

Leucemia Linfoblástica Aguda en Pediatría



ARTICULO
ESPECIAL

HEMATOLOGIA, Vol. 2 N° 3:109-116
Septiembre - Diciembre

Dr. Armando Picón: Uso de factores estimulantes de colonia en Leucemia Linfoblástica aguda en pediatría.

Dr. E. Dibar: Rol del trasplante alogénico de médula ósea en Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica en primera remisión completa.

Dr. D. Freigeiro: Trasplante de médula ósea alogénico no relacionado y haploidéntico en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda en recaída.

Dr. Luis Aversa: Trasplante de Stem Cells Hematopoyéticas de Cordón Umbilical en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Dr. G. Drelichman: Trasplante de Médula Ósea Autólogo en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Dra. M. Makiya: Tratamiento de la Recaída Extramedular Aislada.

USO DE FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIA EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN PEDIATRIA

La utilización de factores estimulantes de colonia granulocítica (G-CSF) o granulocito - macrófago (GM-CSF) como tratamiento complementario de soporte y con el objetivo de disminuir el efecto mielotóxico de la quimioterapia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, es motivo de controversia.

Alejadas ya, aparentemente en forma definitiva, las preocupaciones sobre los posibles efectos estimulantes en la población clonal neoplásica, el interés se ha centrado en el beneficio de su uso para prevenir o disminuir las complicaciones infecciosas resultantes de la neutropenia prolongada.

El uso de G-CSF después de la quimioterapia de inducción, en forma diaria y hasta un recuento de neutrófilos igual o superior a 1000, no disminuyó significativamente el número de hospitalizaciones por neutropenia febril ni el número de infecciones severas, como así tampoco resultó en un aumento de la supervivencia libre de eventos a 3 años.¹ Otros grupos, utilizando diferentes protocolos quimioterápicos, han reportado resultados similares.^{2,3}

En pacientes con LLA de alto riesgo, tratados con el protocolo BFM, la administración profiláctica de G-CFS luego de cada bloque de quimioterapia, resultó en una significativa disminución de los episodios de neutropenia febril, cultivos positivos, y disminución de la

administración endovenosa de antibióticos (17% en grupos que recibió G-CSF vs 40% en el grupo placebo), lo que permitió un mejor cumplimiento del esquema terapéutico.^{4,5}

Estos resultados, difíciles de comparar por los diferentes regímenes de tratamiento y los diferentes momentos de administración, no permite establecer un claro beneficio en la utilización de factores estimulantes de colonia en LLA. Es aquí, donde el rol económico del costo del G-CSF o la calidad de vida del paciente (más o menos días internado) adquiere un papel preponderante en la decisión individual de su uso. La intensidad del tratamiento es, como lo mencionamos anteriormente, otra variable importante en la decisión de su uso.^{3,6,7}

En la mesa de consenso sobre **Leucemia Linfoblástica Aguda en pediatría y Enfermedad de Burkitt**, llevada a cabo durante la Primera Reunión Científica de 1998 de la Sociedad Argentina de Hematología, el 26 de marzo del corriente año, hubo acuerdo en la utilización de G-CSF como factor estimulante de colonias en LLA pediátrica, en una dosis de 7-10 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{día}$, en pacientes de alto riesgo, con quimioterapia intensiva y en forma profiláctica a partir de las 48-72 hs. de finalizado el bloque de quimioterapia. No hubo acuerdo sobre la utilidad del G-CSF en los episodios de neutropenia febril ya constituida (por ejemplo, indicar G-CSF a un paciente que ingresa neutropénico febril y que no lo venía recibiendo en forma profiláctica.⁸

ROL DEL TRASPLANTE ALOGENICO DE MEDULA OSEA (TMO) EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) PEDIATRICA EN PRIMERA REMISION COMPLETA

Actualmente la mayoría de niños con LLA son satisfactoriamente tratados con quimioterapia. Alrededor del 70% de los niños con LLA son curados con regímenes intensivos de inducción seguidos de tratamiento de mantenimiento de 2-3 años.^{1,2}

Por lo tanto una terapéutica intensiva utilizando el trasplante de médula ósea no está indicada en la mayoría de los pacientes pediátricos con LLA, efectuándose en pacientes en segunda remisión completa o sea luego de una recaída.

Sin embargo, ciertos factores al diagnóstico conllevan un pronóstico pobre. Las experiencias del Children Cancer Group, International BFM Study Group, St. Jude y otros grupos están a favor de quimioterapia más agresiva para superar el mal pronóstico de los niños con ciertas características desfavorables al diagnóstico como: leucocitosis mayor de 100.000/mm³, alteraciones citogenéticas t(9:22) t(4:11).^{3,4}

Los grupos alemán e italiano han reportado también como factores desfavorables: la pobre respuesta a los corticoides en el día 8, una inducción retardada y el inmunofenotipo T, cuando está asociada con algunas de las características arriba mencionadas.

La utilización del TMO alogénico ha sido efectuada con buenos resultados en adultos con características de muy mal pronóstico en la primera remisión y muy esporádicamente en niños.^{5,6}

En pediatría no hay estudios randomizados con gran número de enfermos, que demuestren que el trasplante de médula ósea en primera remisión completa en pediatría confirme los resultados obtenidos en estudios de adultos y en algunos estudios pediátricos.^{7,8}

El Grupo Argentino de Tratamiento de Leucemia Aguda, como integrante del International BFM Study Group, participa de un estudio prospectivo de TMO alogénico versus quimioterapia para LLA pediátrica de muy alto riesgo en primera remisión completa.

Los criterios de elegibilidad para trasplante con dador histoiéntico son:

- 1) t (9:22), bcr/abl al diagnóstico.
- 2) t (4:11), MLL/AF4 al diagnóstico
- 3) Pobre respuesta a la prednisona (blastos periféricos > 1000 al día 8 de tratamiento con corticoides y un MTX I.T.) y con uno de los siguientes:
 - a) Inmunofenotipo T
 - b) Leucocitos > 100.000/mm³ al diagnóstico
- 4) Pacientes que no obtuvieron una remisión completa después del tratamiento de inducción estándar.

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA ALOGENICO NO RELACIONADO Y HAPLOIDENTICO EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN RECAIDA

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) puede ser curada en aproximadamente el 70-75% de los niños. Sin embargo, la reaparición de la enfermedad define un pronóstico adverso, especialmente cuando ésta ocurre intratratamiento o inmediatamente después de suspendido el mismo.^{1,4} Para ese tipo de pacientes, dado los pobres resultados con la quimioterapia, se reserva la utilización del trasplante de médula ósea (TMO) alogénico.^{5,6} Sin embargo, tan sólo 25-30% de estos niños tendrá un donante relacionado histoiéntico.⁷ Surge así la necesidad de poder ampliar el pool de stem cells a través del uso de donantes no relacionados o de relacionados haploidenticos.⁸

El uso de estos trasplantes alternativos está indudablemente asociado a un mayor riesgo de morbimortalidad relacionado a las fallas de **engraftment** y a la enfermedad injerto versus huésped (GVHD). Por otra parte, a pesar de la existencia de bancos de datos de donantes voluntarios de médula ósea, como el National Marrow Donor Program, Anthony Nolan, etc, el tiempo necesario para encontrar un donante adecuado (3-6 meses) a veces impide realizar el TMO.^{9,10}

Los reportes de TMO no relacionado en niños son limitados; sin embargo un informe sobre 50 niños con LLA recaídos de protocolos UKALL X y XI (47 recaídas precoces), en los que se realizó TMO no relacionado con depleción T y CFM/TBI como régimen condicionante, presenta una supervivida libre de eventos (EFS) de 53% a 2 años, con una incidencia de GVHD aguda grado II-IV de 4% para los totalmente compatibles, y de 18% para los que presentaban algún tipo de **mismatch**. Un solo paciente presentó GVHD crónica extensa en el grupo con **mismatch**. En este estudio la depleción T no disminuyó el efecto injerto versus leucemia, postulándose que en donantes no relacionados se requeriría un menor número de células T que en los relacionados para lograr el efecto inmunológico antileucemia.¹¹

Otro estudio de la Universidad de Minnesota¹² reporta sus resultados en 50 niños con leucemia aguda recibiendo TMO de donante no relacionado. De ellos, 35 eran LLA, de los cuales 4 estaban en RC1, y el resto en RC2 (15), RC3 (11), más de RC3 (2) y en recaída (3). El régimen condicionante fue CFM/TBI o TBI/CFM/VP16. En la mayoría no se efectuó depleción T. La incidencia de GVHD aguda grado II-IV fue del 49% en los **matcheados** y del 67% en los **mismatch**. La incidencia de GVHD aguda severa fue del 23% y 30% respectivamente. La GVHD crónica se presentó en el

50% de los **matcheados** y en 57% de los **mismatch**, con GVHD crónica severa en 27% y 30% respectivamente. La EFS fue del 37% para las LLA a 1 año y del 30% a 2 años. Para los pacientes en RC1 o RC2, la EFS fue del 21% y del 42% para el resto.

Casper y col.¹³ describen su experiencia en 50 pacientes en edad pediátrica con leucemia aguda o mielodisplasia, de los cuales 25 eran LLA (4 en RC1, 8 en RC2 y 13 en RC3 o más) en los que se efectuó TMO de donante no relacionado, con depleción T. La EFS global (50 pacientes) fue del 44%. De los 25 niños con LLA, permanecen sin enfermedad 3/4 de los transplantados en RC1, 5/8 de los RC2 y 2/13 del grupo de RC3 o más. La incidencia de GVHD aguda de grado mayor o igual a II fue del 33%, mientras que sólo 5 pacientes desarrollaron GVHD crónica extensa. No hubo diferencias en la EFS entre los pacientes HLA idénticos con su donante y aquellos con mismatch.

Balduzzi y col. (Seattle)¹⁴ reporta 88 niños con enfermedades hematológicas, en los que se realizó TMO de donante no relacionado. De ellos, había 15 LLA en RC1 y RC2 y 28 niños con LLA más avanzada. El régimen condicionante usado fue CFM/TBI y no se realizó depleción de linfocitos T. La EFS y la recaída para las LLA (en RC1 y RC2) fue del 47% y 20% respectivamente, mientras que para los estadios más avanzados fue del 10% y 60%. En este estudio, la disparidad HLA no estuvo asociada con menor EFS, si bien existió mayor incidencia de recaídas en los pacientes **matcheados**. La mortalidad fue mayor en los receptores con **mismatch**. La incidencia de GVHD aguda grado II-IV fue del 83% en los **matcheados** y 98% en los **mismatch**. La GVHD crónica se presentó en 60% de los **matcheados** y en 69% de los **mismatch**.

En resumen, el TMO de donantes no relacionados puede curar niños con LLA avanzada o de alto riesgo, aun con la utilización de médula ósea de donantes no totalmente idénticos. Se requerirán series más grandes de pacientes para poder determinar el tiempo ideal para efectuar el TMO y la importancia del efecto injerto versus leucemia asociado a este tipo de trasplantes.

La utilización de donantes relacionados parcialmente **mismatch** o haploidénticos surge como otra posibilidad en niños con LLA en recaída precoz que carecen de un donante HLA compatible. Este tipo de TMO aumenta la disponibilidad de hallar un donante (más del 90% en la familia) y disminuye el tiempo de espera (no son necesarios los Registros de datos), pero aumenta los riesgos de mortalidad por fallo de **engraftment**, GVHD severa y prolongada inmunodisregulación con mayor riesgo de infecciones y desórdenes linfoproliferativos.

Henslee-Downey y col.¹⁵ reportan 72 pacientes con enfermedades hematológicas en los que se efectuó un TMO de donante relacionado parcialmente **mismatch**. De ellos, 28 eran LLA (10 en RC1 o RC2 "bajo riesgo" y 18 con más de RC2 "alto riesgo"). El régimen condicionante incluía TBI, altas dosis de quimioterapia

y ATG. Se usó depleción de linfocitos T.

La incidencia global de GVHD aguda grado II-IV fue vista en 16% de los pacientes y la GVHD crónica extensa en 8%. La EFS en leucemias de "bajo riesgo" a 2 años fue de 53% y en las de "alto riesgo" de 23%. Se detectaron como factores pronósticos para la evolución: un alto nivel de infusión de linfocitos T, altas dosis de TBI y categoría de la enfermedad ("riesgo").

Aversa y col.¹⁶ informa sobre 43 pacientes con leucemias agudas, de los cuales 23 eran LLA (4 en RC1, 11 en RC2 o RC3 y 8 en recaída), en los que se realizó TMO haploidéntico de donante relacionado. El régimen condicionante incluyó TBI/ATG/Thiotepa/Fludarabina. Se realizó depleción de linfocitos T. Para los niños con LLA, la EFS fue del 17%. Ninguno de los pacientes evaluados desarrolló GVHD aguda o crónica.

Estudios prospectivos randomizados serán necesarios para comparar los diferentes tipos de TMO alogénicos (no relacionados, relacionado haploidéntico y cordón) en niños con LLA que no cuentan con un donante relacionado histoidéntico para poder determinar cuál es la fuente ideal de stem cells. En ausencia de diferencias, habrá probablemente que evaluar entonces costo y tiempo para poder realizar el TMO en este grupo de pacientes.

TRASPLANTE DE STEM CELLS HEMATOPOYETICAS DE CORDON UMBILICAL (SCH-CU) EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA)

La LLA es la neoplasia más frecuente en niños con una sobrevida libre de eventos global del 70%-75% con los actuales protocolos de tratamiento.

A pesar de los adelantos en la terapia, la enfermedad recidiva en un 25%-30% de los casos, requiriendo según el sitio y momento de la misma tratamiento con trasplante de stem cells hematopoyéticas.¹⁻⁴

En la última década se ha incrementado el uso de SCH-CU para el tratamiento de un número significativo de enfermedades hematológicas malignas y no malignas.^{3,8}

Datos recientes han demostrado que el trasplante de SCH-CU con identidad parcial en el sistema HLA puede ser exitoso en niños y que el número de células utilizadas para la infusión es suficiente.⁵

Además se han desarrollado bancos para estandarizar los métodos de recolección, tipificación y criopreservación de sangre de cordón relacionados y no relacionados y para el estudio de las propiedades de estas células.^{6,12}

En teoría el trasplante de SCH-CU ofrecería ciertas ventajas sobre otras fuentes de stem cells hematopoyéticas: disponibilidad inmediata, no riesgo para el donante, bajo riesgo de infección por CMV y

EBV, amplía la utilización para grupos étnicos minoritarios y potencialmente puede realizarse la expansión "ex vivo" de las células pudiendo además utilizarlas para terapia génica.^{5,8}

La baja incidencia de enfermedad injerto-versus-huésped (GVHD) reportada luego del trasplante alogénico de SCH-CU en leucemias agudas podría resultar en un menor efecto injerto-versus-leucemia (GVL). Esto afectaría desfavorablemente la sobrevida libre de eventos en estas enfermedades pues es conocido el rol de los linfocitos alogénicos en el control y/o erradicación de las células malignas.^{11,12}

Existen escasos reportes sobre trasplante de SCH-CU en leucemia linfoblástica aguda en niños, la mayor parte de los mismos con datos con bajo número de pacientes y con características heterogéneas en la población estudiada.

Los estudios muestran que el trasplante alogénico de SCH-CU relacionado o no relacionado en niños con LLA es un procedimiento factible y con buenos resultados globales si se realiza en los siguientes casos:

1. LLA en primera remisión completa con factores pronósticos de muy alto riesgo: t(9;22), cromosoma Ph¹ positivo o rearrreglo bcr/abl, t(4;11) con rearrreglo del gen MLL-AF4.
2. LLA en segunda remisión completa posterior a recaída medular temprana o muy temprana.
3. Respondedor tardío al tratamiento de inducción con prednisona (blastos al día 8 mayor de 1.000/mm³ o médula ósea al día 8 con blastos > 25%).^{13,14}

Además existe la posibilidad de obtener una segunda remisión luego de una recaída en receptores de un trasplante de SCH-CU relacionado por medio de un trasplante alogénico o infusión de leucocitos del donante.¹⁵

Estas indicaciones son válidas para aquellos pacientes que carecen de donante histoiéntico relacionado. Serán necesarios estudios prospectivos para definir cual es la mejor fuente de stem cells hematopoyéticas alternativas para niños con LLA (donante no relacionado, cordón umbilical y donante relacionado no idéntico) que requieran trasplante de stem cells hematopoyéticas.

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA AUTOLOGO EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

En la actualidad la leucemia linfoblástica aguda (LLA) puede ser curada en aproximadamente el 70% de los niños. Un 30% van a presentar recaídas medulares y menos frecuentemente recaídas aisladas extramedulares. El factor pronóstico más importante es el momento de la recaída, denominándose tempranas a

las producidas hasta el sexto mes de suspendido el tratamiento y tardías a las producidas después del sexto mes.^{1,2}

Los beneficios terapéuticos del trasplante de médula ósea (TMO) se observan fundamentalmente en pacientes con recaídas tempranas donde la quimioterapia logra solamente un 5% de EFS.

Globalmente el TMO alogénico relacionado HLA compatible es el tratamiento de elección para las recaídas medulares, con un porcentaje de curación que varía de un 30 a un 65%.^{3,4} Sin embargo, tan sólo 25-30% de los niños tendrán un donante histoiéntico.⁵

Una alternativa para estos pacientes es el TMO autólogo. En los últimos años hay grandes controversias sobre su utilización en la LLA pediátrica en recaída. El TMO autólogo tiene ventajas y desventajas sobre el TMO alogénico. Las ventajas más importantes son: no existiría límite de edad; no existe la barrera del HLA; no hay complicaciones inmunológicas (enfermedad injerto vs huésped); no tiene riesgo de rechazo. Dos son las desventajas más importantes: mayor porcentaje de recaídas y falta de efecto injerto vs leucemia (GVL). La justificación de mayor porcentaje de recaídas en el TMO autólogo tiene varias explicaciones: 1- el riesgo de infusión de células leucémicas residuales, 2- la persistencia de células leucémicas refractarias post régimen condicionante y 3- falta de efecto protector (GVL).⁶

Numerosos centros indican el TMO autólogo en las recaídas aisladas extramedulares, debido a que el riesgo de reinfusión y la falta de efecto protector (GVL), serían menos importantes al no existir compromiso de la médula ósea.^{7,8}

En los últimos años distintos autores han publicado trabajos de TMO autólogos en pacientes pediátricos con LLA con recaídas medulares y con recaídas aisladas extramedulares. (Bilett y col.)

El Dana Farber Cancer⁹ reporta sus resultados en 51 niños con LLA en 2^{da} o subsecuente RC con recaídas tardías con una media de seguimiento de la 1^{ra} RC de 38 meses (r: 24-84 meses).

La médula ósea fue purgada con Ac monoclonales y el régimen condicionante fue: TBI/CFM/VP16/ARA-C. La EFS a 3 años fue de 58%; la mortalidad relacionada al trasplante (MRT) 10% y el porcentaje de recaídas 35%. En los análisis multivariados el factor pronóstico más importante fue la duración de la 1^{ra} RC antes del TMO (24-48m: EFS 40%; >48m: EFS 81%).

P. Colleselli y col.⁷ del grupo italiano AIEOP reporta los resultados de 75 niños con TMO autólogos. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: Grupo A: 56 niños con recaídas medulares. La duración de la 1^{ra} RC <30 meses: 30 ptes.; > 30 meses: 23 ptes. Fueron purgados 42 ptes. con quimioterapia. 27 ptes. recibieron como régimen condicionante TBI. Grupo B: 19 niños

con recaídas aisladas extramedulares (SNC: 18 ptes., testículos: 6 ptes.). La mayoría de los niños tenían recaídas temprana. Fueron purgados 15 ptes. con quimioterapia. 16 ptes. recibieron en el régimen condicionante TBI. La EFS a 5 años global fue de 27,8% (Grupo A: 13,1% vs Grupo B: 68,4%). La MRT global fue de 9% (grupo A: 7,1% vs Grupo B: 15,7%). El porcentaje de recaída global fue de 58,6 % (Grupo A: 73,2% vs Grupo B: 15,7%). En los análisis de multivariados el factor pronóstico más importante fue el sitio de recaída (recaídas medulares: 13,1% vs recaída aislada extramedular: 68,4%).

C. Messina y col.⁸ reporta los resultados de TMO autólogo en 154 niños con diagnóstico de LLA.

Grupo A: 103 ptes. con recaídas medulares (2^a RC: 65 ptes, > 2 RC: 38 ptes.). En 70 ptes. la médula ósea fue purgada con quimioterapia y en 47 ptes. se utilizó TBI como régimen condicionante. Grupo B: 51 ptes. con recaídas aisladas extramedulares (2^a RC: 33 ptes. >2RC: 18 ptes.). En 29 ptes. la médula ósea fue purgada con quimioterapia y en 34 ptes. utilizaron TBI en el régimen condicionante.

La EFS global a 8 años en 2^a RC fue de 34,6% y para pacientes en >2RC: 10,6%. Por análisis de multivariados los factores pronóstico fueron: el sitio de recidiva (recaída medular EFS a 8 años: 15,2% vs recaída aislada extramedular EFS 49,9%) y el status al TMO (2^a RC: 34,6% vs >2RC 10,6%).

Uno de los pocos grupos pediátricos que comparó resultados entre quimioterapia vs TMO autólogo en LLA con recaídas aisladas extramedulares es el grupo alemán BFM⁶. 134 ptes. (SNC: 66 ptes., testículo: 58 ptes., otras: 6 ptes.) recibieron quimioterapia (ALLREZ-BFM). 90 ptes. presentaron recaídas tempranas. Recibieron TMO autólogo 14 ptes. (2^a RC: 10 ptes., 3^a RC: 3 ptes y 4^a RC 4 ptes.). Resultados: la EFS a 5 años global del grupo de quimioterapia fue del 47% (SNC: EFS: 40%, testículo EFS: 60%, otras EFS: 17%). La EFS a 5 años global de los ptes. con TMO autólogo fue del 36% (SNC EFS: 17%, testículo EFS: 25%, otras EFS: 70%). En conclusión para el grupo alemán BFM la quimioterapia es superior al TMO autólogo en recaídas aisladas extramedulares, sólo el subgrupo no SNC, no testículos (otros) logra un mayor EFS en el grupo de TMO autólogo (70% vs 17%).

Si bien numerosas publicaciones encuentran que el TMO autólogo en niños con LLA en recaída, está indicado fundamentalmente en recaídas aisladas extramedulares tempranas, estudios prospectivos randomizados, serán necesarios para individualizar mejor qué grupos de pacientes con LLA en recaída se beneficiarán con un TMO autólogo y además poder comparar los resultados del TMO autólogo con otros tipos de TMO (no relacionado, relacionado haploidéntico y cordón).

En la actualidad las indicaciones de TMO autólogo

en LLA pediátrica son:

- 1- LLA en 2^a RC con recaída extramedular temprana.
- 2- La recaída medular tardía tendrá que ser evaluada individualmente de acuerdo a la experiencia de cada grupo.

Varios son los puntos de investigación para mejorar los resultados del TMO autólogo:

- a) Nuevas técnicas de purga de médula ósea.
- b) Detección de enfermedad residual mínima por PCR previo al TMO autólogo.
- c) La realización de TMO autólogo con célula progenitora periférica para disminuir la contaminación de células leucémicas medulares.
- d) Producción de un efecto protector (GVL) por intermedio de citoquinas (interleuquina 2, interferón, etc.) post TMO autólogo.

TRATAMIENTO DE LA RECAIDA EXTRAMEDULAR AISLADA

El mayor porcentaje de recaídas en leucemia linfoblástica aguda ocurren durante el transcurso de los dos primeros años luego del diagnóstico de la enfermedad.

La recaída puede acontecer virtualmente en cualquier sitio, pero el más frecuente es la médula ósea, siguiéndole el SNC. Las recaídas testiculares son cada vez menos frecuentes.

Con los tratamientos modernos y la introducción del metrotexate a altas dosis y la generalización de la fase II para todos los grupos de riesgo el porcentaje de recaída en MO vs SNC que guardaba una relación 4:1 ha cambiado a 2:1.

Los protocolos de alta agresividad hacen que las recaídas sean a expensas de clones altamente resistentes.

La potencialidad de recaída en SNC fue analizada y de todos los parámetros estudiados los que resultaron estadísticamente significativos fueron la hiperleucocitosis, el cromosoma Ph⁺ positivo y la presencia de blastos en LCR al diagnóstico.¹

La elección del tratamiento de una recaída debe basarse en: duración de la remisión, protocolo que realizó, sitio de recaída y dador compatible.

En recaída extramedular aislada de SNC, si la recaída es temprana se sabe que el 50% recaen en MO dentro de los primeros seis meses o pueden recaer en SNC en forma recidivante.

Existen algunas evidencias de que la recaída meníngea temprana es una enfermedad sistémica, algunos grupos han informado una constante positividad de la PCR para enfermedad residual mínima en MO en leucemias T.

De esto se infiere que el tratamiento debe ser sistémico. Hoy se acepta en forma generalizada que la radioterapia en SNC debe ser diferida aproximadamente seis meses para priorizar la quimioterapia sistémica y

poder administrar metotrexate a altas dosis con menor toxicidad.

Varios grupos como el BFM y el POG, postulan que un buen protocolo de quimioterapia con adecuada protección de SNC puede ser una opción adecuada, reservando el trasplante de médula ósea en caso de desarrollar recaída medular.^{2,3}

En cambio otros grupos como el italiano, ven ventajas del TMO sobre la quimioterapia.⁴

El St. Louis compara autotrasplante de médula ósea vs allotrasplante en 60 pacientes en recaídas meníngeas tempranas encontrando una SLE de 22% vs 25%.

Se tiene el mismo concepto para las recaídas testiculares, aunque suelen tener mejor pronóstico que las de SNC.

En el caso de recaídas extramedulares aisladas no se demostraron, mediante análisis estadísticos, diferencias ventajosas del trasplante medular frente a la quimioterapia, aunque algunos estudios pequeños no randomizados muestran ventajas para el TMO en recaídas tempranas.^{5,6,7}

Las recaídas meníngeas tardías suelen ser de buen pronóstico con quimioterapia convencional e irradiación del SNC, aún en caso de haber sido irradiados.

La quimioterapia incluye los mismos agentes que los protocolos de novo, encontrándose algunas drogas más activas, por ejemplo el CALGB comparó la administración de prednisona vs dexametasona en 645 pacientes encontrando más efectiva la utilización de dexametasona, ya que ésta tiene mayor penetración en SNC, se une menos a proteínas plasmáticas, circulando libre hasta en un 90% por lo que atraviesa mejor la barrera hemato encefálica.

La L-asa logra buenas concentraciones citotóxicas en LCR, pero del 30 al 50% de los pacientes en segundos tratamientos desarrollan hipersensibilidad.

Otros agentes como el VP16 son utilizados en tratamientos de recaída demostrándose buenos niveles en LCR.

Luego de alcanzar la remisión, los diferentes grupos proponen mantenimientos con dos drogas como el protocolo BFM, rotacionales como el CCG o secuenciales como el POG.

BIBLIOGRAFIA

USO DE FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIA EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN PEDIATRIA

1. Pui C-H, Boyett JM, Hughes WT y col. Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J med* 1997; 336: 1781-1787
2. Laver J, Amylon M, Desai S y col. Randomized trial of

r-metHu granulocyte colony-stimulating in an intensive treatment for T-cell leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma of childhood: A Pediatric Oncology Group Pilot Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 522-526

3. Dibenedetto SP, Ragusa R, Ippolito AM y col. Assessment of the value of treatment with granulocyte colony-stimulating factor in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *Eur J Haematol* 1995; 55: 93-96
4. Welte K, Reiter A, Mempel K y col. A randomized phase-III study of the efficacy of Granulocyte colony-stimulating factor in children with high risk acute lymphoblastic leukemia. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Blood* 1996; 87: 31443-3150
5. Welte K, Gravidlove J, Brochund MH y col. Filgrastim (r-metHuG-CSF): The first 10 years. *Blood* 1996; 88: 1907-1929
6. Calderwood S, Romeyer F, Blanchette V y col. Concurrent rHuGM-CSF does not offset myelosuppression from intensive chemotherapy: randomized placebo-controlled study in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 1994; 47: 27-32
7. Ravaud A, Cany L, Chevreau C y col. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low not after high risk neutropenic chemotherapy regimens. Results of a randomized phase-III trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2930-2936
8. Liang DC, Chen SH, Lean SF. Role of granulocyte colony-stimulating factor as adjunct therapy for septicemia in children with acute leukemia. *Am J Hematol* 1995; 48: 76-81

ROL DEL TRASPLANTE ALOGENICO DE MEDULA OSEA EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA PEDIATRICA EN PRIMERA REMISION COMPLETA

1. Reiter A, Scharppe M, Wolf-Dieter L, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM86. *Blood* 1994; 9: 3122
2. Gaynon PS, Steinherz PG, Bleyer WA, et al. Improved therapy for children with ALL and unfavourable presenting features: a follow up report of the CCSG study 106. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2234
3. Fletcher VA, Lynch EA, Kimball et al. Translocation (9:22) is associated with extremely poor prognosis in intensively treated children with ALL. *Blood* 1991; 77 (3): 435
4. Pui CH, Franckel LS, Carroll AV et al. Childhood ALL with the t(4:11)(q21; q23). *Blood* 1990; 76: 310 (abst)
5. Sebban C, Lefage E, Vermant UP et al. Allogenic BMT in adult ALL in first complete remission a comparative study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2580

6. Horowitz MM, Messerer D, Hoelzer D et al. Chemotherapy compared with BMT for adults with ALL in first remission. **Ann. Int. Med.** 1991; 115: 13
7. Chessells VM, Bailey C, Wheeler K et al. Bone marrow transplantation for high risk childhood lymphoblastic leukemia in first remission experience in MRC UK ALL X. **Lancet** 1992; 340: 565
8. Cole CM, Pritchard S, Rogers P, et al. Intensive conditioning regimen for bone marrow transplantation in children with high risk hematological malignancies. **Med. Ped. Oncol** 1994; 23: 464

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA ALOGENICO NO RELACIONADO Y HAPLOIDENTICO EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN RECAIDA

- 1.- Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD y col. Favorable outcome of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in childhood. **Blood** 1992 ;10 :2471-2478
- 2.- Rivera G and Mauer A. Controversies in the management of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Sem Hematol** 1987 ;1 : 12-26
- 3.- Smith M, Arthur D, Camitta B y col. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with Acute Lymphoblastic Leukemia. **J Clin Oncol** 1996 ; 1 : 18-24
- 4.- Raiter A, Schrappe M, Ludwig WD y col. Chemotherapy in 998 unselected childhood Acute Lymphoblastic Leukemia patients. **Blood** 1994 ; 9 :3122-3133
- 5.- Pinkel D. Bone marrow transplantation in children. **J Pediatr** 1993 ; 122 : 331-341
- 6.- Uderzo C, Valsecchi MG, Bacigalupo A y col. Treatment of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation and chemotherapy. **J Clin Oncol** 1995 ; 2 : 352-358
- 7.- Ortega JJ and Olive T. Hematopoietic progenitor cell transplant in acute leukaemias in children : indications, results and controversies. **Bone Marrow Transplant** 1998 ; 21 : S11-S16
- 8.- van Rood JJ and Oudshoorn M. The quest for a bone marrow donor. **N Engl J Med** 1998 ; 339 : 1238-1239
- 9.- Veys P. The role of unrelated bone marrow transplantation in childhood acute leukaemia. **Blood Rev** 1996 ; 10 : 231-236
- 10.-Kernan N, Bartsch G, Ash RC y col .Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. **N Engl J Med** 1993 ; 328 : 593-602
- 11.- Oakhill A, Pamphilon DH, Potter MN y col. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia in second complete remission. **Br J Haematol** 1996 ; 94 : 574-578
- 12.- Davies SM, Wagner JE, Shu X y col. Unrelated donor

marrow transplantation for children with acute leukemia. **J Clin Oncol** 1997 ; 15 : 557-565

- 13.- Casper J, Camitta B, Truitt R y col. Unrelated bone marrow donor transplants for children with leukemia or myelodysplasia. **Blood** 1995 ; 85 : 2354-2363
- 14.- Balduzzi A, Gooley T, Anasetti C y col. Unrelated donor marrow transplantation in children. **Blood** 1995 ; 86 : 3247-3256
- 15.- Henslee-Downey PJ, Abhyankar SH, Parrish RS y col. Use of partially mismatched related donors extends access to allogeneic marrow transplant. **Blood** 1997 ; 89 : 3864-3872
- 16.- Aversa F, Tabilio A, Velardi A y col. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. **N Engl J Med** 1998 ; 339 : 1186-1193

TRASPLANTE DE STEM CELLS HEMATOPOYETICAS DE CORDON UMBILICAL EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.

1. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD y col. Favorable outcome of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in childhood. **Blood** 1992; 10:2471-2478
2. Rivera G and Mauer A. Controversies in the management of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Sem. Hematol.** 1987; 1:12-26
3. Smith M, Arthur D, Camitta B y col. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with Acute Lymphoblastic Leukemia. **J. Clin. Oncol** 1996; 1:18-24
4. Reiter A, Scharppe M, Ludwig WD y col. Chemotherapy in 998 unselected childhood Acute Lymphoblastic Leukemia patients. **Blood** 1994; 9:3122-3133
5. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M y col. Allogeneic sibling umbilical cord blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. **Lancet** 1995; 346:214-219
6. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. **New Engl J Med.** 1996; 335:157-166
7. Apperley JF. Umbilical cord blood progenitor cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation** 1994; 14:197-199
8. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A y col. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. **New Engl J Med.** 1997; 337:373-381
9. Rubinstein P, Rosenfield RE, Adamson JW y col. Stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution. **Blood** 1993; 81:1679-1690
10. Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for

unrelated bone marrow reconstitution. **Proc Natl Acad Sci USA** 1992; 89:4109-4113

11. Harris DT, LoCascio J, Besencon FJ. Analysis of the alloreactive capacity of human umbilical cord blood: implications for graft-versus-host disease. **Bone Marrow Transplant** 1994; 14:545-553
12. Harris D, Schumacher MJ, LoCascio J y col. Phenotypic and functional immaturity of umbilical cord blood lymphocytes. **Proc Natl Acad Sci USA** 1992; 89:10006-10010
13. Locatelli F, Rocha V, Chastang C y col. Cord blood transplantation for children with acute leukemia. **Bone Marrow Transplant** 1998;21(Suppl. 3):S 63-65.
14. Umbilical cord blood as a good alternative to bone marrow for allogeneic cell transplantation in children with hemoblastosis. **Bone Marrow Transplant** 1998;22(Suppl. 1);S 80-82.
15. Locatelli F, Comoli P, Giorgani G y col. Infusion of donor derived peripheral blood leukocytes after transplantation of cord blood progenitors cells can increase the graft-versus-leukaemia effect. **Leukemia** 1997;11:729-731.

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA AUTOLOGO EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

1. Reiter, A, Schrappe M, Ludwig WD y col. Favorable outcome of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in childhood. **Blood** 1992; 10:2471-2478.
2. Riter A, Schrappe M, Ludwig WD y col. Chemotherapy in 998 unselected childhood Acute Lymphoblastic Leukemia patients. **Blood** 1994; 9:3122-3133.
3. Pinkel D. Bone marrow transplantation in children. **J. Pediatr.** 1993; 122:331-341.
4. Uderzo C, Valsecchi MG, Bacigalupo A y col. Treatment of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation and chemotherapy. **J. Clin Oncol** 1995; 2:352-38.
5. Ortega JJ and Olive T. Hematopoietic progenitor cell transplant in acute leukaemias in children: indications, results and controversies. **Bone Marrow Transplant** 1998; 21:S11-S16.
6. Borgmann A, Hartmann R, Schmid H. y col. Isolated extramedullary relapse in children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A comparison between treatment results of chemotherapy and bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation.** 1995; 15:515-521.
7. Colleselli P, Rossetti F, Messina C. y col. Autologous bone marrow transplantation for childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in remission: first choice for isolated extramedullary relapse? **Bone Marrow Transplantation** 1994; 14:821-825.
8. Messina C, Cesaro S, Rondelli R y col. Autologous bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia in Italy. **Bone Marrow Transplantation.** 1998; 21:1015-1021.
9. Billett A, Kommehl E, Tarbell N y col. Autologous bone marrow transplantation after a long first remission for children with recurrent acute lymphoblastic leukemia. **Blood** 1993; 81: 1651-1657.
10. Ritz J, Ramsay N, Kersey J. Autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia chapter 55 page. 731-741.

TRATAMIENTO DE LA RECAIDA EXTRAMEDULAR AISLADA

1. Bleyer. W. Biology and pathogenesis of CNS leukemia. **Am. J. Pediatr. Hematol - Oncol** 1989; 11:57-63
2. Borgmann A., Hartmann R. Schmid y col. Isolated extramedullary relapse in children with ALL: a comparison between treatment results of chemotherapy and bone marrow transplantation. **Bone marrow transp.** 1995; 15:515-521
3. Borgmann A, Schmid H, Hartmann R, Baumgartene y Col. Autologous bone marrow transplants as compare with chemotherapy for children with ALL in a second remission: a matched pair analysis. **Lancet** 1995; 346:873-876
4. Buhner C., Hartmann R., Fengler R. y col. Superior prognosis in combined compared to isolated bone marrow relapses in salvage therapy of childhood ALL. **Med. Ped. Oncol.** 1993; 21:470-476
5. Buhner C., Hartmann R., Fengler R., Importance of effective central nervous system therapy in isolated bone marrow relapse of childhood ALL. **Blood** 1994; 83:3468-3472
6. Hartmann R., Hubalek D., Fengler y col. Impact of early treatment intensity on outcome after first relapse of childhood ALL (Abst). **70.Suppl.** 1995; 2: A 132
7. Van Der Weid, Wagner B., Angst R., y col. Treatment of relapsing ALL in childhood III. Experiences with 54 first bone marrow, nine isolated testicular, and eight isolated central nervous system relapses observed 1985 - 1989. **Med. Ped. Oncol.** 1994; 22: 361-369