

A propósito de los factores de pronóstico en la leucemia linfoblástica del niño

A purpose of prognostic factors in the lymphoblastic leukemia of the child.

Óscar González-Llano

El Dr. Donald Pinkel publicó en 1972 la experiencia de los primeros nueve años del *Total Therapy Protocol* en el tratamiento de los niños con leucemia linfoblástica aguda, específicamente los datos del estudio V que reportaba los resultados de los pacientes diagnosticados entre 1967 y 1968; de los 35 niños incluidos, 19 tuvieron respuestas completas y sostenidas; el esquema que recibieron incluía en la inducción cuatro dosis de vincristina y un mes de prednisona, en el mantenimiento se administraba mercaptopurina diariamente y dosis semanales de metotrexato y ciclofosfamida; cada diez semanas se aplicó una dosis de vincristina y dos semanas de prednisona; además, todos recibieron 2400 rads de radioterapia al cráneo y cinco dosis de quimioterapia intratecal como prevención de la enfermedad en el sistema nervioso central. En el Congreso de la AMEH celebrado en Monterrey en 1990 (22 años después del reporte mencionado), el Dr. Pinkel informó que poco más de la mitad de los “Pinkel’s children”, como fue conocido después este grupo de pacientes, estaban vivos y libres de enfermedad. En ese entonces los factores de pronóstico para determinar los grupos de riesgo en los niños con leucemia linfoblástica aguda aún no se habían definido; por tanto, todos recibieron el mismo sencillo y poco tóxico protocolo que curó a más de la mitad de los pacientes.

En 1993, por iniciativa del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, se creó el Programa de Evaluación de Terapia del Cáncer, este organismo dirigió un taller donde participaron los cinco grupos pediátricos más importantes que atendían a los niños con leucemia linfoblástica aguda en ese país, el objetivo de la reunión fue que, una vez presentados los resultados de cada centro y revisados también los datos de los diferentes ensayos clínicos ya publicados, se definieran de manera más uniforme los criterios para la asignación del tratamiento basado en el riesgo de recaer. Desde entonces, la edad del paciente y el número de leucocitos al diagnóstico, el inmunofenotipo y la citogené-

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 13 de septiembre de 2018

Aceptado: 17 de septiembre de 2018

Correspondencia

Óscar González Llano
droscargonzalezllano@gmail.com

Este artículo debe citarse como

González-Llano O. A propósito de los factores de pronóstico en la leucemia linfoblástica del niño. Hematol Méx. 2018 octubre-diciembre;19(4):161-163.

tica de los blastos, la afectación inicial al sistema nervioso central y la respuesta al tratamiento quedaron establecidos como los factores de pronóstico para determinar los diferentes grupos de riesgo; no hay ninguna duda acerca de su valor para definir la mejor opción de tratamiento; sin embargo, estos criterios se establecieron en lugares con condiciones muy diferentes a las que se viven en países como el nuestro.

Llama la atención que otros factores que también se han descrito como responsables de la obtención de menores tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global no se incluyan entre los mencionados, entre otros el apego al tratamiento, la obesidad y la desnutrición. Otros más ni siquiera se mencionan no obstante el importante valor que juegan en el desenlace de estos pacientes, como las medidas de higiene en la familia y la vivienda, el nivel de educación del cuidador principal, la disponibilidad para adquirir medicamentos diferentes a la quimioterapia y el tiempo que los pacientes necesitan para poder llegar al hospital, por mencionar algunos.

Además de lo señalado con respecto a las características de los pacientes, en países como el nuestro deben pensarse también en aspectos muy importantes y que tienen variaciones muy significativas de acuerdo con cada hospital, por ejemplo, camas de internamiento (incluidas las de terapia intensiva) disponibles en todo momento, acceso inmediato a antibióticos y antimicóticos de primera línea y requerimientos transfusionales suficientes, muchos centros hospitalarios con frecuencia carecen de ellos, lo que seguramente repercute en la morbilidad y mortalidad.

En el tratamiento de los niños con leucemia linfoblástica aguda de países industrializados estos aspectos usualmente no se mencionan, se aceptan como convencionales, en nuestro caso

tal vez convendría que se consideraran cuando queremos definir los protocolos de tratamiento.

Es muy claro que las condiciones para atender a los niños con leucemia linfoblástica aguda en nuestro país son muy heterogéneas, bastante más que las que se observan en los países del primer mundo, además, en estos países el gobierno o la sociedad civil establecen mecanismos para que las familias de los pacientes en condiciones menos favorables modifiquen sus circunstancias para así mejorar la atención de los niños. En México se efectúan mecanismos similares, infortunadamente estos esfuerzos aún no son suficientes.

Se publicaron los resultados obtenidos en México en niños con leucemia linfoblástica aguda durante los últimos años con el apoyo del Seguro Popular, la mayor parte de los tratamientos prescritos se basaron en el protocolo nacional y seguramente también se administraron en situaciones muy diversas según las condiciones de cada centro. Se reportó una supervivencia global a tres años de 49%; de acuerdo con otras publicaciones, este porcentaje es uno de los más bajos reportados en el mundo (inferior incluso al grupo atendido por Pinkel hace 50 años). Hay que insistir en que este porcentaje es el promedio del país, seguramente puede ser objetado y es un hecho también que no refleja la situación de ningún centro en particular; sin embargo, el dato es lo suficientemente grave como para no tomarlo en cuenta y nos obliga, por tanto, a actuar en consecuencia. De este reporte también es posible obtener otras conclusiones, el alto porcentaje de niños en riesgo alto, explicado muchas veces por establecer diagnósticos tardíos, una tasa de abandono de tratamiento de 5% cada año y otro aún más grave, el número muy elevado de niños que fallecen por la toxicidad relacionada con el tratamiento, que casi siempre se vincula con procesos infecciosos que ocurren principal-

mente durante la inducción a la remisión y en menor proporción durante las otras fases del tratamiento.

Con la intención de ofrecer el mejor manejo posible en condiciones heterogéneas como las nuestras, el Consorcio Latinoamericano de Enfermedades Hemato-Oncológicas Pediátricas (CLEHOP) está desarrollando actualmente un protocolo de tratamiento del linfoma de Hodgkin en el que al conocer las diferencias que existen entre países y hospitales se establecen estrategias de diagnóstico, estadificación y tratamiento que dependen de las condiciones, recursos y necesidades de cada hospital; incluir algunas de las características de los pacientes mencionadas podría ser, tal vez, el siguiente paso para ellos.

Contamos entonces en nuestro país con una tasa muy baja de supervivencia global en niños con leucemia linfoblástica aguda, muchas condiciones explican estos resultados; una muy importante es el alto porcentaje de muerte relacionada con el tratamiento, parecería que nuestros niños y hospitales, o al menos muchos de ellos, no están en condiciones de recibir o administrar tratamientos de tan alta intensidad, tratamientos que se diseñaron en otros países para niños y hospitales diferentes.

Al considerar lo heterogéneo de nuestros hospitales y pacientes (incluso entre los niños atendidos en un mismo centro), y sabiendo que es posible también curar a niños con leucemia linfoblástica aguda con tratamientos más sencillos y menos tóxicos, tal vez convendría empezar a pensar en desarrollar grupos de riesgo donde se incluyan otros factores de pronóstico que ahora no se consideran, pero que son muy importantes

y se manifiestan con mucha frecuencia en países como el nuestro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pinkel D, et al. Nine year's experience with "Total Therapy" of childhood acute lymphocyte leukemia. *Pediatrics* 1972;50:246-251.
2. Krawczyk J, et al. In search of Pinkel's children: unravelling the biological heterogeneity of childhood acute lymphoblastic leukaemia by genotype and treatment molecular response. *J Med Sci* 2013;182:377-382.
3. Bhatia S, et al. 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2014;124:2345-53.
4. Orgel E, et al. Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;124:3932-8.
5. den Hoed MA, et al. The negative impact of being underweight and weight loss on survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015;100:62-9.
6. Sala A, et al. Nutritional status at diagnosis is related to clinical outcomes in children and adolescents with cancer: a perspective from Central America. *Eur J Cancer* 2012;48:243-252.
7. Rodríguez L, et al. Delivery of pediatric cancer care in Mexico: A national survey. *J Global Oncology* 2018;4:1-12.
8. Gupta S, et al. Treatment-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in Central America. *Cancer* 2011;117:4788-95.
9. Magrath I, et al. Pediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol* 2013;14:e104-16.
10. Caniza MA, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *Expert Rev Hematol* 2015;8:627-45.
11. Shalkow J, et al. Comportamiento epidemiológico del cáncer en menores de 18 años. México 2008-2014. Boletín CENSA.
12. Alemani C, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391:1023-1075.
13. Castellanos EM. Experiencia de la AHOPCA en el tratamiento del Linfoma de Hodgkin. XXIV Congreso de la Agrupación Mexicana de Onco-Hematología Pediátrica. Toluca 2018.