

## **Tesis doctoral: “Toxicidad Aguda Inducida por la Administración de Metotrexate a Dosis Terapéuticas en Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica”**

**Autor:** Médico Amadeo Julio Rosso.

**Director:** Prof. Dr. Enrique Coscarelli

### **Resumen del Trabajo de Tesis:**

Los casos pediátricos y adolescentes con cáncer representan una pequeña proporción de la población oncológica en todo el mundo (2%). Los pacientes que padecen Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representan el 23.3% en niños hasta 15 años de edad. La LLA precursoras B es la forma de cáncer más común en la edad pediátrica y adolescentes (85%). Los avances terapéuticos alcanzan en la actualidad un rango de curación entre 80-85%. Los ensayos clínicos sobre terapia antileucémica permitieron identificar los factores que influyen en la respuesta terapéutica desde: a) Huésped, b) Enfermedad propiamente dicha, c) Tratamiento con Altas Dosis de MTX. En este abanico de eventos, las principales cuestiones planteadas fueron: respuesta antileucémica en términos de Remisión Completa (RC), Sobrevida Libre de Eventos (SLE) y Sobrevida Global (SG) y efectos tóxicos producidos por las drogas antileucémicas.

**Objetivo.** Demostrar la relación directa entre la concentración plasmática y efectos tóxicos agudos producidos por MTX a dosis terapéuticas, en pacientes pediátricos y adolescentes portadores de LLA precursoras B, según su concentración sérica expresada en  $\mu\text{M}$ , medida por Inmunoensayo de Polarización Fluorescente (FPIA).

**Material y métodos. Pacientes.** Se sumaron 31 pacientes [edad : 6,1<sup>a</sup> (0,7m-16<sup>a</sup>); Sexo M/F : 23/14; Linaje celular B : 31 ; Alteraciones cromosómicas : a) numéricas : diploides : 18 (58,1%), hiperdiploides : 12 (38,7%), hipodiploides : 1 (3,2%); b) estructurales : translocaciones : 11 (35,5%); rearrreglos moleculares : 3]. El diagnóstico de enfermedad medular se realizó mediante aspirado de MO y el tipo celular se identificó con coloración MGG, el inmunofenotipo por citometría de flujo, la citogenética por cariotipado convencional y los rearrreglos moleculares por PCR. El diagnóstico de extensión de enfermedad a testículos y SNC por ecografía y biopsia testicular (en caso de sospecha de infiltración) y punción lumbar y citología de LCR para detectar blastos leucémicos. Los pacientes recibieron tratamiento con HDMTX : 2  $\text{gr}/\text{m}^2/\text{dosis}$ , en IC 24 horas por 4 cursos, con rescate LV, hasta que las concentraciones plasmáticas de MTX alcanzaban el punto 0,1  $\mu\text{M}$ . Para valorar la toxicidad aguda inducida por la concentración plasmática de MTX, se utilizaron como indicadores: a) hematológicos: hemoglobina  $\text{gr}\%$ , leucocitos/ $\text{mm}^3$ , neutrófilos segmentados absolutos/ $\text{mm}^3$ , plaquetas/ $\text{mm}^3$ ; b) renales : uremia  $\text{mg}\%$ , creatinemia  $\text{mg}\%$ ; c) hepáticos : TGO UI/l, TGO UI/l, y d) gastrointestinales : mucositis.

**Resultados.** El grado de toxicidad comprobado en los distintos indicadores fue estratificado según Criterios OMS. Se estableció como toxicidad severa e inaceptable los grados III-IV (OMS). Toxicidad grados III-IV: **hematológica:** Hb: 17/4 (13,8/3,25%), leucocitos: 29/22 (23,6/17,8%); NS Absolutos: 25/43 (20,3/34,9%); Rto Plaquetas : 12/18 (10,59/14,6%), respectivamente; **renal** : uremia (III) : 3 (2,43%); **hepática** : TGO (III) : 4 (3,3%), TGP: 11/1 (8,9/0,8%); **gastrointestinal** -mucositis- : 14/5, (11,3/4,0%).

**Conclusiones.** Se observó correlación entre dosaje de MTX y toxicidad hematológica, hepática, gastrointestinal. La dosis de MTX influyó en la aparición de efectos tóxicos

hematológicos, hepáticos y gastrointestinales. Se contrastaron las variables hematológicas, renales y hepáticas, siendo sus diferencias para la media de muestras relacionadas estadísticamente significativas ( $p=0,000$ ). No obstante, a pesar de la toxicidad demostrada, se evaluó el impacto de la dosis terapéutica de MTX sobre la supervivencia libre de eventos estimada a 60 meses de seguimiento, la cual fue del 75%.

**Correo electrónico:** amadeorosso@yahoo.com.ar