

Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica del niño

Por los Dres.:

E. DE LA TORRE MONTEJO(*) Y EVA G. DE SVARCH(**)

La experiencia clínica demuestra que la duración de la primera remisión completa en la leucemia aguda linfoblástica es proporcional a la sobrevida. Durante el período de remisión el niño goza aparentemente de salud y desarrolla todas aquellas actividades que son normales para su edad. Esto suscitó que numerosos investigadores hayan intentado lograr mediante distintos procedimientos terapéuticos, remisiones completas prolongadas. Zuelzer en 1955 comenzó el empleo de la terapéutica cíclica compuesta y obtuvo el mayor número de remisiones y las más largas sobrevidas reportadas hasta ese momento.

El propósito de este trabajo es analizar las experiencias terapéuticas en 33 pacientes portadores de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

Desde julio de 1965 a febrero de 1969 fueron atendidos 64 casos de leucemias agudas en el Servicio de Hematología del Hospital Infantil Docente "William Soler". 33 casos con la forma linfoblástica recibieron un tratamiento uniforme y pudieron ser seguidos durante

períodos variables de tiempo que permitieron evaluar la respuesta a dicho tratamiento. Los restantes no fueron incluidos en este trabajo por tratarse de otros tipos de leucemias, por haber recibido tratamientos previos, por desconocer su evolución posterior o por no haber recibido un tratamiento uniforme.

El diagnóstico se realizó mediante el estudio de la sangre periférica y de la médula ósea; ésta fue extraída por punción esternal en la mayoría de los casos y en algunos por punción de la cresta ilíaca. El diagnóstico morfológico se realizó utilizando los criterios usualmente aceptados.²¹ En algunos casos se realizaron coloraciones citoquímicas: PAS, Sudán negro, fosfatasa alcalina, peroxidasa y desoxirribonucleasa¹⁴ para corroborar el diagnóstico. Todos los casos se estudiaron desde el punto de vista de la coagulación con las técnicas habituales. El recuento de plaquetas se realizó por el método de Brecher.² Fueron efectuados estudios radiológicos de tórax, cráneo y huesos largos en todos los pacientes. Otro tipo de investigaciones que regularmente hemos realizado no serán objeto de análisis en este trabajo.

Durante la etapa inicial de la enfermedad y en las recaídas se practicaron exámenes citológicos de sangre periférica 2 veces por semana. Durante las

(*) Profesor Auxiliar de Pediatría. Director del Dpto. de Hematología del Hospital Infantil Docente "William Soler" Reparto Altahabana, Habana 8, Habana, Cuba.

(**) Auxiliar del Dpto. de Hematología del Hospital Infantil Docente "William Soler" Reparto Altahabana, Habana 8, Habana, Cuba.

remisiones se examinaron los pacientes cada 15 días realizándose estudio de sangre periférica el mismo día de la consulta por un técnico especialmente entrenado y examen físico completo. Se repitió el medulograma únicamente cuando se sospechó una recaída por el estudio clínico o hematológico.

Los criterios de remisión completa fueron:

Ausencia de síntomas y signos de la enfermedad.

Ausencia de blastos en sangre periférica.

Hemoglobina superior a 10 gr%.

Más de 2,000 leucocitos por mmc.

Más de 100,000 plaquetas por mmc.

Menos del 10% de células blásticas en los frotis de médula ósea.

La duración de la remisión fue medida desde el comienzo del tratamiento hasta la recaída, dada la dificultad en establecer el momento exacto en que ocurre la remisión.

TRATAMIENTO

Se trató en lo posible, de evitar la hospitalización de los pacientes una vez pasado el período crítico de la enfermedad, y que ésta fuese lo más breve posible.

Los aspectos psicológicos del enfermo y sus familiares, motivaron especial atención. Cuando existió la certeza absoluta del diagnóstico, éste fue comunicado a uno solo de ellos, habitualmente al padre, dejándosele a su criterio la información a los otros familiares.

El estado general de los pacientes fue objeto de gran preocupación. Las transfusiones de sangre se utilizaron para mantener los niveles de hemoglobina por encima de 8 gr%. Los procesos infecciosos fueron tratados energicamente, no empleándose antibióticos con carácter profiláctico. En los casos con

fiebre y leucopenia severa, antibióticos de amplio espectro se indicaron.

El tratamiento específico consistió en la terapéutica cíclica compuesta:

Prednisona, 2 mg por kilo de peso, por día.

6 Mercaptopurina, 2.5 mg por kilo de peso, por día.

Este tratamiento se mantuvo durante un mes aproximadamente, período en que habitualmente se produjo la remisión. Entonces se fue suspendiendo gradualmente (2 semanas) la Prednisona continuándose con 6 Mercaptopurina 2 meses más. En este momento se sustituyó la 6 Mercaptopurina por Methotrexate 1.25 mg en niños menores de 2 años, 2.5 entre 2 y 8 años y 5 en los mayores de 8 años que se mantuvo 3 meses. En adelante, los enfermos recibieron alternativamente 6 Mercaptopurina y Methotrexate, 3 meses cada uno, hasta la recaída.³²

Durante la primera recaída las drogas utilizadas fueron:

Prednisona: 2 mg/Kg/día.

Vincristina: 2 mg/m²/semana.

Hasta completar 4 dosis.

Cuando se obtuvo remisión, ésta fue mantenida con Methotrexate intramuscular, 15 a 30 mg/m²/ dos veces a la semana.

En la segunda recaída se empleó: Prednisona a las dosis ya indicadas y Rubidomycina: 1 mg/Kg/día hasta completar de 5 a 8 dosis según la respuesta del paciente manteniéndose la remisión, cuando ésta se produjo, con Ciclofosfamida (Endoxan).

Las drogas fueron suspendidas cuando aparecieron signos de toxicidad o intolerancia y en presencia de infecciones moderadas o graves.

Si durante el tratamiento se produjo leucopenia, trombocitopenia o anemia fue repetido el medulograma para diferenciar entre acción tóxica del medicamento y recaída.

RESULTADOS

El cuadro 1 muestra la incidencia de la enfermedad según sexo, raza y edad.

CUADRO 1

Frecuencia de la leucemia aguda linfoblástica según edad, sexo y raza.

Edad			Sexo		Raza	
-2A	2-5	+5	F	M	B	N
2	16	15	13	20	27	6

tos/mm³ y 30 (91%) menos de 100,000 plaquetas/mm³ 27 de los 33 casos (81 por ciento) presentaron remisión completa, 1 incompleta y 5 no presentaron remisión (Fig. 2). En la Fig. 3 están agrupadas las frecuencias de duración de la remisión.

Como promedio, la duración de la remisión, completa fue de 10.7 meses. Si excluimos los enfermos que no presentaron remisión y murieron antes de los 30 días de iniciado el tratamiento, el promedio de remisión completa fue

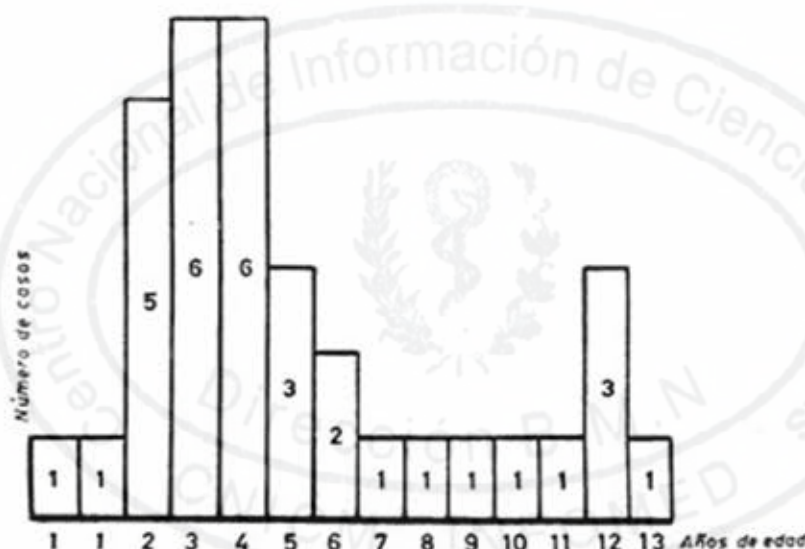


Figura 1
Distribución de frecuencia por edades

Referente a los hallazgos clínicos 19 casos (57%) tenían hepatomegalia, 22 (66%) esplenomegalia, 15 (45%) lesión ósea radiológica, 2 (7%) adenopatías mediastínicas y 1 (3%) infiltración renal.

Los hallazgos de laboratorio que pudieran tener relación con la respuesta al tratamiento fueron: 10 pacientes (30%) tuvieron más de 20,000 leucoci-

de 12 m. Estos enfermos fueron 3 y vivieron 7, 13 y 25 días respectivamente. Los otros 2 que no presentaron remisión vivieron 42 días y 6 meses respectivamente. El paciente con remisión incompleta la mantuvo durante 5 m y su supervivencia fue de 6 m.

En el momento de escribir este trabajo 21 enfermos habían fallecidos, 12 viven de 1 a 43 m.

El promedio de sobrevida de los casos fallecidos fue de 11.5 m. Si excluimos aquellos que murieron antes del mes de tratamiento la sobrevida promedio fue de 14.2 m.

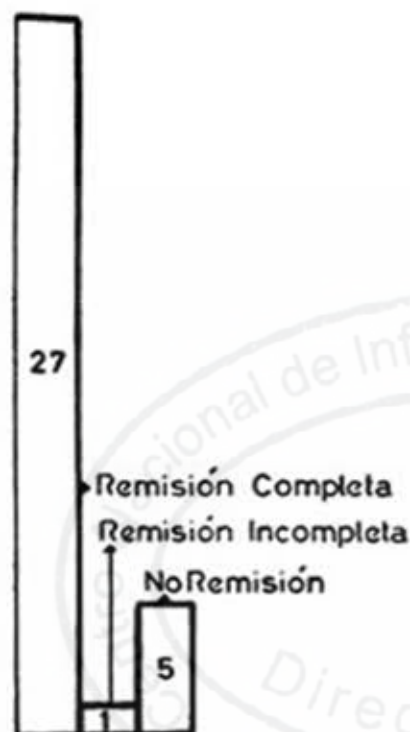


Fig. 2.—Número de casos con remisión completa, incompleta y no remisión.

Los dos casos con adenopatías mediastínicas tuvieron más de 20,000 leucocitos/mm³, uno de ellos no presentó remisión y su sobrevida fue de 25 días, el otro tuvo una remisión completa de 7 m de duración y vivió 10 m.

El paciente que debutó con infiltración renal bilateral mantuvo durante 5 m remisión completa y su sobrevida total fue de 8 m.

De los 6 casos que no presentaron remisión o ésta fue incompleta 5 estuvieron comprendidos en el grupo de más

de 5 años de edad, 2 de ellos tenían más de 20,000 leucocitos/mm³ y los 6 menos de 100,000 plaquetas/mm³.

De los 8 enfermos con más de 20,000 leucocitos/mm³ que tuvieron remisión completa, en 2 la duración de la remisión fue muy corta 44 y 45 días respec-

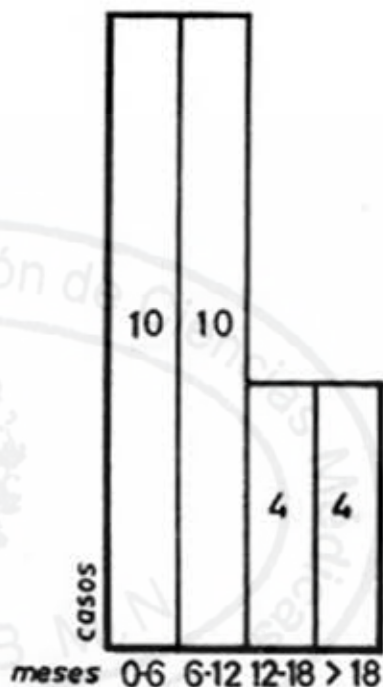


Fig. 3.—Número de casos y duración de la remisión.

tivamente con sobrevidas de 6 y 8 m., 3 han tenido remisiones de 12, 14 y 36 m respectivamente, 3 llevan muy poco tiempo de evolución por lo que no se pueden sacar conclusiones.

De los 3 casos con más de 100,000 plaquetas/mm³, 1 presentó una remisión completa de 35 m con sobrevida de 36, otro, remisión de 8 m y sobrevida de 17 y el otro 6 m de duración de la remisión que mantiene hasta ahora.

10 pacientes se encuentran actualmente en remisión completa. La cali-

dad de las remisiones ha sido muy buena y los niños han llevado una vida totalmente normal asistiendo incluso a la escuela. Uno de ellos ha presentado varias complicaciones; 5 episodios de infiltración intracraneal y litiasis renal que se intervino quirúrgicamente evolucionando bien, un enfermo falleció en período de remisión completa ignorándose la causa.

Las infecciones virales y bacterianas en este período han tenido el curso habitual.

Las manifestaciones tóxicas han sido poco frecuentes sobre todo con las 6 Mercaptopurina, la cual produjo fundamentalmente, leucopenia. En el curso del tratamiento con Methotrexate se observaron en orden de frecuencia: úlceras en la mucosa oral, leucopenia, diarreas y eritema fijo anular. No mencionaremos las manifestaciones colaterales en el curso del tratamiento con corticosteroides, harto conocidas.

DISCUSION

La leucemia es hasta el momento actual una enfermedad invariablemente fatal. Sin embargo, grandes progresos se hacen constantemente, sobre todo en la forma linfoblástica del niño, lo que ha traído como consecuencia remisiones cada vez más prolongadas y por lo tanto sobrevidas más largas.

El cuidado integral del paciente es de fundamental importancia tanto en el aspecto físico como psíquico. Las características particulares de esta enfermedad, a veces de larga evolución, requieren un fuerte y constante apoyo moral proporcionado no sólo por el médico sino por todo el personal dedicado a la atención de estos niños, que debe estar por lo tanto, especialmente entrenado. Por éstas y otras razones es conveniente que el tratamiento se realice en centros donde se reúnan estas condiciones.

Hemos observado que poco tiempo después de iniciado el tratamiento se establece una estrecha interrelación con los familiares del paciente quienes mantienen una confianza absoluta en el tratamiento cualquiera sea la evolución del caso. Al producirse el desenlace fatal están convencidos de su inevitabilidad y de que todos los recursos han sido utilizados para impedirlo.

Las transfusiones y los antibióticos, cuando existe infección sobreagregada, son las dos medidas terapéuticas inespecíficas más importantes.²² La hemorragia se produce casi siempre por trombocitopenia aunque también pueden intervenir en su producción déficits de factores plasmáticos de la coagulación o fibrinolisin. Su tratamiento se lleva a cabo con transfusiones de sangre fresca en frasco siliconizado o plasma rico en plaquetas. Si el sangramiento está localizado y es visible pueden ser útiles las aplicaciones de trombina u otro producto similar.

Las infecciones plantean un gran problema en las leucemias agudas. No se recomienda la administración de antibióticos profilácticamente ya que éstos producen alteraciones de la flora bacteriana con aumento de los gérmenes resistentes a los antibióticos y de los hongos. De hecho, muchos casos fallecen por infecciones sobreagregadas, producidas sobre todo por gérmenes de superinfección, hongos y en algunos casos, virus como el del sarampión,¹¹ varicela¹² y de la inclusión citomegálica.¹⁹ Cuando existen sospechas de proceso infeccioso deben utilizarse preferentemente bactericidas y en dosis mayores que las habituales.²¹

En nuestros casos no se utilizaron antibióticos profilácticos y los procesos infecciosos fueron tratados enérgicamente con antibióticos de amplio espec-

tro, cuando no existieron datos bacteriológicos positivos. En pacientes con leucopenia severa las transfusiones de leucocitos fueron de alguna utilidad en el control del proceso infeccioso. La gamma-globulina, usada empíricamente, no modificó el cuadro séptico.

La gran destrucción de células cuando se comienza el tratamiento específico, puede producir la cristalización del ácido úrico en túbulos renales y uréteres llevando a la anuria.²¹ Ninguno de nuestros pacientes ha sufrido esta complicación que se presenta, sobre todo, en los casos con gran leucocitosis. Para evitarla administramos grandes cantidades de líquido por vía oral o intravenosa durante el tratamiento. No hemos empleado Allopurinol que es un inhibidor de la xantino-oxidasa y reduce la concentración de ácido úrico en sangre y orina.²²

Las drogas más utilizadas en el tratamiento específico de las leucemias agudas son:

1.—Antimetabolitos:

a) Antifólicos
Amethopterina
(Methotrexate)

b) Análogos de la purina
6 Mercaptopurina
(Purinethol)

2.—Agentes antimitóticos
Vincristina (Oncovin)

3.—Antibióticos
Rubicidomycina o Daunomycina

4.—Agentes alquilantes
Ciclofosfamida (Endoxán)

5.—Hormonas
Prednisona

La introducción por *Farber y col.* en 1948 de las drogas antifólicas¹² inicia una nueva era en el tratamiento de la enfermedad. El ideal de la quimioterapia es encontrar sustancias que destruyan las células neoplásicas sin alterar las normales. Desgraciadamente este ideal no ha sido alcanzado aún ya que no existen grandes diferencias bioquímicas cualitativas entre las células normales y las neoplásicas.

Los objetivos del tratamiento en estos momentos son: conseguir remisiones completas y prolongar éstas, tanto como sea posible ya que de la duración de la primera remisión depende la supervivencia.²³ Los pocos casos con remisiones prolongadas, de hasta 15 años,⁴ hacen pensar en la posibilidad de curación de la enfermedad.

Muchos agentes terapéuticos aparecen constantemente, el problema consiste en su selección, modo de administración, utilización aislada o en combinación y dosis.

La experiencia ha demostrado que la combinación de drogas efectivas aumenta el número de remisiones. La utilización aislada de Methotrexate, 6 Mercaptopurina, Vincristina y Prednisona, producen 21, 27, 50 y 57% de remisiones respectivamente mientras que con las combinaciones de Methotrexate y 6 Mercaptopurina, Prednisona y 6 Mercaptopurina, Prednisona y Vincristina se consiguen 45, 81 y 88% de remisiones.¹⁵

La Prednisona es sin ninguna duda una droga muy útil en el tratamiento de la enfermedad, produce gran número de remisiones pero éstas son cortas. La 6 Mercaptopurina prolonga las remisiones inducidas por el corticoesteroide³ y es superior al Methotrexate como tratamiento inicial.⁸ El uso conjunto de 6 Mercaptopurina y Prednisona produce 10% más de remisiones

que la utilización aislada de la Prednisona.²² Sin embargo Mangalik y col.²⁵ recomiendan comenzar el tratamiento con esta última droga por varias razones: ausencia de mielotoxicidad, reducción del período de hospitalización, mejoría del paciente, que aunque no obtenga una remisión completa con ella, la consigue luego, al instaurarse la terapéutica con 6 Mercaptopurina.

Nuestros pacientes recibieron tratamiento cíclico, elegimos este esquema por: facilidad de administración, escasas manifestaciones tóxicas, alto promedio de remisiones completas, duración de las remisiones promedio, largas sobrevidas promedio y largas sobrevidas individuales. El objeto de este tratamiento es lograr el ataque simultáneo a distintos mecanismos celulares, ya que una combinación de drogas puede erradicar las células malignas más rápida y tal vez más completamente al comienzo del tratamiento que la acción relativamente lenta de un solo medicamento que parecería permitir la adaptación. La resistencia puede ser prevenida o retardada por este método.³²

Remisiones y sobrevidas promedio prolongadas 15 y 19 meses respectivamente, se han obtenido con el empleo cíclico de 6 Mercaptopurina durante 10 semanas, Methotrexate 6 semanas, y ciclofosfamida 6 semanas por vía oral, eligiéndose este tiempo por ser muy raras las recaídas en él, con cada una de las drogas.³⁰

Un esquema de tratamiento cíclico fue llevado a cabo comenzando con Vincristina y Rubidomycina, y siguiendo luego con 6 Mercaptopurina y Methotrexate en forma alternante. No se obtuvieron sobrevidas más prolongadas que las que se consiguen con el tratamiento de Zuelzer y se deduce que el empleo inicial de la Vincristina y Rubidomycina no se justifica más que en los casos con gran leucocitosis inicial.⁶

Otros estudios no muestran diferencias significativas entre tratamiento cíclico y no cíclico.^{4,23,5} Buenos resultados se han obtenido con el Methotrexate administrado por vía parenteral a altas dosis. El esquema terapéutico consiste en la administración inicial de Prednisona a 40 mg/mt²/día y Vincristina a 2 mg/mt²/semana, consiguiéndose 84% de remisiones completas, las que se mantienen con Methotrexate a la dosis de 30 mg/mt²/ dos veces a la semana por vía intramuscular.

Pocas dudas existen sobre la superioridad de este tipo de tratamiento, ya que con él se consiguen remisiones promedio de 17 m, mientras que con el Methotrexate por vía oral, el promedio de duración de las remisiones es de 3.3 m.³ Hemos utilizado este esquema en algunos casos, pero nuestra experiencia es que la dosis de 30 mg/mt² produce rápidamente manifestaciones tóxicas, sobre todo úlceras en la mucosa bucal; buenos resultados hemos obtenido con 15-20 mg/mt² dos veces a la semana.

En pacientes que presentaron recaída en el curso del tratamiento con Methotrexate oral, se consiguieron remisiones con Methotrexate I.V. a 3 mg/Kg cada 2 semanas.²⁷

La 6 Mercaptopurina a altas dosis por vía I.V. no ha demostrado ser superior a la administración oral.¹⁰

Algunos investigadores sostienen que múltiples combinaciones quimioterápicas y una más intensiva terapéutica inicial pueden ser capaces de erradicar más o menos completamente la población de células leucémicas. Esto constituye la base del *Vamp*: Vincristina 2 mg/mt²/semana por vía I.V., Methotrexate 20/mt²/ cada 4 días, I.V., 6 Mercaptopurina, 60 mg/mt²/ día y Prednisona 40 mg/mt²/día, éstas 2 últimas por vía oral.

Otro intento con iguales propósitos es el *Bike*: Vincristina y Prednisona para inducir la remisión y luego Methotrexate 15 mg/mt²/día I.V., durante 5 días, 6 Mercaptopurina 1000 mg/mt²/día I.V. y Endoxan 1000 mg/mt²/un día I.V. repitiéndose este ciclo 10 días después. El tratamiento cíclico con las 3 drogas no es superior a la utilización aislada de cada una de ellas cuando se mide su efectividad por la duración de la remisión.¹⁷

Una nueva droga la L-aspiraginasa obtenida de *E. Coli* ha producido respuestas favorables en 6 de 8 pacientes con leucemia linfoblástica, 4 de los cuales tuvieron remisiones de 5, 9, 11 y 28 semanas con tratamiento de mantenimiento.¹⁹

La radioterapia es un arma relativamente útil en el tratamiento de algunas manifestaciones de la leucemia aguda: infiltraciones localizadas, testicular o intracraneal por ejemplo. Se ha empleado también para inducir remisiones. La irradiación total a dosis letales, seguida de injerto de médula ósea alogénica ha dado buenos resultados en algunos casos, pero a costa de grandes riesgos, como son la enfermedad por radiación y el síndrome secundario, que por sí mismos pueden llevar a la muerte.

Mathé²⁰ preconiza la inmunoterapia activa sobre la base de que las células leucémicas devienen antigénicas y de que la eficacia de las reacciones inmunitarias en la destrucción de ellas ha sido demostrada experimentalmente. La inmunoterapia activa puede ser específica o inespecífica. La primera se obtiene mediante el BCG y la segunda por la administración de un pool de células leucémicas proveniente de varios dadores atacados de la enfermedad, excluyendo al paciente. La condición esencial para la efectividad de la inmunoterapia es que quede solamente un

pequeño número de células leucémicas y por lo tanto debe realizarse previamente quimioterapia máxima.

Considera que la quimioterapia es el mejor método y el menos peligroso para inducir la remisión y recomienda la combinación de Prednisona, Vincristina y Rubidomycina con la que obtiene 100% de remisiones en los casos iniciales y 85% en cualquier fase de la enfermedad. Pero la remisión no es la cura y prueba de ello es que si después del tratamiento se realiza la búsqueda de blastos en un concentrado de sangre periférica, en muestras de médula ósea obtenida de 6 sitios diferentes, en biopsia de médula ósea, biopsia hepática, examen citológico del líquido cefalorraquídeo, se encuentran focos de células leucémicas en 17.5% de los pacientes. Para tratar de reducir el número de células malignas realiza quimioterapia complementaria que consiste en la administración secuencial de diferentes drogas.

Poco se conoce acerca de los factores que influyen sobre el pronóstico en esta enfermedad. Uno de los más aceptados es el tipo morfológico, la forma linfoblástica evoluciona mejor que la micloblástica.²¹ De ahí la importancia del diagnóstico morfológico correcto. Utilizamos con este fin técnicas citoquímicas que complementan el diagnóstico morfológico con la coloración habitual. La edad tiene alguna importancia. El adulto evoluciona peor que el niño lo que tal vez esté en relación con la mayor frecuencia de leucemia micloblástica en este período de la vida. También se señala mala evolución en niños menores de 3 años.²⁰ Tenemos sólo dos pacientes de menos de 2 años por lo que no podemos, por supuesto, sacar conclusiones, pero los dos tienen buena evolución si se mide ésta en duración de la remisión completa, uno 13 m con

sobrevida de 18 m y otro 14 m de remisión completa que mantiene hasta ahora.

Los pacientes que no responden al tratamiento inicial tienen mal pronóstico y sobrevidas muy cortas.¹⁶ De nuestros 5 enfermos que no presentaron remisión, 4 vivieron muy poco tiempo después de hecho el diagnóstico, uno tuvo una sobrevida más prolongada.

No encontramos relación entre la severidad del cuadro clínico inicial, hepatoesplenomegalia, la lesión ósea y la duración de la remisión completa. Zuelzer señala que la visceromegalia no influencia el pronóstico.²² Se reporta la mala evolución de los casos con adenopatías mediastínicas.²⁰ Tuvimos 2 casos con esta manifestación de los cuales sólo uno tuvo una corta sobrevida. Pacientes con riñones infiltrados inicialmente tienen, en general, mal pronóstico.²⁴ Nuestro caso que debutó con infiltración renal bilateral tuvo remisión y sobrevida que podemos catalogar de intermedias. Hay acuerdo general en que más de 20,000 leucocitos en sangre periférica en el momento de realizarse el diagnóstico es un signo de mal pronóstico.^{4,6} Dada la poca cantidad de casos comprendidos en este estudio no pueden sacarse conclusiones estadísticamente significativas pero nuestro paciente con más larga sobrevida está incluido en este grupo lo que indica que este signo no es invariablemente ominoso.

Con el esquema terapéutico utilizado no tuvimos manifestaciones tóxicas de importancia. En este sentido, nuestra atención se concentró, fundamentalmente en la posible acción mielotóxica de los medicamentos. Esto no constituye un serio problema si los pacientes son valorados adecuada y periódicamente. La aparición de úlceras en la mucosa bucal fue una indicación para la supresión temporaria o definitiva del Me-

thotrexate. La 6 Mercaptopurina ofrece un mayor margen de seguridad aunque se ha señalado daño hepático en el curso del tratamiento con ella.^{9,7} En uno de nuestros pacientes, esta posibilidad fue sospechada.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se presentan 33 casos de leucemia aguda linfoblástica tratados con la terapéutica cíclica compuesta. Valoramos la respuesta a dicho tratamiento por la duración de la remisión completa y de la sobrevida total. Los resultados obtenidos son similares a los informados en otros trabajos. Se señala la importancia del seguimiento adecuado de los enfermos. Mencionamos brevemente los avances terapéuticos más recientes.

SUMMARY

Thirtythree cases of acute lymphoblastic leukemia treated with one compound cyclical therapy are presented. We evaluate the response to this treatment by the duration of the complete remission and the total survival. Results obtained are similar to those reported in other works. The importance of an adequate following up of the patient is pointed out. The most recent therapeutical advances are briefly mentioned.

RESUME

On présente 33 cas de leucémie aigüe lymphoblastique traités avec la thérapeutique cyclique composée. Nous évaluons la réponse à ce traitement pour la durée de la complète remission et de la survie totale. Les résultats obtenus sont similaires aux rapports dans des autres travaux. On signale l'importance d'une surveillance adéquate des malades. Nous mentionnons brièvement les avances thérapeutiques plus récents.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Acute Leukemia Group B.*: New treatment schedule with improved survival in childhood leukemia J.A.M.A. 194: 75, 1965.
- 2.—*Acute Leukemia Group B.*: Studies of sequential and combination antimetabolite therapy in acute leukemia: 6—Mercaptopurine and Methotrexate Blood 18: 431, 1961.
- 3.—*Acute Leukemia Group B.*: The effect of 6—Mercaptopurine on the duration of steroid-induced remissions in acute leukemia: a model for evaluation of the potentially useful therapy. Blood 21: 699, 1963.
- 4.—*Australian cancer society's*: Childhood leukemia study group. Cyclic drug regimen for acute leukemia. The Lancet 1: 313, 1968.
- 5.—*Boggs, D.R., Wintrobe, M.M. and Cartwright, G.E.*: The acute leukemias. Medicine 43: 163, 1962.
- 6.—*Bottone* Contribution au traitement de la leucémie aigüe avec la thérapie cyclique continue. Sección V Padecimientos malignos. Actas del Congreso Internacional de Pediatría. México, 1969.
- 7.—*Brecher, G. and Gronkite, E.P.*: Morphology and enumeration of human blood platelets. J. Appl. Physiol. 3: 365, 1950.
- 8.—*Burchenal, J.H., Murphy, M.L., Ellison, R.R., Sykes, M.P., Tan, T.C., Leone, L.A., Karnofsky, D.A., Craver, L.F., Dargeon, H.N. and Rhoads, C.P.*: Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-Mercaptopurine in the treatment of leukemia and allied diseases. Blood 8: 965, 1953.
- 9.—*Einhorn Mend Davidsohn, Y.*: Hepatotoxicity of 6-Mercaptopurine J.A.M.A. 188: 802, 1964.
- 10.—*Ellison, R.R. and Hoogstraten, B.*: Intravenous 6-Mercaptopurine and Methotrexate in adults with acute leukemia. Proc. Am. Ass. Cancer Res. 6: 17, 1965.
- 11.—*Enders, J.F., McCarthy, K., Mitus, A. and Cheatham, W.J.*: Isolation of measles virus at autopsy in cases of giant cell pneumonia without rash. New England J. Med. 261: 875, 1959.
- 12.—*Farber, S., Diamond, L.K., Mercer, R.D., Sylvester, R.F. Jr. and Wolff, J.A.*: Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (Aminopterin). New England J. Med. 238: 787, 1948.
- 13.—*Finkel, K.C.*: Mortality from varicella in children receiving adrenocorticoesteroids and adrenocorticotrophin. Pediatrics 28: 436, 1961.
- 14.—*Forteza G., Bover.*: Atlas de citología sanguínea. 1 ed. Toray S.A. Barcelona, 1963.
- 15.—*Frei, E.*: Potential for eliminating leukemia cells in childhood acute leukemia. Proc. Am. Ass. Cancer Res. 5: 20, 1964.
- 16.—*Frei, E., Karon, M., Levin, R.H., Freireich, E.J., Taylor, R.J., Hanaman, J., Selawry, O., Holland, J.F., Hoogstraten, B., Wolman, J.J., Abir, E., Sawitsky, A., Lee, S., Mills, S.D., Burgert, E.O., Spurr, Ch.L., Patterson, R.B., Ebaugh, F.G., James, G.W. and Moon, J.H.*: The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. Blood 26: 642, 1965.
- 17.—*Freireich, E.J., Karon, M., Flatow, F. and Frei, E.*: Effect of intensive cyclic chemotherapy (BIKE) on remission duration in acute lymphocytic leukemia. Proc. Am. Ass. Cancer Res. 6: 20, 1965.
- 18.—*Freireich, E.J., Karon, M. and Frei, E.*: Quadruple combination therapy (VAMP) for acute lymphocytic leukemia of childhood. Proc. Am. Ass. Cancer Res. 5: 20, 1964.
- 19.—*Gottmann, A.W. and Beatty, E.G. Jr.*: Cytomegalic inclusion disease in children with leukemia or lymphosarcoma. Am. J. Dis. Child. 104: 180, 1962.
- 20.—*Hardisty, R.M. and Till, M.M.*: Acute leukemia 1959-64: Factors affecting prognosis. Arch. Dis. Child. 43: 107, 1968.
- 21.—*Haut, A., Wintrobe, M.M. and Cartwright, G.E.*: The clinical management of leukemia. The Am. J. Med. 28: 777, 1960.
- 22.—*Krakoff, I.H.*: Use of Allopurinol in preventing hyperuricemia in leukemia and lymphoma. Cancer 19: 1489, 1966.
- 23.—*Leikin, S., Rice, G., Bell, D.F. and Waters, R.J.*: The treatment of acute leukemia in children. The Journal of Pediatrics 41: 40, 1952.
- 24.—*Lightwood, R., Barrie, H. and Butler, W.*: Observations on 100 cases of leukemia in childhood. British J. Med. 1: 747, 1960.
- 25.—*Mangalik, A., Boggs, D.R., Wintrobe, M.M. and Cartwright, G.E.*: The influence of chemotherapy on survival in acute leukemia III. A comparison of patients treated during 1958-1964 with those treated in two sequential preceding periods. Bloods 27: 490, 1966.
- 26.—*Mathé, G., Amiel, J.L., Schwarzenberg, L., Schneider, M., Cattan, A., Schlumberger, J.R., Hayet, M. et Vassal, F.*: Demonstration de l'efficacité de l'immunothérapie active dans la leucémie aigüe lymphoblastique humaine. Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 13: 454, 1968.

- 27.—*Perrin, J.C.S., Mauzer A.M. dan Sterling, T.D.*: Intravenous Methothexate (Ame-thopterin) therapy in the Treatment of acute leukemia. *Pediatrics* 31: 833, 1963.
- 28.—*Smith, C.H.*: Blood diseases of infancy and childhood II ed., The C.V. Mosby Com-pany, Saint Louis, 1966.
- 29.—*Tallat, L. and Oettingen, H.*: Treatment of acute leukemia in children with L-aspa-raginase. *Proc. Am. Ass. Cancer Res.* 9: 70, 1968.
- 30.—*Willoughby, M.L.N. and Laurie, H.C.*: Cyclic chemotherapy in childhood leuke-mia. *Arch. Dis. Child.* 43: 187, 1968.
- 31.—*Wintrobe, M.M.*: Clinical Hematology VI ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1967.
- 32.—*Zuelzer, W.W. and Flatz, G.*: Acute childhood leukemia: A ten year study. *Am. J. Dis. Child.* 100: 886, 1960.
- 33.—*Zuelzer, W.W.*: Implications of long-term survival in acute stem-cell leukemia of childhood treated composite cyclic thera-py. *Blood* 24: 477, 1964.

