

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas

Global trend of survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a review of the last four decades

Mario Enrique Rendón-Macías,¹ Nancy Carolina Reyes-Zepeda,² Miguel Ángel Villasís-Keever,¹ Jacobo Serrano Meneses,¹ Alberto Escamilla Núñez¹

RESUMEN

Introducción. La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia maligna más frecuente en la infancia. En la actualidad, el impacto de la quimioterapia ha resultado en una mayor supervivencia, aunque los resultados son diferentes entre los países.

Metodología. Se revisó la literatura médica disponible en Medline sobre el informe de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en niños con leucemia linfoblástica aguda, desde finales de los años setenta hasta el 2007. Se analizó la supervivencia de acuerdo con el desarrollo económico del país (países desarrollados y en vías de desarrollo), y por edad, sexo, tipo celular y cuenta leucocitaria al diagnóstico.

Resultados. En países desarrollados se ha observado un incremento en la supervivencia global a cinco años, de 60% en 1984 a 83.5% en el 2007, y en la supervivencia libre de enfermedad, de 48.5% a 83.5%. En los países en desarrollo, hasta el 2006, el promedio de supervivencia global y libre de enfermedad continuaba en, aproximadamente, 60%.

La supervivencia con respecto a la edad es más favorable en los niños de 1 a 9 años (>80%) que en los mayores de 10 años (70-80%). Con respecto al sexo es 5% mayor en las mujeres que en los varones; con respecto al tipo celular es 10% mayor en leucemias de células B que en células T y, de acuerdo con la cifra de leucocitos, cuando la cifra resulta <10,000 mm³ al diagnóstico es 20% mayor que cuando los valores son >10,000 mm³. Existe escasa información para los países en desarrollo.

Conclusiones. La supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda sigue en aumento, sobre todo la supervivencia libre de enfermedad. Los factores pronóstico de edad, sexo, tipo celular y celularidad continúan siendo válidos. Es necesario realizar más estudios en países en vías de desarrollo.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, supervivencia, supervivencia libre de enfermedad, niños.

ABSTRACT

Background. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy in childhood. The impact of chemotherapy has resulted in improved survival, although results have not been the same for all countries.

Methods. We reviewed the available medical literature in Medline on reports of overall and disease-free survival in children with ALL from the late 1970s to 2007. Survival was analyzed according to economic development (developed and developing countries) and according to age, sex, cell type and leukocyte count at diagnosis.

Results. In developed countries there has been an increase in overall 5-year survival from 60% in 1984 to 83.5% in 2007 and for disease-free survival from 48.5% to 83.5%. This was not registered in developing countries where until 2006 the average overall survival and disease-free survival was ~60%. At diagnosis, prognostic factors related with higher survival rates are age (1 to 9 years), sex (females), type of leukemia (B-cell leukemia) and leukocyte count <10,000 mm³. Information regarding survival rates is very scarce.

Conclusions. Survival of children with ALL is increasing, particularly disease-free survival rates. Prognostic factors related to survival are age, sex, cell type and leukocyte count. Further studies are needed in developing countries.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, survival, disease-free survival, children.

¹ Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Unidad de Alta Especialidad Médica Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

² Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre,

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
México D.F., México

Fecha de recepción: 03-05-12
Fecha de aceptación: 11-05-12

INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas constituyen las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica.¹ A escala mundial, su incidencia se estima entre 20 a 35 casos por cada millón de habitantes al año.² Sin embargo, en México, la incidencia es mayor. Se estima que ocurren 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año.³ A pesar de que el cáncer en edad pediátrica es de alrededor del 1% de los casos nuevos de cáncer en una población, los mejores resultados del tratamiento se observan en este grupo etario.⁴

En particular, el concepto de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y varios tipos de linfomas ha cambiado: de ser enfermedades mortales ahora se consideran altamente curables. Este éxito se debe a diferentes factores. Principalmente se ha atribuido a la aparición de nuevos y mejores medicamentos quimioterapéuticos, además del apoyo a los pacientes para evitar, revertir o limitar los efectos secundarios a los mismos.^{5,9}

A pesar de que existen varios informes sobre los resultados a mediano plazo del tratamiento de niños con LLA, no se conocen publicaciones que sinteticen el progreso obtenido en los últimos 25 años. Aun cuando, en los diferentes reportes, se observa el incremento en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad, estos datos provienen principalmente de países desarrollados.⁹⁻¹² Se cuenta con poca información sobre este aspecto de lo que sucede en países en vías de desarrollo, y la disponible no siempre tiene la calidad suficiente para juzgar críticamente el impacto del tratamiento que reciben los niños con LLA en estas regiones.^{13,14}

Por lo anterior, el objetivo de esta revisión fue mostrar los cambios en la supervivencia global y libre de enfermedad que se han reportado a escala mundial, particularmente en los países desarrollados y, en la medida de lo posible, contrastarlos con lo que ocurre en los países en vías de desarrollo.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistematizada de los artículos disponibles en *Index Medicus*, de 1960 al 2010. Se realizó la búsqueda a través de Medline mediante el uso de los siguientes términos MeSH (*Medical SubHeadings*): *leukemia, survival, disease free survival, survival analysis, child, adolescent, mortality, prognosis*. Se consiguieron

las publicaciones in extenso de los resúmenes obtenidos, para identificar si cumplían con los criterios de selección. Se incluyeron los artículos que describieran cohortes de pacientes pediátricos con LLA, donde se mostrara la supervivencia global a cinco años o más a partir del inicio del seguimiento. Asimismo, para identificar un mayor número de publicaciones, se revisaron las citaciones de los artículos seleccionados.

Cada uno de los estudios incluidos debería reportar, por lo menos, el porcentaje de supervivencia global (o total). Sin embargo, también se consideraron las publicaciones que informaron la supervivencia libre de enfermedad, es decir, el porcentaje de supervivencia alcanzado después de obtener remisión completa, posterior al esquema inicial de tratamiento con quimioterapia (inducción a la remisión). Además, se juzgó pertinente agregar, como análisis secundario, la información de la supervivencia de acuerdo con los principales pronósticos establecidos a la fecha, que son el sexo (masculino o femenino), la edad de los pacientes (menores o mayores de 10 años), el número de leucocitos al momento del diagnóstico ($< 10,000/\text{mm}^3$ o $> 50,000/\text{mm}^3$) y el tipo celular (linfoblastos tipo B o T).¹⁵

Para los propósitos de este estudio, la información, que se presenta por medio de cuadros y gráficos representativos, es solamente de tipo descriptivo. De cada artículo se obtuvo el porcentaje de supervivencia reportado a cinco años. Debido a que, generalmente, la supervivencia se describe en relación con las cohortes integradas durante un periodo (año de inicio-año de término), los datos obtenidos para el presente reporte son los que se informan del último año de seguimiento de la cohorte por cada grupo de niños con LLA. Lo anterior, habitualmente, corresponde con el promedio de supervivencia con respecto a los años analizados. La información se presenta en períodos de cinco años a fin de mostrar la tendencia, aunque en algunas publicaciones se describe la supervivencia con períodos que abarcaron hasta 25 años. Sin embargo, hubo casos en los que no fue posible obtener tendencias porque solamente se reportó un valor puntual. Esto ocurrió con mayor frecuencia en las publicaciones de países en vías de desarrollo. Cabe señalar que, aun cuando la mayor parte de los estudios incluidos documentaron la experiencia por país, algunos solamente reportaron la experiencia de un centro hospitalario, mientras que otros informaron la supervivencia desglosada de acuerdo con distintos esquemas terapéuticos o protocolos de manejo. También

se integró la información de la supervivencia de acuerdo con los factores pronóstico ya mencionados. Por último, con el propósito de mostrar la tendencia anual global, se conjuntaron los datos de todas las publicaciones. Así, la información que se presenta corresponde al promedio y error estándar del porcentaje de supervivencia de todas las cohortes.

RESULTADOS

De la revisión de la literatura se obtuvo información de 23 países, desarrollados (Alemania, Austria, República Checa, Dinamarca, Estados Unidos de Norteamérica, Grecia, Israel, Italia, Japón, Reino Unido, Suiza y Taiwán)¹⁶⁻²⁶ y en vías de desarrollo (Brasil, Costa Rica, Cuba, China, Filipinas, Guatemala, Honduras, India, Nicaragua, El Salvador y Tailandia).²⁷⁻³¹ Los datos se registraron desde 1981 hasta el 2007. En total fueron 49,921 pacientes, la mayoría de países desarrollados (90.9%). Debido a que, en comparación con los países en vías de desarrollo, la información de los países desarrollados se documenta por períodos de más de cinco años, se decidió separarla.

Supervivencia global de niños con LLA

Se registraron los porcentajes de supervivencia de acuerdo con el año, el protocolo de tratamiento y el país. En general, en los países desarrollados, la supervivencia global mostró un incremento sustancial durante la década de los ochenta (Figura 1), de un inicial aproximado de 54 a 70% a un final de hasta 85%. A partir de los noventa, a pesar que la supervivencia continuó incrementando, la variación fue menor, de 82 al 90% (Cuadro 1).

La información de los países en vías de desarrollo fue escasa, en comparación con la de los países desarrollados (Figura 2). La mayoría reportó la supervivencia de un solo período y a partir de los noventa (Cuadro 2). El único informe que reportó la supervivencia en los ochenta fue el de Kadan-Lottick y colaboradores —en una población hispana en EUA—, quienes mostraron una supervivencia inicial del 52 a 57%. A partir de 1991, este grupo informó una supervivencia del 70%.⁹ El resto de los países en desarrollo informó supervivencias de entre 30 y 68%, con un promedio de 50% durante los años noventa. Cabe mencionar que los países latinos, con excepción de El Salvador,¹³ reportaron la supervivencia a tres años y la calcularon junto con los pacientes con diagnóstico de linfoma.

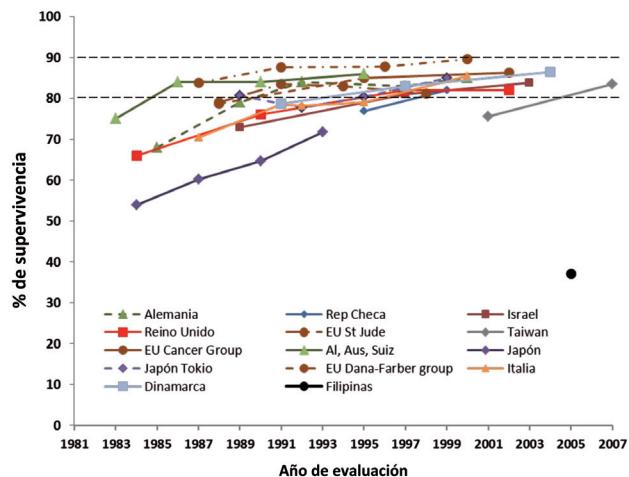


Figura 1. Supervivencia global a cinco años en pacientes pediátricos con LLA en países desarrollados, según país y año de protocolo evaluado ($n = 45,407$ pacientes).

Supervivencia libre de enfermedad de niños con LLA

Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad, los datos también resultaron diferentes entre los países desarrollados y en vías de desarrollo (Cuadros 1 y 2). Como se observa, hasta mediados de la década 2000-2010, el incremento de la supervivencia libre de enfermedad ha sido paulatino en los países desarrollados (Figura 3). La supervivencia a mediados de los ochenta era de alrededor de 40 a 65%; durante los noventa, entre 60 a 80%. Afortunadamente, en los últimos cinco años no ha disminuido a menos de 75% en la mayoría de los países. La disminución de los períodos entre la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global ha sido trascendental.

En los países en vías de desarrollo de Asia (India, China, Filipinas y Tailandia) se han informado supervivencias de entre 30 a 60% a cinco años. En Latinoamérica solo se encontraron dos reportes. El de El Salvador, con una supervivencia libre de enfermedad para 1996 de 46% y el de Brasil, donde se presentaron los datos de tres períodos: los ochenta, con una supervivencia del 21%; el inicio de los noventa, con 47% y los últimos años de los noventa y principios de este siglo, de casi 60%. No se encontraron informes publicados en revistas indexadas o de difusión de lo que sucede en México al respecto (Figura 4).

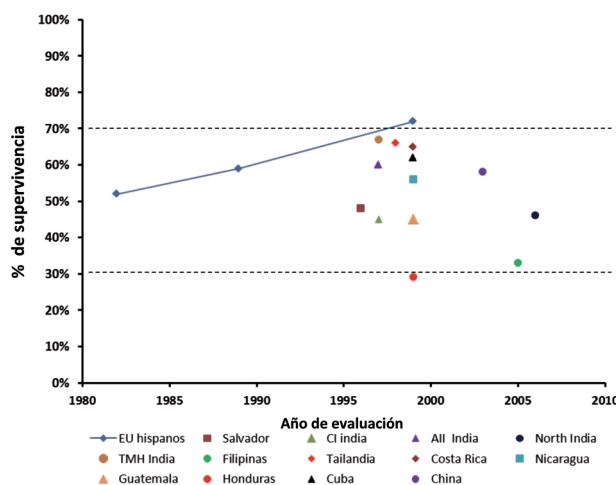
Supervivencia relacionada con los factores de riesgo

Actualmente, a pesar de considerarse nuevos factores pronóstico de riesgo, el análisis de los factores relacionados

Cuadro 1. Supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en países desarrollados, según año y protocolo

País	Año	Protocolo	Pacientes (n)	Supervivencia global (%)	Supervivencia libre de enfermedad (%)
Alemania ¹⁶	1982-1985	COALL82	129	68	58
	1985-1989	COALL85	289	79	70
	1989-1992	COALL89	205	84	80
	1992-1997	COALL92	519	83	76
	1997-2000*	COALL97	667	85	77
Israel ¹⁷	1984-1989	INS 84	134	72.9	61.7
	1989-1997	INS89	337	81	73.5
	1998-2003*	INS98	315	83.8	78.7
Japón ¹⁰	1981-1984	ALL 811	207	54	40.4
	1984-1988	ALL 841	220	60.2	50.2
	1987-1990	ALL 874	371	64.7	57.3
	1991-1993	ALL 911	223	71.7	63.4
Japón (Tokio) ¹⁸	1984-1989	L84-11	484	80.7	71.2
	1989-1992	L98-12	418	77.7	67.2
	1992-1995	L92-13	347	80.4	63.7
	1995-1999*	L95-14	597	84.9	76.8
Reino Unido ¹¹	1980-1984	UKALL VIII	825	66	56.7
	1985-1990	UKALL X	1612	76	62.2
	1990-1997	UKALL XI	2090	82	63
	1997-2002*	ALL 97	1935	82	76.9
EUA (St Jude) ¹⁹	1984-1988	Study 11	358	79.1	72.1
	1988-1991	Study 12	188	83.5	67.6
	1991-1994	Study 13A	165	83	77.6
	1994-1998*	Study 13B	247	81.1	77.4
Taiwan ²⁰	1997-2001	TPOG 97	602	75.5	69.3
	2002-2007*	TPOG 2002	788	83.5	77.4
EUA (CCG) ⁴	1983-1988	CCG-100	3713	78.7	65.5
	1989-1995	CCG-1800	5121	85	75.2
	1996-2002*	CCG-1900	4464	86.3	76
Alemania/ Austria/ Suiza ²¹	1981-1983	ALL-BFM 81	611	75	65
	1983-1986	ALL-BMF 83	653	84	67
	1986-1990	ALL-BMF 86	998	84	74
	1990-1995	ALL-BMF 90	2178	86	80
	1995-2000*	ALL-BMF 95	2169	87	81
Italia ²³	1982-1987	Study 82	902	70.4	56.4
	1987-1991	Study 87	632	78.6	66.8
	1988-1992	Study 88	396	78.2	67.6
	1991-1995	Study 91	1192	79.1	70.9
	1995-2000*	Study 95	1743	85.5	77.9
Dinamarca ²⁷	1988-1991	ALL-7	218	78.7	65.4
	1991-1997	ALL-8	467	83	72.9
	1997-2004*	ALL-9	859	86.4	80.6
Grecia ²⁵	1991-1993	91	38	82	76
	1994-1996*	94	47	89	85

*periodo de cinco años



*Guatemala, Honduras, Cuba, Costa Rica y Nicaragua incluyeron linfomas.

Figura 2. Supervivencia global a cinco años en pacientes pediátricos con LLA en países en vías de desarrollo, según país y año de protocolo evaluado ($n = 4,514$ pacientes).

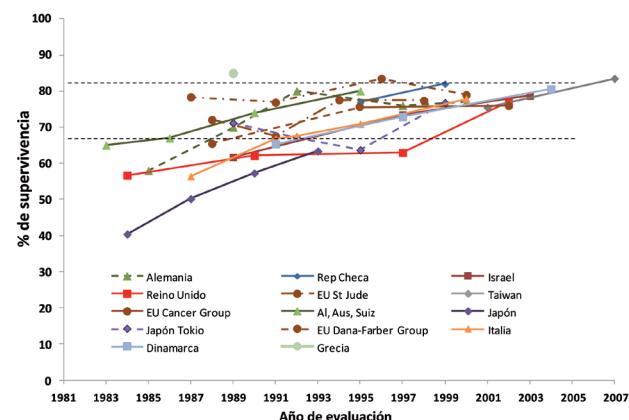


Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad a cinco años en pacientes pediátricos con LLA en países desarrollados, según país y año de protocolo evaluado ($n = 45,407$ pacientes).

Cuadro 2. Supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en países en vías de desarrollo, según año y protocolo

País	Año	Hospital	Pacientes (n)	Supervivencia global (%)	Supervivencia libre de enfermedad (%)
EUA (población hispana) ⁹	1973-1982		109	52	—
	1983-1989		132	59	—
	1990-1999		263	72	—
El Salvador ¹³ (a 4 años)	1994-1996		153	48	46
India ³⁰ (a 4 años)	1990-1997	Cancer Institute	168	45	43
		All India Institute	228	60	41
	1990-2006	Tata Memorial Hospital	652	67	60
		North India ³¹	762	46	43
China ²⁸	1998-2003		58	58	51
Filipinas ²⁹	2001-2005		699	33	32
Tailandia ¹⁴	1986-1998		194	66	50
Brazil ²⁹	1980-1989		83	—	21
	1994-1997		78	—	47
	1997-2002		214	—	63
Costa Rica ¹² (a 3 años)*	1996-1999		233	65	—
Nicaragua ¹² (a 3 años)*	1996-1999		306	56	—
Guatemala ¹² (a 3 años)*	1996-1999		128	45	—
Honduras ¹² (a 3 años)*	1996-1999		215	29	—
Cuba ¹² (a 3 años)*	1996-1999		214	62	—

*se incluyeron leucemias y linfomas

con la edad, el tipo celular (B o T) y la cuenta leucocitaria al diagnóstico continúan describiéndose en los reportes más recientes. Sin embargo, esta información solo pudo recabararse para los países desarrollados: se muestran los datos puntuales asociados a la supervivencia global (Cuadro 3) y libre de enfermedad según los factores pronóstico incluidos (Cuadro 4).

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad mostraron tendencias al incremento en ambos sexos, aunque al parecer es mayor para las mujeres (Figura 5).

Con respecto a la edad, los pacientes entre 1-9 años continúan con mejor pronóstico que el resto (Figura 6). En general, la supervivencia ha aumentado de 5 a 10% (desde los ochenta y hasta el 2005) en este grupo de edad. Por otro lado, en los pacientes mayores de 10 años, aun cuando la supervivencia también ha mejorado es proporcionalmente

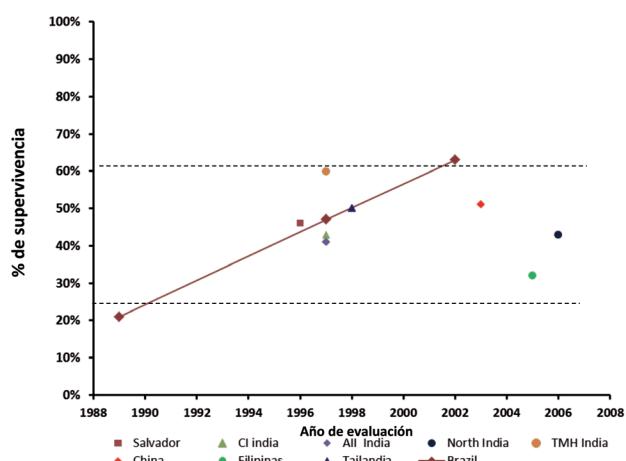


Figura 4. Supervivencia libre de enfermedad a cinco años en pacientes pediátricos con LLA en países en vías de desarrollo, según país y año de protocolo evaluado (n = 3,289 pacientes).

Cuadro 3. Supervivencia global a 5 años en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en países desarrollados, según sexo, edad, cifras de leucocitos al diagnóstico y tipo celular (por año)

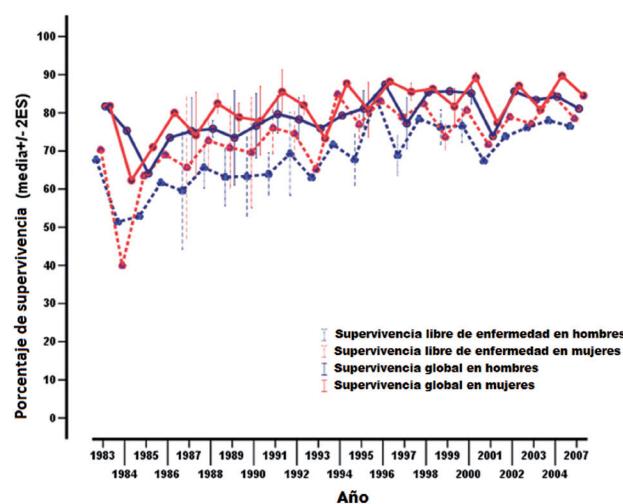
Año	Estudios (pacientes)	Sexo		Edad al diagnóstico			Cifra de leucocitos séricos al diagnóstico (mm ³)					Tipo celular	SG
		M	F	1-9 años	>10 años	<10 mil	10 a 50 mil	50 a 100 mil	>100 mil	Células B	Células T		
1984	2 (1032)	75.3	62.3	74.6	55.4	82.6	70.7	33.1	35.0	—	—	60.0	
1985	1 (129)	64.1	71.0	70.6	54.2	72.5	72.5	35.9	60.0	70.3	71.4	68.0	
1986	1 (653)	73.5	80.0	80.6	63.3	84.0	78.2	61.5	50.6	79.3	57.1	84.0	
1987	3 (1342)	75.2	74.1	78.2	60.8	83.6	76.3	56.0	45.4	81.7	64.9	71.5	
1988	2 (4071)	75.8	82.2	83.0	68.8	84.6	81.1	76.6	59.6	82.2	64.6	78.9	
1989	3 (907)	73.4	78.8	79.2	64.5	81.5	73.7	74.6	56.2	78.9	61.6	77.5	
1990	3 (2931)	76.6	77.9	82.5	60.6	83.9	80.7	75.0	44.5	82.6	71.7	74.9	
1991	5 (3340)	79.6	85.5	85.6	71.8	86.8	82.3	81.2	62.1	84.5	70.8	82.1	
1992	3 (1019)	78.2	82.0	83.7	65.6	86.1	81.9	68.1	56.7	81.7	63.5	79.9	
1993	1 (223)	75.9	73.3	80.7	56.0	86.1	75.0	76.9	37.1	—	—	71.7	
1994	1 (165)	79.3	87.7	89.7	69.8	83.1	82.0	95.0	75.0	85.9	65.2	83.0	
1995	5 (9188)	81.1	80.8	86.3	67.9	87.9	81.8	74.4	59.2	81.3	65.5	81.4	
1996	1 (377)	87.4	88.2	89.7	81.1	86.8	90.5	92.9	80.5	90.3	90.0	87.8	
1997	3 (3413)	77.2	85.5	83.4	74.3	86.3	84.1	67.9	60.2	83.0	70.9	82.2	
1998	1 (247)	85.4	86.3	91.2	76.2	84.5	94.3	92.9	68.1	86.7	81.3	81.1	
1999	2 (977)	85.6	81.6	88.0	72.5	91.0	83.9	73.3	62.9	86.1	70.0	83.4	
2000	4 (5070)	85.1	89.2	90.6	76.4	91.3	88.0	83.2	67.5	89.4	79.2	86.7	
2001	1 (602)	73.9	77.4	79.5	62.7	84.0	76.3	77.9	45.7	77.4	67.2	75.5	
2002	1 (6399)	85.6	87.1	90.7	79.1	90.3	88.2	84.4	73.1	86.8	80.3	84.1	
2003	1 (315)	83.4	80.8	85.6	76.0	89.1	84.3	70.4	60.5	83.9	75.4	83.8	
2004	1 (859)	84.2	89.7	90.2	72.2	90.1	87.8	85.9	68.0	87.8	74.4	86.4	
2007	1 (788)	81.1	84.5	87.2	79.8	92.1	90.8	77.3	39.5	84.5	72.3	83.5	

SG: supervivencia global

Cuadro 4. Supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en países desarrollados, según sexo, edad, cifras de leucocitos al diagnóstico y tipo celular (por año)

Año	Estudios (pacientes)	Sexo		Edad al diagnóstico		Cifra de leucocitos séricos al diagnóstico (mm^3)				Tipo celular		SLE %
		M	F	1-9 años	>10 años	<10 mil	10 a 50 mil	50 a 100 mil	>100 mil	Células B	Células T	
1984	2 (1032)	50.9	52.1	54.4	42.2	59.5	53.9	29.6	24.4	59.0	39.7	48.5
1985	1 (129)	52.9	63.5	60.8	45.8	61.5	61.2	36.9	53.3	62.7	64.3	58.0
1986	1 (653)	61.7	69.0	68.8	54.3	71.2	65.0	50.9	49.3	66.0	55.1	67.0
1987	3 (1342)	59.5	65.6	65.9	45.7	72.4	61.5	44.3	35.2	71.7	60.4	61.6
1988	2 (4071)	65.6	72.7	72.9	59.7	75.5	70.9	63.5	49.6	72.3	55.2	68.8
1989	3 (907)	63.1	70.8	68.4	60.1	70.5	63.8	68.1	53.4	67.5	58.9	67.6
1990	3 (2931)	60.9	69.8	68.4	52.0	72.6	62.9	59.8	41.1	67.8	59.5	64.5
1991	5 (3340)	63.9	76.0	72.7	59.6	73.2	68.7	73.6	49.2	71.3	60.6	69.1
1992	3 (1019)	69.3	74.5	75.1	58.9	77.9	73.1	57.2	51.0	72.7	60.4	71.6
1993	1 (223)	63.0	65.2	68.5	48.4	73.8	63.8	61.5	30.0	—	—	63.4
1994	1 (165)	71.7	84.9	87.2	58.1	80.3	78.0	90.0	58.3	80.3	60.9	77.6
1995	5 (9188)	67.7	76.9	76.2	59.6	78.2	76.2	63.8	49.4	73.6	59.4	72.3
1996	1 (377)	83.9	83.1	84.6	79.4	82.6	87.1	89.3	73.1	85.7	90.0	83.5
1997	3 (3413)	66.1	76.5	72.7	65.4	76.6	74.0	56.8	50.6	72.3	63.1	71.3
1998	1 (247)	78.4	82.4	83.8	73.6	81.9	88.6	78.6	60.4	82.3	69.6	77.4
1999	2 (977)	76.2	73.7	78.5	65.5	79.3	73.7	62.9	55.9	76.2	67.0	74.9
2000	4 (5070)	76.6	80.6	76.7	72.8	82.6	81.3	73.4	62.1	77.7	73.0	78.7
2001	1 (602)	67.4	71.7	73.9	54.2	79.0	69.9	66.8	38.3	71.9	58.5	75.5
2002	1 (6399)	75.6	77.5	79.6	68.1	81.2	77.5	70.3	63.1	76.9	70.7	76.4
2003	1 (315)	76.1	77.1	79.0	73.1	84.5	76.7	63.0	57.9	77.1	73.8	78.7
2004	1 (859)	78.0	84.8	85.0	65.5	85.8	80.0	79.0	61.8	81.5	72.2	80.6
2007	1 (788)	76.5	78.5	80.8	73.0	87.8	83.8	65.3	36.7	78.6	64.2	83.5

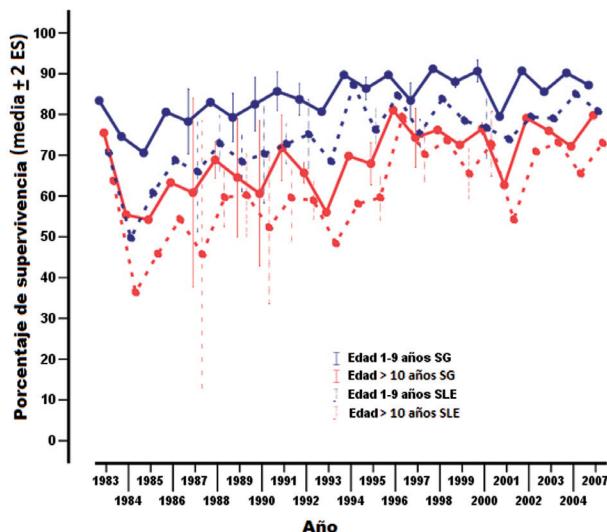
SLE: supervivencia libre de enfermedad

**Figura 5.** Supervivencia global y libre de enfermedad a cinco años en pacientes pediátricos con LLA, según sexo y año de protocolo evaluado (n = 44,708).

inferior a la del grupo de 1-9 años y con grandes variaciones entre los países.

Según el tipo celular, las leucemias de células B en todo momento han mostrado mejor pronóstico que las derivadas del linaje T (Figura 7). A pesar de esto, se ha observado un incremento en la supervivencia de hasta 20% en estas, en los últimos años. Conviene mencionar que en el año 1983 se observa una supervivencia alta en ambos tipos; sin embargo, esta cifra resultó sesgada, ya que se consideraron solamente a los pacientes de bajo riesgo.

Al parecer, el factor pronóstico de mayor importancia entre los evaluados hasta el momento ha sido la cuenta leucocitaria al diagnóstico. Los pacientes con cuentas menores a $10,000/\text{mm}^3$ son los que han presentado mejor supervivencia, tanto global (Figura 8) como libre de enfermedad (Figura 9). En ellos, incluso, la supervivencia ha alcanzado 90% de los pacientes. Los pacientes con peor pronóstico son los que han presentado cuentas por encima



SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

Figura 6. Supervivencia global y libre de enfermedad a cinco años en pacientes pediátricos con LLA, por grupo de edad y año de protocolo evaluado (n = 44,708).

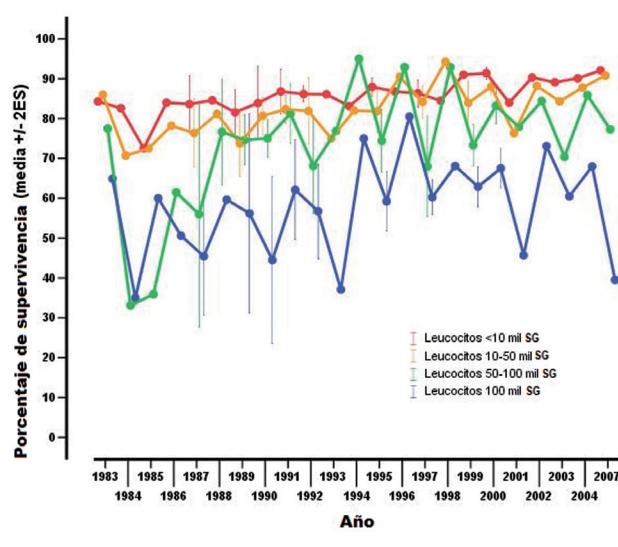
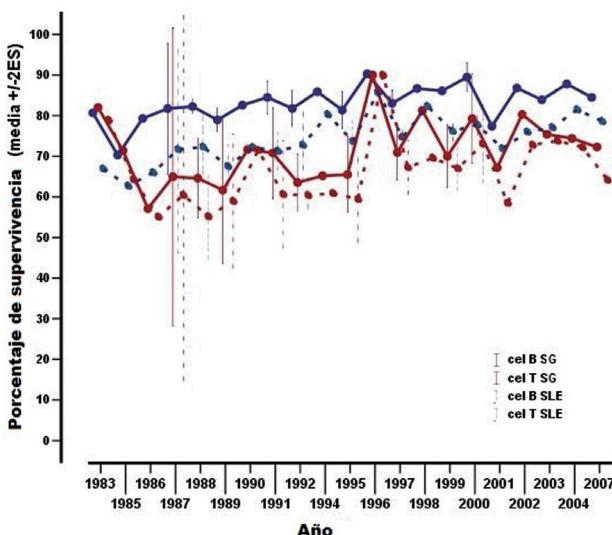


Figura 8. Supervivencia global a cinco años en pacientes pediátricos con LLA, según cifras de leucocitos en sangre periférica al momento del diagnóstico y año de protocolo evaluado (n = 44,708).



Cel B: células B; cel T: células T; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

Figura 7. Supervivencia global y libre de enfermedad a cinco años en pacientes pediátricos con LLA, por tipo celular y año de protocolo evaluado (n= 44,708).

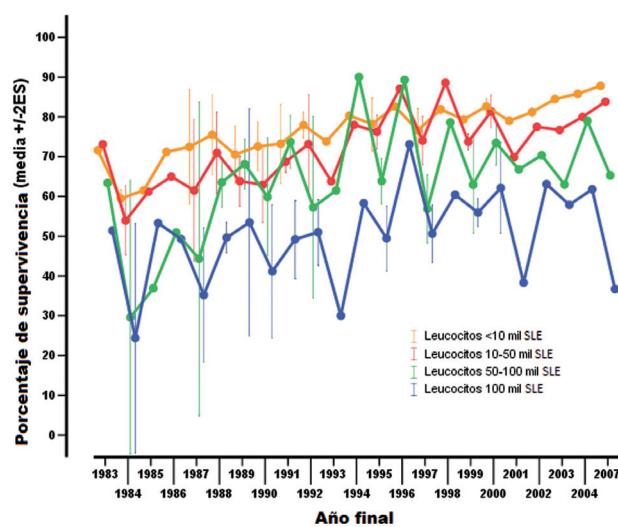


Figura 9. Supervivencia libre de enfermedad a cinco años en pacientes pediátricos con LLA, según cifras de leucocitos en sangre periférica al momento del diagnóstico y año de protocolo evaluado (n = 44,708).

de 100,000/mm³. La supervivencia global y la libre de enfermedad muestran gran variabilidad entre los países y protocolos. En promedio, la primera se encuentra alrededor de 60%, mientras que la segunda está en 50%. Sin embargo, como se observó con otros factores pronósticos, también existe una tendencia hacia la mayor supervivencia en los años recientes.

DISCUSIÓN

El pronóstico de los pacientes pediátricos con LLA ha mejorado en forma significativa en las últimas tres décadas.³² Sin embargo, de acuerdo con los resultados de esta revisión, la mejoría en la supervivencia de este grupo de pacientes no ha mostrado la misma magnitud en los países desarrollados que en los países en vías de desarrollo. Además, estos últimos no cuentan con estudios multicéntricos ni con estadísticas completas. Las estrategias utilizadas para mejorar el pronóstico han sido el uso de esquemas de quimioterapia más intensivos y con múltiples drogas, así como una mejor clasificación de los pacientes para definir su riesgo de recaída. En este último aspecto, la estratificación de los pacientes (en bajo o alto riesgo) inicialmente se hacía con base en la edad, sexo y cuenta leucocitaria. Posteriormente, la citogenética marcó un gran avance para definir el pronóstico.¹⁵ Recientemente, la identificación de la enfermedad mínima residual. De esta forma, la clasificación de los pacientes de acuerdo con sus características ha permitido brindar terapias dirigidas, acordes con el pronóstico de cada paciente, para mejorar su efectividad y disminuir la toxicidad.⁴

En la década de los ochenta, la supervivencia de los pacientes pediátricos con LLA era de alrededor de 60%, y la mortalidad se asociaba principalmente con las infecciones y las recaídas.^{1,11} Posteriormente, para incrementar la supervivencia los protocolos de quimioterapia se enfocaron en el aumento de las dosis de los medicamentos y en la combinación de los mismos, para disminuir la resistencia. Sin embargo, la mortalidad asociada a una mayor toxicidad de los esquemas de quimioterapia incrementó. Por fortuna, los avances en cuanto al tratamiento de las complicaciones permitieron que los efectos adversos disminuyeran o tuvieran un mejor control, como ocurrió con las infecciones.⁵⁻⁸ Dos décadas después, la supervivencia reportada por grupos multicéntricos de países desarro-

llados, como el *Pediatric Oncology Group*³² y el BFM (Berlin-Frankfurt-Münster),²¹ entre otros, incrementó hasta alrededor de 80%. Esto se atribuyó al uso de esquemas más intensivos de quimioterapia, a la aparición de nuevos medicamentos y al mejor tratamiento de soporte, como la prevención y tratamiento eficaz de las infecciones, así como el apoyo transfusional. Actualmente, la estratificación de los pacientes de acuerdo con su pronóstico permite que aquellos pacientes catalogados como de bajo riesgo logren una supervivencia por arriba de 90%. En contraste, los pacientes en los grupos de alto riesgo, sobre todo los de muy alto riesgo (particularmente el grupo de adolescentes), aún permanecen con tasas de supervivencia bajas—alrededor de 60%—, razón por la cual los estudios actuales se enfocan en mejorar los tratamientos para este grupo de pacientes.³²

Al mejorar la supervivencia, las preocupaciones son la toxicidad a largo plazo³³ y el desarrollo de segundas neoplasias.³⁴ La incidencia de segundas neoplasias en el sistema nervioso central (SNC) se incrementa con el uso de radioterapia profiláctica, por lo que, en estudios posteriores, se propuso seleccionar a los pacientes que debían recibirla e intensificar el uso de quimioterapia intratecal. Esta estrategia ha probado ser eficaz y segura, ya que no se han reportado incrementos en la tasa de recaídas en el SNC.⁵⁻⁸

Un punto importante para reflexionar es el contraste de la supervivencia alcanzada en pacientes pediátricos con LLA en países en vías de desarrollo. Los estudios muestran que la supervivencia no ha mejorado en forma tan importante como en los países desarrollados.^{12,13} Si bien en la India, El Salvador, Taiwan e, incluso, México,³⁵ los protocolos de quimioterapia se basan en los grupos multicéntricos internacionales, existe la dificultad de ofrecer el apoyo de soporte que requieren este tipo de pacientes. Esto ha impedido que los protocolos puedan llevarse a cabo en forma estricta, por lo que han requerido modificaciones propias en cada país y, aun, en cada hospital. La supervivencia reportada en este tipo de países se encuentra alrededor del 40%, aunque hay países, como Honduras, que reporta tasas de supervivencia tan bajas como de 29%.¹²⁻¹⁴

En la actualidad, aún se discute si esta diferencia tan importante —en cuanto a la supervivencia en los países en desarrollo— se debe a aspectos étnicos o socioeconómicos asociados, al retraso en el diagnóstico y tratamiento, o bien,

a riesgos particulares, como son los tipos de leucemias y el estado nutricional.³⁶ En EUA han realizado análisis por etnias y han encontrando que la tasa de supervivencia en pacientes hispanos tratados en ese país es inferior a la de los pacientes caucásicos. Existen reportes similares para la población afroamericana. Esto sugiere que los factores socioeconómicos pueden estar implicados, aunque también los factores genéticos.¹

Otro elemento que se debe considerar, a fin de identificar estrategias para mejorar el pronóstico, es el registro del momento en el que ocurren los fallecimientos. La mortalidad en la fase de inducción a la remisión en países desarrollados es de alrededor de 3%, mientras que en países en vías de desarrollo es de hasta 25% a pesar de que, con el tiempo, se ha observado una disminución de la tasa de mortalidad.³² Otro rubro que implica la supervivencia a largo plazo son los fallecimientos durante el periodo de remisión: en los países desarrollados la tasa es muy baja (menor al 3%) y en los países en vías de desarrollo se sitúa entre 5 y 10%.³² Un factor más que impacta en la supervivencia global son las recaídas. La tasa es más elevada en pacientes en países en vías de desarrollo, lo que habla de una menor efectividad de los regímenes de quimioterapia. En los países desarrollados, las tasas de recaída de hace 20 años eran de 20%; actualmente, de hasta 10%. En contraste, en la India se reportan tasas de recaída de 30% (aunque en Taiwan son de 10%).^{23-26,32}

Es evidente que la supervivencia de niños con LLA no ha mejorado al mismo ritmo en los países en vías de desarrollo que en los desarrollados. Será necesario realizar investigaciones basadas en estudios multicéntricos en estos países con grupos grandes de pacientes, para comparar, por ejemplo, si los factores pronóstico establecidos en la población anglosajona tienen magnitudes similares, o bien, identificar factores propios de estas poblaciones. Otro punto importante es determinar si los regímenes de quimioterapia son igualmente efectivos y su frecuencia de toxicidad.

Financiamiento. El presente estudio recibió financiamiento por el Sistema de Protección Social en Salud.

Autor de correspondencia: Dr. Miguel Angel
Villasís Keever

Correo electrónico: miguel.villasis@imss.gob.mx.

REFERENCIAS

1. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75:2186-2195.
2. Parkin DW, Stiller CS. Childhood cancer in developing countries: environmental factors. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1995;2:411-417.
3. Pérez-Saldívar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Ávalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355. doi:10.1186/1471-2407-11-355.
4. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, Nachman JB, Trigg ME, Sather HN, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 2010;24:285-297.
5. Mörck A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111:4477-4489.
6. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TO, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 2005;129:734-745.
7. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;109:896-904.
8. Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, van den Berg E, Bökkink JP, Bruin MC, et al. Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). *Lancet Oncol* 2009;10:957-966.
9. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, Gurney JG. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2003;290:2008-2014.
10. Tsurusawa M, Shimomura Y, Asami K, Kikuta A, Watanabe A, Horikoshi Y, et al. Long-term results of the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group studies 811, 841, 874 and 911 on childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:335-344.
11. Mitchell C, Richards S, Harrison CJ, Eden T. Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980-2001. *Leukemia* 2010;24:406-418.
12. Valsecchi MG, Tognoni G, Bonilla M, Moreno N, Baez F, Pacheco C, et al. Clinical epidemiology of childhood cancer in Central America and Caribbean countries. *Ann Oncol* 2004;15:680-685.
13. Bonilla M, Moreno N, Marina N, deReyes G, Shurtliff SA, Downing JR, et al. Acute lymphoblastic leukemia in a developing country: preliminary results of a nonrandomized clinical trial in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:495-501.

14. Laosombat V, Wongchanchailert M, Sattayasevana B, Wiriya-sateinkul A, Watana-Arepornchai S. The treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in Thailand. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:266-268.
15. Vrooman LM, Silverman LB. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:1-8.
16. Escherich G, Horstmann MA, Zimmermann M, Janka-Schaub GE, COALL study group. Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term results of trials 82, 85, 89, 92 and 97. *Leukemia* 2010;24:298-308.
17. Stark B, Nirel R, Avrahami G, Abramov A, Attias D, Ballin A, et al. Long-term results of the Israeli National Studies in childhood acute lymphoblastic leukemia: INS 84, 89 and 98. *Leukemia* 2010;24:419-424. doi: 10.1038/leu.2009.254
18. Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, Shimada H, Kikuchi A, et al. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia* 2010;24:383-396.
19. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, et al. Long-term results of St. Jude Total Therapy studies 11, 12, 13A, 13B and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:371-382. doi: 10.1038/leu.2009.252
20. Liang DC, Yang CP, Lin DT, Hung IJ, Lin KH, Chen JS, et al. Long-term results of Taiwan pediatric oncology group studies 1997 and 2002 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:397-405.
21. Mörck A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24:265-284.
22. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 2010;24:320-334.
23. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:255-264.
24. Kamps WA, van der Pal-de Bruin KM, Veerman AJ, Fiocco M, Bierings M, Pieters R. Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004. *Leukemia* 2010;24:309-319.
25. Tzortzatou-Stathopoulou F, Papadopoulou AL, Moschovi M, Botsonis A, Tsangaris GT. Low relapse rate in children with acute lymphoblastic leukemia after risk-directed therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:591-597.
26. Stary J, Jabali Y, Trka J, Hrusak O, Gajdos P, Hrstkova H, et al. Long term results of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Czech Republic. *Leukemia* 2010;24:425-428.
27. Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Kristinsson J, Söderhäll S, et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:345-354.
28. Gao YJ, Lu FJ, Wang HS. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia in a developing country 1998-2003: the experience of a single children's hospital in China. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:798-802.
29. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA* 2004;291:2471-2475.
30. Magrath I, Shanta V, Advani S, Adde M, Arya LS, Banavali S, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in countries with limited resources; lessons from use of a single protocol in India over a twenty year period. *Eur J Cancer* 2005;41:1570-1583.
31. Kulkarni KP, Marwaha RK, Trehan A, Bansal D. Survival outcome in childhood ALL: experience from tertiary care centre in North India. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:168-173.
32. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* 2010;24:355-370.
33. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol* 2011;4:185-197.
34. Fulbright JM, Raman S, McClellan WS, August KJ. Late effects of childhood leukemia therapy. *Curr Hematol Malig Rep* 2011;6:195-205.
35. Rizo-Ríos P, Sánchez-Cervantes F, González-Rivera A, Betancourt-Cravioto M, Meneses-García A, Mohar A, et al. Mortalidad por leucemias en menores de 20 años. México 1998-2002. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;62:9-18.
36. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Reyes-Ruiz NI, Bernáldez-Ríos R, Mejía-Domínguez AM, Navarrete-Navarro S, et al. Malnutrition in childhood lymphoblastic leukemia: a predictor of early mortality during the induction-to-remission phase of the treatment. *Arch Med Res* 1999;30:150-153.