Carrillo, R. Jiménez, L. Mora y O. Castro. Infecciones en niños con cáncer. *Bol Med Hosp Infant* 1978. En prensa.
- (24) Aur, R.J.A., J. Simone, M. Verzsosa, O. Hustu, L. Barker, D. Pinkel, G. Rivera, A. Wood y Sh. Stagner. Childhood acute lymphocytic leukemia. Study VIII. Trabajo presentado en la 1ª Reunión Latinoamericana de Ensayos Clínicos Controlados en Oncohematología. Buenos Aires, Argentina, diciembre 1977.
- (25) Fitzpatrick, J., N. Pantozopoulos y L. Sinks. Prognostic staging of childhood leukemia. En: *Conflict in Childhood Cancer*. L. Sinks y J. Godden (Eds.) Nueva York: A.R. Liss, Inc., 1975, pág. 1.
- (26) Miller, D.R. Prognostic factors in childhood leukemia. *J Pediatr* 87:672, 1975.

Treatment of children with acute lymphocytic leukemia in Costa Rica (Summary)

A study was made in the Dr. Carlos Sáenz Herrera National Children's Hospital of Costa Rica of 77 children suffering from acute lymphocytic leukemia (LLA). In an attempt to induce remission, part of these patients were treated with vincristine and prednisone and, in high-risk cases, with doxorubicina and L-asparaginase as well; prophylaxis was also performed in the central nervous system, using Co⁶⁰ cranial and methotrexate intrathecal. During the maintenance phase patients were divided into two groups. The first group, A-rural, was made up of 30 children from low-income families in remote rural areas who could only visit the hospital once a month; these children were treated with purinethol (6MP) taken orally every day, and methotrexate (Mtx) and Cyclophosphamide (Cyclo) taken once a week. The B-urban group consisted of 45 children who received, at random, either three medications (subgroup 1: 6MP, Mtx and Cyclo)

or four (subgroup 2: 6MP, Mtx, Cyclo and cytosine-arabinese).

A remission rate of 95% was obtained. The average duration of complete continued remission in the entire series was 18 months, and average survival was 27 months. Both periods were shorter in high-risk patients. No significant difference was encountered during the maintenance phase in comparisons of the A-rural and B-urban groups, or in comparisons of subgroup 1, where three medications were administered, with subgroup 2, where four were employed.

It was concluded that, even in developing countries like Costa Rica, children can be treated for this disease with results similar to those obtained in developed countries with more resources, and that neither the area in which patients live nor their socioeconomic condition have any effect on the final prognosis.

Tratamento de crianças com leucemia linfocítica aguda em Costa Rica (Resumo)

No "Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera", de Costa Rica, estudaram-se 77 crianças que sofriam de leucemia linfocítica aguda (LLA). Com o fim de reduzir a remissão administraram-se vincristina e prednisona a uma parte desses doentes. Quando se tratava de casos de alto risco, acrescentava-se doxoru-

bicina e L-asparaginasa; fez-se também profilaxia do sistema nervoso central com Co⁶⁰ cranial e methotrexate intratecal. Na fase de manutenção dividiram-se os doentes em dois grupos: A-rural, constituído por crianças de zonas rurais longínquas, de nível sócio-económico mais baixo, que só podiam vir uma vez

por mês ao hospital; trataram-se essas crianças com purinethol (6MP) oral diariamente e metotrexate (Mtx) e ciclo-fosfamida (Ciclo) com periodicidade semária. O grupo B-urbano estava constituído por 45 crianças que receberam fortuitamente, tres medicamentos (subgrupo 1: 6MP, Mtx e Ciclo), ou quatro medicamentos (subgrupo 2: 6MP, Mtx, Ciclo e citocina-arabinosa).

Conseguiu-se 95% de remittencias. A duração média da remittência completa continuada em toda a série foi de 18 meses e a sobrevida média de 27 meses. As duas foram mais curtas entre os doentes de alto risco. Na fase de ma-

nutenção não se achou diferença significativa ao comparar os grupos A-rural com o B-urbano. Também não houve diferença significativa ao comparar o subgrupo 1, onde se administraram três medicamentos, com o subgrupo 2, onde se deram quatro medicamentos.

Conclui-se que nos países em desenvolvimento, como é o caso de Costa Rica, é possível fazer o tratamento da enfermidade nas crianças chegando a resultados similares aos obtidos nos países desenvolvidos e que dispõem de maiores recursos; de outra parte, no prognóstico final, não influem nem a procedência nem a condição sócio-econômica dos doentes.

Traitement des enfants atteints de leucémie lymphocitique aigüe au Costa Rica (Résumé)

L'étude a porté sur 77 enfants atteints de leucémie lymphocitique aigüe (LLA) et soignés à l'Hospital de Niños Nacional Dr. Carlos Saénz Herrera du Costa Rica. En vue d'obtenir une rémission de la maladie, il a été administré à certains des patients de la vincristine et de la prednisone et, pour les cas à haut risque, de la doxorubicine et de la L-asparaginase; il a également été procédé à une prophylaxie dans le système nerveux central à base de Co⁶⁰ crânéal et de méthotrexate intratécral. Durant le traitement, les patients ont été répartis en deux groupes: le groupe A-rural formé de 30 enfants provenant de campagnes éloignées, d'un niveau socio-économique plus bas que ceux de l'autre groupe et ne pouvant consulter à l'hôpital qu'une fois par mois. A ces enfants il a été administré chaque jour par voie orale du purinethol (6MP) et, chaque semaine, du méthotrexate (Mtx) ainsi que du cyclophosphamide (Ciclo). Le groupe B-urbain comprenait 45 enfants auxquels ont été administrés au hasard

trois médicaments (sous-groupe 1: 6MP, Mtx et Cyclo) ou quatre (sous-groupe 2: 6MP, Mtx, Cyclo et cytosine-arabinose).

Une rémission a été obtenue dans 95% des cas. La durée moyenne de la rémission complète continue a été de 18 mois pour toute la série et le temps de survie moyen de 27 mois, l'une et l'autre périodes étant plus courtes pour les malades à haut risque. Durant la phase de traitement, il n'a été constaté aucune différence significative entre les groupes A-rural et B-urbain ni entre le sous-groupe 1 (3 médicaments) et le sous-groupe 2 (4 médicaments).

De cette expérience il ressort d'une part que dans les pays en voie de développement, tel le Costa Rica, on peut traiter la maladie chez les enfants avec des résultats similaires à ceux obtenus dans les pays développés et mieux mantis, d'autre part que ni le lieu de provenance ni le niveau socio-économique des patients n'influent sur le pronostic final.