

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA EN NIÑOS  
RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON EL  
PROTOCOLO LATINOAMERICANO EN EL  
SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA DEL  
HOSPITAL C.M.N. "LA RAZA"**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN**

**PEDIATRIA**

**PRESENTA  
DRA. NAHAYELY SIBAJA RUSTRIAN**

**ASESOR  
DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ**



**MÉXICO, SEPTIEMBRE 2004**

0335980



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Nahayely Sibaja  
Rustriau

FECHA: 30 sep 04

FIRMA: [Firma]

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA EN NIÑOS: RESULTADOS DEL TRATAMIENTO  
CON EL PROTOCOLO LATINOAMERICANO EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
PEDIATRICA DEL HOSPITAL CMN "LA RAZA".

PARA OBTENER EL TITULO DE PEDIATRA  
PRESENTA:  
DRA. NAHAYELY SIBAJA RUSTRIAN

ASESORA: DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNANDEZ

**Título de la tesis:**

**“LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN NIÑOS: RESULTADOS DEL TRATAMIENTO  
CON EL PROTOCOLO LATINOAMERICANO EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
PEDIATRICA DEL HOSPITAL CMN LA RAZA”.**



**Dr. José Luis Matamoros Tapia**  
 Jefe de la División de educación e investigación médica  
 De la Unidad médica de alta especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"  
 Del Centro Médico Nacional "La Raza"



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
 FACULTAD DE MEDICINA  
 U.N.A.M.

*Mario González Vite*

**Dr. Mario González Vite**  
 Profesor titular del curso de Especialización en Pediatría Médica.  
 De la Unidad médica de alta especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"  
 Del Centro Médico Nacional "La Raza".

*Elva Jiménez Hernández*

**Dra. Elva Jiménez Hernández**  
 Asesor de tesis  
 Médico Hematólogo Adscrita al servicio de Hematología Pediátrica  
 De la Unidad médica de alta especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"  
 Del Centro Médico Nacional "La Raza".

*Nahayely Sibaja Rustrian*

**Dra. Nahayely Sibaja Rustrian**  
 Residente de 4to año de Pediatría  
 De la Unidad médica de alta especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"  
 Del Centro Médico Nacional "La Raza".

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios por acompañarme siempre en mi camino.*

*A mis Padres Eleazar y Lucía, que los quiero mucho, por su gran amor, confianza, apoyo incondicional y por que por ellos fue posible llegar hasta aquí.*

*Gracias a Kary, Dino, Katy, Luis y Massiel por ser los mejores hermanos del mundo y por que los quiero mucho.*

*A toda mi familia y mis amigos por su gran apoyo incondicional.*

*Gracias Dra. Jiménez y Dra. Dueñas por su gran ejemplo de disciplina y dedicación, sin ustedes no hubiera sido posible este estudio.*

*A mis maestros por su gran enseñanza*

*Y a todos los niños que fueron un libro para mi.*

## RESUMEN

### TITULO

Leucemia Mieloblástica Aguda en niños: Resultados del tratamiento con el protocolo latinoamericano en el Servicio de Hematología pediátrica del Hospital CMN "La Raza"

### Introducción

El tratamiento de la Leucemia mieloblástica aguda (LMA) ha avanzado gradualmente en los últimos 20 años principalmente en niños, con la introducción de nuevos agentes quimioterápicos así como estrategias en la combinación de estos agentes y sobre todo en las medidas de apoyo, en la última década se reportan por diferentes grupos de estudios internacionales, Remisiones completas (RC) entre 70-90%, supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo de 40-50% y supervivencia global de 40-60%, en México no existen estudios en niños que den a conocer estos datos, ni en nuestro Servicio para compararlos con la literatura Internacional y poder ofrecer nuevas estrategias de tratamientos que mejoren nuestros resultados.

### Planteamiento del problema

¿Cual es el porcentaje de RC posterior a la quimioterapia de Inducción a la Remisión (IR) en pacientes pediátricos con LMA de novo de cualquier subtipo FAB tratados con quimioterapia del protocolo latinoamericano en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital CMN La Raza?"

¿Cuál es la SLE y la SG en pacientes pediátricos con LMA de novo de cualquier subtipo FAB, tratados con el protocolo latinoamericano en un período de 5 años a partir de enero de 1999 a diciembre de 2003, en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital CMN "La Raza"

### Objetivos

Conocer el porcentaje de RC, SLE y SG en pacientes pediátricos con LMA de novo de cualquier subtipo FAB tratados con el protocolo latinoamericano, en un período de 5 años a partir de enero de 1999 a diciembre de 2003, del Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital CMN La Raza

### Material y Método

Se revisaran los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de LMA de novo de cualquier subtipo FAB, que fueron diagnosticados entre enero de 1999 a diciembre de 2003 y que fueron tratados con el protocolo latinoamericano en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital CMN "La Raza", los datos serán recolectados por los investigadores se utilizará

Una hoja de captación de datos por cada paciente estudiado, los resultados obtenidos se vaciarán en una base de datos para su análisis

### Resultados:

Se incluyeron 74 pacientes de los cuales 55% fueron hombres y 45% mujeres, la mediana de edad fue de 8 años, los subtipos morfológicos más comunes fueron M4 y M5 (28 y 27%), el 16% de pacientes se perdieron en el seguimiento y se analizaron 62 para la respuesta al tratamiento. Alcanzaron RC 72.5%, la SLE 50% y la SG de 51% a 5 años. El sitio de recaída más común fue a MO (75%). La principal causa de defunción fue por actividad leucémica 34%. Los pacientes que se sometieron a trasplante de células progenitoras mejoró la supervivencia de 78% comparado con 43% en los pacientes que solo recibieron quimioterapia.

## INDICE

Resumen .....	5
Marco teórico.....	7
Justificación.....	13
Planteamiento del problema.....	14
Objetivos.....	15
Metodología .....	16
Resultados .....	17
Discusión .....	19
Conclusiones .....	21
Gráficas y cuadros .....	22
Bibliografía .....	28
Apéndice .....	30

## Marco Teórico

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) comprende un grupo heterogéneo de neoplasias de la célula progenitora hematopoyética que surgen de una alteración clonal con una proliferación desordenada de células inmaduras denominadas blastos que infiltran a la médula ósea y cualquier órgano de la economía. La LMA se clasifica desde el punto de vista morfológico en 8 subtipos de acuerdo a los criterios establecidos por el grupo Franco-Americano Británico (FAB) y más recientemente por fenotipo inmunológico, citogenética y biología molecular (1-2)

Con una incidencia de 400 nuevos casos por año en los Estados Unidos, es más frecuentes en adultos un 80% y en niños solo un 15%, sin predominio de sexo ni raza (3,4).

La etiología no se conoce, aunque existen factores que se asocian como son: las radiaciones ionizantes, agentes químicos como el benceno y sus derivados, agentes alquilantes, alteraciones genéticas como Síndrome de Down, Anemia de Fanconi, Ataxia Telangiectasia, Agammaglobulinemia congénita y algunos virus (4,5).

La patogénesis de la LMA no se conoce con precisión, pero en las últimas dos décadas se han logrado grandes avances. Defectos genéticos múltiples se ha visto que están implicados en su desarrollo, éstas anomalías genéticas a menudo son traslocaciones, deleciones o mutaciones en oncogenes, factores de transcripción o receptores de factores de crecimiento, muchos de estos mismos genes constituyen componentes críticos de vías de señales que regulan la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células.(6-8)

Desde el punto de vista clínico es importante definir grupos de riesgo en la LMA para identificar a los pacientes con alta probabilidad de respuesta al tratamiento y un bajo promedio de recaída (riesgo estándar), en contraste, con una baja respuesta y un mayor promedio de recaída temprana (riesgo alto) con el objetivo de ofrecer mejores opciones de tratamiento. Se han identificado por varios grupos de estudio factores pronósticos tales como la edad, cuenta de leucocitos, respuesta

al tratamiento, sin embargo, las alteraciones citogenéticas y moleculares recientemente representan una de los más importante factores pronósticos independientes que ayudan a precisar los grupos de riesgo. (7-10)

En los últimos 20 años ha mejorado gradualmente la respuesta al tratamiento de la LMA, principalmente en niños, con la introducción de nuevos agentes quimioterápicos así como estrategias en su combinación, en la última década los diferentes grupos de estudio, reportan Remisiones completas (RC) con la terapia de Inducción a la remisión (IR) en un rango entre 70-90% y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo de 40 a 50% y supervivencia global (SG) de 40-60%.(11)

Los resultados de los principales grupos de estudio en el tratamiento de la LMA en niños en diferentes países son algunos de ellos: Como en Italia la *Associazione Italiana Haematologia et Oncologia Pediatrica* [AIEPO/Leukaemia Acute Mieloide(LAM)] Amadori et al 1993, en un estudio prospectivo a 3 años, en niños menores de 15 años con LMA donde el tratamiento se basó en 2 cursos de IR con Daunorubicina y Citarabina y un curso de consolidación que incluyó DAT(Daunorubicina /Ara C y Thioguanina), de 161 pacientes, 127 alcanzaron RC (79%), con una probabilidad de SLE a 5 años de 25% y SG de 42 % (12)

En Escandinavia el estudio de la *Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO)* Lie et al 2001, estudiaron 148 niños menores de 17 años con LMA durante un periodo de 5 años, que fueron tratados con quimioterapia de IR de 2 a 3 cursos con dosis estándar de Ara-C, 6 thioguanine y doxorubicina en el día 5, profilaxis a SNC con metotrexate en el primer día de cada curso. Los que no obtuvieron respuesta con el primer ciclo recibieron Ara-C combinado con mitoxantrona. Después de alcanzar RC recibieron 4 cursos de altas dosis de Ara-C combinado con VP-16 o mitoxantrona, de los 148 pacientes, 136 (92%) pacientes cosiguieron RC, con una SLE a 5 años de  $57\% \pm 5\%$ .(13)

Otro de los estudios del Reino Unido la *Medical Research Council (MRC) LMA 10 trial Stevens et al 1998*, en 341 niños menores de 15 años con LMA, el tratamiento de IR consistió de 2 cursos de DAT (Daunorubicina, Ara-C, Tioguanina) o 2 cursos de ADE (Ara-C, Daunorubicina, Etopósido). Seguido de 2 cursos de consolidación con MACE (amsacrine, Ara C y etopósido) y MIDAC (mitoxantrona, Ara C), obtuvieron RC en 315(92%), SLE 48% y SG 56% a 7 años de seguimiento (14)

En Francia, el *French Cooperative LMA Group (LAME)*, Michael et al 1996, en un periodo de 5 años trataron 171 niños menores de 20 años con LMA con el esquema de quimioterapia de IR con Ara-C 200mg/m<sup>2</sup> en infusión continua por 7 días y mitoxantrona 12mg/m<sup>2</sup> IV por 5 días, los pacientes con 20% de blastos en médula ósea en el día 20, recibieron quimioterapia adicional con Ara-C 200mg/m<sup>2</sup>/d en infusión continua por 3 días y mitoxantrona 12mg/m<sup>2</sup>/d por 2 días. La terapia postremisión consistió en dos cursos de consolidación, (1er curso) VP-16 100mg/m<sup>2</sup>/d x 4 días, Ara-C 100mg/m<sup>2</sup>/d x 4 días y daunorubicina 40mg/m<sup>2</sup>/d x 4 días. (2do curso) dos ciclos de Ara-C 1g/m<sup>2</sup> cada 12hrs x 4 dosis, administrado en intervalos de 7 días, cada ciclo seguido por una dosis de L- asparaginasa a 6000 U/m<sup>2</sup>, entre los 2 ciclos de Ara-C, se adicionó amsacrine para niños mayores de 1 año de edad. La terapia de mantenimiento se aplicó por 18 meses con 6-mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup>/d y mensualmente pulsos de Ara-C 25mg/m<sup>2</sup> subcutáneo. Dos veces al día por 4 días. La profilaxis a sistema nervioso central (SNC) consistió en quimioterapia intratecal con 5 dosis de citarabina, metotrexate y esteroide. Los pacientes con infiltración a SNC recibieron radiación craneal con 24 Gy. De 171 niños, 149(87%) alcanzaron RC, la SLE 54% ±8% a 4 años (15)

En Barcelona /España Ortega y Olive 1998, publican resultados de 51 pacientes pediátricos menores de 14 años con LMA, la quimioterapia de IR fue a base de DAE (Daunorubina, Ara-C y Etopósido) 3-7-3, se repitió si en la médula ósea del día 14 persistía con blastos. La

intensificación con 2 ciclos de Ara-C de 1-2g/m<sup>2</sup>/c/12h por 4 dosis y mitoxantrona. El segundo ciclo Ara-C misma dosis y amsacrina, 46 (90%) de los pacientes alcanzaron RC, los pacientes con RC o remisión parcial se sometieron a trasplante alogénico si contaban con donador HLA-compatilbe o autólogo y purga con mafosfamida: 47 pacientes se trasplantaron alcanzando una SLE de 81%± 13% y SG para los 51 pacientes fue de 74% ± 12% a 5 años.(16)

Otro estudio de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* Behar et al en 1996 incluyeron a 108 niños menores de 18 años con LMA con tratamiento de IR con Ara-C 100mg/m<sup>2</sup> diario en infusión continua los días 1 y 2, seguido de bolos cada 12hrs del día 3 a 8 , mitoxantrona 10mg/m<sup>2</sup> los días 3, 4, 5, VP-16 150mg/m<sup>2</sup> los días 6,7 y 8. Consolidación con vincristina, mitoxantrona, Ara C, y 6 thioguanina por 46 días, seguidos por 2 cursos de intensificación con Ara-C, mitoxantrona en el primer ciclo y VP-16 en el segundo ciclo. Mantenimiento con 6-thioguanine, Ara C y mitoxantrona (dosis acumulada 150mg/m<sup>2</sup>) durante 2 años; 84 pacientes (77%) alcanzaron RC, SLE 52% y SG 56% con seguimiento de 3-5 años.(17)

El grupo CCG (*Children's Cancer Group*) de los E.U., Robert J. et al 1993, realizaron un estudio entre 1979-1989 en un total de 1294 pacientes pediátricos con LMA, divididos en 3 periodos con diferentes esquemas de quimioterápicos (CCG 251 1979-1983, CCG 213P 1983-1985, CCG 213 1985-1989). En el CCG 213 demostraron la importancia en que dos cursos de citarabina y L-asparaginasa administrados con intervalo de 7 días; obtuvieron un promedio de supervivencia superior a 5 años comparado con intervalo de 28 días (58% vs 41%) P< .04 al final de la inducción. Demostraron también que con intensificación de altas dosis de Citarabina y L-asparaginasa no es necesario la terapia de mantenimiento prolongado en la LMA en niños y mejora la probabilidad de supervivencia a 5 años comparado con su grupo histórico CCG 251( 36% vs 29%, P<.02) (18)

El grupo Alemán representados por AML-BFM (*Acute Myelogenous Leukemia Berlin Frankfurt-Münster*). ( A partir de 1978 a 1998 realizaron 4 períodos de estudios en pacientes con LMA de novo menores de 17 años de edad. El primero (Creutzling et al, 1985) fue entre 1978-1982 incluyeron 151 niños, la IR y consolidación durante 8 semanas con 7 drogas diferentes e irradiación craneal seguido por terapia de mantenimiento con 6-tioguanina y pulsos mensuales de Ara-C por 2 años y adriamicina adicional durante el primer año. 119 (79%) consiguieron RC, la SLE 41 % a 36 meses en promedio de seguimiento. El segundo, BFM-83 (Creutzling et al, 1990) fue entre 1982 a 1986; incluyeron 173 niños, la diferencia con el primero fue la adición de ADE por 8 días (Ara-C, daunorubicina y etopósido) como IR y el resto fue igual al anterior, con la adición de ADE, 139 (80%) integraron RC, y solo se incrementó la probabilidad de SLE a 61% a 6 años comparado con 47% ( $P < .05$ ) en el BFM-78. El tercero BFM 87 (Creutzling et al, 1993 ) fue entre diciembre de 1986 a marzo de 1991, incluyeron 210 niños. El objetivo de este período de estudio fue demostrar si la irradiación craneal se podía reemplazar por 2 ciclos de intensificación tardía con altas dosis de Ara-C y VP-16, cuyos resultados indicaron que la irradiación craneal debería ser parte integral del tratamiento de todos los pacientes con LMA que no son sometidos a Trasplante de médula ósea . El cuarto período BFM 93 ( Creutzling et al, 2001) fue entre 1993 y 1998. el objetivo del estudio fue comparar la eficacia de Daunorubicina comparado con Idarubicina (ADE vs AIE) y el grupo de alto riesgo fue aleatorizado después de conseguir RC para recibir HAM temprano (altas dosis de Ara-C y mitoxantrona) y el otro grupo HAM tardío al término de las dos fases de consolidación, ambos grupos recibieron 2 cursos de intensificación con altas dosis de Ara-C y VP-16, seguidos de irradiación craneal 18 Gy, y mantenimiento con 6-tioguanina y pulsos mensuales de Ara-C durante 18 meses. En el grupo total de pacientes las probabilidades de SLE fue similar en los pacientes tratados con daunorubicina o idarubicina  $57 \pm 4\%$  vs  $64 \pm 4\%$  ( $P$  logrank 0.29 y 0.15) respectivamente. Sin embargo, los pacientes con blastos

>5% en el día 15 fue menor para el grupo de Idarubicina 25/1444(17%)vs 46/149(31%) para el grupo de Daunorubicina ( $P_{\chi^2}=0.01$ ) así como los resultados finales fue mejor para el grupo con idarubicina ( $P_{\text{logrank}} 0.06$ ). De los 471/387(82%) consiguieron RC, SLE de 62% y SG 60% a 5 años. La probabilidad estimada de supervivencia y SLE fue superior en el estudio BFM93 comparada con BFM87 ( $p=0.01$ ), que lo atribuyeron principalmente a la intensificación temprana con HAM. (19-23)

A diferencia del estudio piloto del CCG-2941 (Beverly 2004) en donde no encontraron diferencia en la eficacia de la Idarubicina comparado con daunorubicina, pero si excesiva toxicidad y sin beneficios potenciales de la respuesta temprana con idarubicina) (24)

Nuestro protocolo de quimioterapia latinoamericano está basado en los protocolos del grupo Alemán BFM 83, 87 y 93 con algunas modificaciones, los detalles del esquema se muestra en el apéndice 1.

### **Justificación**

El tratamiento de la LMA ha avanzado gradualmente en los últimos 20 años principalmente en niños, con la introducción de nuevos agentes quimioterápicos así como estrategias en la combinación de estos agentes y sobre todo en las medidas de apoyo, en la última década se reportan por diferentes grupos de estudios internacionales, RC entre 70-90%, SLE a largo plazo de 40-50% y SG de 40 a 60%, en México no existen estudios en niños con LMA que den a conocer estos datos, al igual que en nuestro servicio. En 1993 se inició el manejo de los pacientes con el esquema de quimioterapia del protocolo latinoamericano y a la fecha se desconoce la evolución integral de los pacientes por lo que planteamos el presente estudio de la evaluación de los pacientes en un período de 5 años y poder comparar nuestros resultados con la literatura internacional y así mismo de acuerdo a los resultados que obtengamos, plantear un nuevo esquema de quimioterapia o bien continuar con el mismo.

**Planteamiento del problema**

¿Cuál es el porcentaje de remisión completa posterior a la quimioterapia de inducción a la remisión, en q 4 pacientes pediátricos con leucemia mieloblástica aguda de novo de cualquier subtipo FAB, tratados con quimioterapia del protocolo latinoamericano, en un periodo de 5 años, en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital CMN “la Raza”?

¿Cuál es la supervivencia libre de enfermedad en pacientes pediátricos con leucemia mieloblástica aguda de novo de cualquier subtipo FAB, tratados con quimioterapia del protocolo latinoamericano en un período de 5 años en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital CMN”LA RAZA”.

¿Cuál es la supervivencia global en pacientes pediátricos con leucemia mieloblástica aguda de novo de cualquier subtipo FAB, tratados con quimioterapia del protocolo latinoamericano en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital CMN “LA RAZA”.

**Objetivos**

Conocer el porcentaje de remisión completa posterior a la quimioterapia de inducción a la remisión en pacientes pediátricos con leucemia mieloblástica aguda de novo de cualquier subtipo FAB tratados con quimioterapia del protocolo latinoamericano, en un período de 5 años, en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital CMN “La Raza”.

Conocer la supervivencia libre de enfermedad en pacientes pediátricos con leucemia mieloblástica aguda de novo de cualquier subtipo FAB, tratados con quimioterapia del protocolo latinoamericano, en un periodo de 5 años, en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital CMN “La Raza”.

Conocer la supervivencia global en pacientes pediátricos con leucemia mieloblástica aguda de novo de cualquier subtipo FAB, tratados con el protocolo latinoamericano, en un periodo de 5 años, en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital CMR “La Raza”.

**Metodología**

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal en el servicio de Hematología pediátrica en la Unidad médica de alta especialidad “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”. En el que se incluyeron pacientes menores de 16 años de edad con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda de novo de cualquier subtipo de la FAB, tratados con quimioterapia del protocolo latinoamericano en un período de 5 años, a partir de enero de 1999 a dic 2003. Se tomo la lista de pacientes de la base de datos existente en el servicio. Se verifico el diagnóstico en el expediente conforme a los criterios clínicos y de laboratorio. Se obtuvieron los datos sociodemográficos, subtipo morfológico, respuesta al tratamiento, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

## Resultados

El total de pacientes diagnosticados con LMA entre enero de 1999 a diciembre del 2003 fueron 89, de los cuales se excluyeron 15 pacientes, 3 por Sx de Down, 6 por que recibieron otro protocolo y 6 sin tratamiento por muerte temprana o alta voluntaria.

De los 74 pacientes la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 8 años, la mínima de 1.8 años y máxima 15 años, 41 pacientes (55%) del género masculino y 33(45%) femenino. Parámetros iniciales: hemoglobina mediana de 7.5gr (mínimo 3gr/dl, máximo 14gr/dl), leucocitos mediana de 10,400 (mínima 1000, máxima 582,000) y plaquetas mediana de 36,500 (mínimo de 7,000, máxima 474,000). Los diferentes subtipos morfológicos encontrados se muestran en la tabla 1 de características generales.(tabla 1). La distribución por grupos de edad predomino entre los 9 y 12 años (37%) (fig. 1)

De los 74 pacientes 12 se perdieron durante el seguimiento que corresponde al 16%. Se incluyeron en el análisis 62 pacientes para la respuesta al tratamiento.

Los subtipos morfológicos que predominaron fueron LMA M4 y M5 (28 y 27 % respectivamente) seguido de LMA M3 (18%). (fig.2)

De 62 pacientes 45 (72.5%) alcanzaron RC, 16 (26%) con falla terapéutica y 1 (1.5%) no fue valorable por muerte en la inducción. (Cuadro 1)

La supervivencia libre de enfermedad fue del 53% mediana de 179.5 días, mínimo 1 máximo de 1954 días. Supervivencia global de 50% mediana de 466.5 días, mínimo 2 y máximo 1989 días. (cuadro 2)

12 pacientes (19%) presentaron recaída, el sitio más frecuente fue a MO (75%), seguido de SNC (17%).(Cuadro 3) La recaída se asocio con mayor frecuencia con los subtipos LMA M4 y M5 (41 y 40% respectivamente). (fig. 3)

32 pacientes (51%) fallecieron en diferentes etapas del tratamiento siendo la más frecuente (38%) en la reinducción. (Cuadro 4) Las causas más frecuentes fue Actividad leucémica 34% seguido de infección más actividad leucémica 28%, infección 13%, hemorragia 9.5% al igual que hemorragia más actividad leucémica. (Cuadro 5).

De los 62 pacientes 23(37%) se sometieron a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 20 autólogos y 3 alogénicos después de la fase de intensificación. Los 3(13%) alogénicos se encuentran en RC, 15(65%) autólogos en RC y 5(22%) recayeron de estos todos fallecieron. Del grupo de pacientes con trasplante la RC es del 78% comparado con el grupo que solamente recibió quimioterapia que fueron 39(63%) pacientes permanecen en RC 43%.

## Discusión

En este estudio se encontró en la edad en la predominio el diagnóstico de LMA fue entre 9 y 12 años fue similar a lo reportado en la literatura<sup>(9,25)</sup>. Los subtipos morfológicos que obtuvimos con mayor frecuencia fueron M4 y M5 siendo estos los de peor pronóstico lo que pudiera explicar nuestros pobres resultados. El porcentaje de remisión completa que obtuvimos fue de 72% similar a los grupos European Organization for Research and treatment of cancer (EORTC) e Italiano Associazione Italiana Haematologiaet Oncología Pediatrica (AIEPO/LMA)<sup>(12)</sup>. A diferencia de los grupos Nórdicos, Alemán y el CCG que es entre el 80 y 90%<sup>(18,20,21,22)</sup>.

Los pacientes una vez que alcanzaron remisión completa, nuestro porcentaje de recaída es baja, teniendo una supervivencia libre de enfermedad del (50%)y supervivencia global(51%) semejante a los grupos pediátricos como los que mencionamos y algunos otros como el grupo del reino unido y el grupo español que va entre (56%). Sin embargo comparado con el del grupo alemán que recibieron el esquema similar, ellos obtienen una SLE y SG mayor (60 y 62%)<sup>(19-23)</sup>.

En los últimos 20 años ha mejorado gradualmente la respuesta al tratamiento de la LMA, principalmente en niños, con la introducción de nuevos agentes quimioterápicos así como estrategias en su combinación<sup>(11)</sup>. Sin embargo el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas sigue jugando un papel importante en el tratamiento de las LMA como lo demostró Thomas et al desde 1977 y Dinndorf and Bunnin, los cuales reportan supervivencia del 65% en 1995 y más recientemente por el grupo Español 78%.

Como lo observamos en nuestro grupo de pacientes que fueron transplantados, 3 de tipo alogénico se encuentran en RC continua y 15 de 20 autólogos, mejorando la supervivencia en un 78%. Comparado con 43% del grupo que recibió quimioterapia sola.

El principal motivo de porcentaje bajo de RC fue la falla terapéutica, tanto inicial como en la reinducción, todos nuestros pacientes que recayeron fallecieron a corto plazo. La principal causa de defunción fue la actividad leucémica a diferencia de otros grupos en donde en la actualidad predomina la infección y la hemorragia.

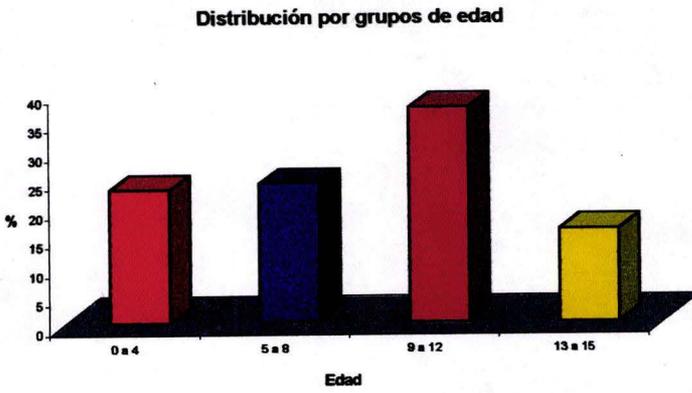
Lo que requiere llevar a cabo ensayos clínicos controlados de acuerdo a las características de nuestra población.

## **Conclusiones**

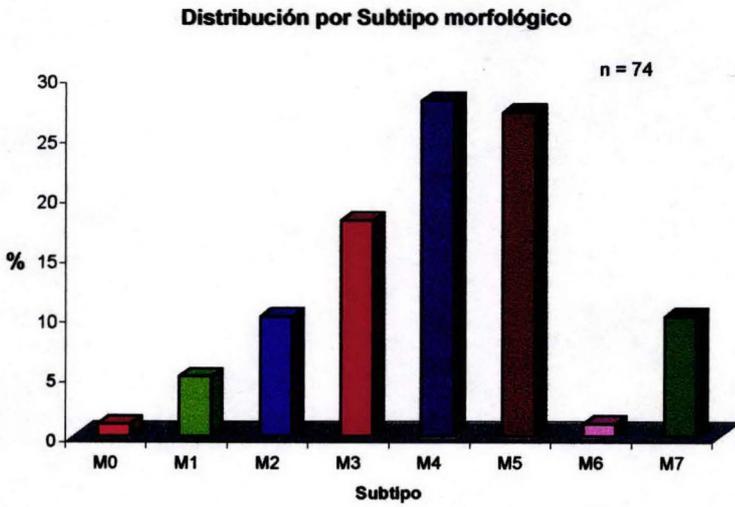
1. La LMA fue más frecuente en el género masculino.
2. El diagnóstico predominó entre los 9 y 12 años de edad.
3. Los subtipos morfológicos más frecuentes fueron M4 y M5.
4. La Remisión Completa, la Supervivencia Libre de Enfermedad y Supervivencia Global son más bajas en nuestra población comparadas con otros grupos pediátricos internacionales.
5. El sitio de recaída más frecuente fue a médula ósea.
6. La causa de defunción más común fue actividad leucémica por falla al tratamiento inicial o durante la reinducción.
7. El grupo de pacientes que se sometieron a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global fue mayor comparado con los que solo recibieron quimioterapia.
8. Nuestro esquema de tratamiento no ha resultado igual de efectivo como lo reportado por el grupo alemán, posiblemente por que nuestra población es diferente, por las modificaciones que se han realizado y por falta de apego al protocolo.

**Tabla 1. Características generales**

Parámetro	Pacientes N=74	%	Mediana	Mínimo	Máximo
Total de pacientes	74	100			
Edad al diagnóstico			8 años	1.8 años	15 años
Distribución por grupos de edad					
0 - 4	17	23			
5 - 8	21	24			
9 - 12	25	37			
13 - 15	11	16			
Género	74	100			
Masculino	41	55			
Femenino	33	45			
Cuenta inicial					
Hemoglobina			7.5gr	3gr	14gr
Leucocitos			10,400	1000	582,000
Plaquetas			36,500	7,000	474,000
Subtipo Morfológico de la FAB					
M0	1	1			
M1	4	5			
M2	7	10			
M3	13	18			
M4	21	28			
M5	20	27			
M6	1	1			
M7	7	10			

**Fig. 1**

N=74

**Fig. 2**

**Cuadro 1**

Respuesta al tratamiento		Frecuencia	%
Falla		16	26
Remisión		45	72.5
No valorable		1	1.5
Total		62	100

**Cuadro 2. Respuesta al tratamiento**

	%	Mediana	Minímo	Máximo
Supervivencia Libre de Enfermedad	53	179.5	1	1954
Supervivencia Global	50	466.5	2	1989

**Cuadro 3**

Sitio de recaída		frecuencia	%
M:O: + SNC		1	8
Médula ósea		9	75
SNC		2	17
Total		12	100

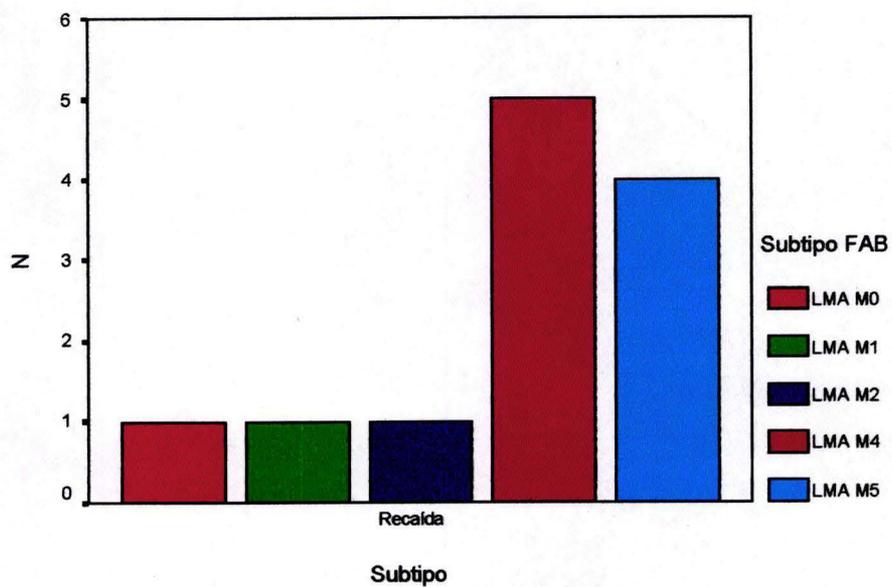


Fig.3

Cuadro 4

Causa de defunción		
	N	%
Infección	4	13
Hemorragia	3	9.5
Actividad leucémica	11	34
Infección + actividad leucémica	9	28
Hemoirragia + actividad leucémica	3	9.5
Complicación quirúrgica	1	3
Muerte súbita	1	3
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

Cuadro 5

Etapa de tratamiento y defunción		
	n	%
Reinducción	12	38
Falla	5	16
Consolidación 1	2	6
Consolidación 2	3	9
Trasplante	1	3
Sin trat.	1	3
Inducción	3	9
Paliativo	5	16
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

## Bibliografia

1. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature Med* 1997; 3: 730-7
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of Acute Myeloid Leukemia (A report of the French – American – British Cooperative Group) *Annals of Internal Medicine* 1985;103:626-29.
3. American Cancer Society. *Cancer facts and figures in 1994*. Atlanta, GA: American Cancer Society, 1994:14
4. Li FP, Bader JL. Epidemiology of Cancer in Childhood. In Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and Childhood* 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 1102-19
5. Greaves M. A natural history for pediatric acute leukemia. *Blood* 1993; 82 : 1043-51
6. Palmero I, Pantoja C, Serrano M. p19 ARF links the tumor supresor p53 to RAS. *Nature* 1998; 395: 125-26
7. Delgado MD, Vaque JP, Arozarena, et al. H-K- and RAS inhibit myeloid leukaemia cell proliferation by a p21 AF1-dependent mechanism. *Oncogene* 2000, 19: 783-90
8. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The Importance of Diagnostic Cytogenetics on Outcome in AML: Analysis of 1621 Patients Entered Into the MRC AML 10 trial . *Blood* 1998; 92: 2322-33
9. Harrison G, Webb DK, et al. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 98: 1714-20.
10. Alcalai R, Ben-Yeuda D, Ronen I, et al. Ethnicity and prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *Am. J of Haematology* 2003; 72: 127-34.
11. Blackwell Science Ltd. Current controversies: wich patients with acute myeloid leukaemia should receive a bone marrow transplantation?- a european view. *British Journal of Haematology* 2002;118:365-377.
12. Amadori S, Testi AM, Aricó M, et al. For the Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperativew Group. Prospective comparative study of bone marrow transplantation and postremission chemotherapy for childhood acute myelogenous leukemia. *Journal of clinmical Oncology*. 1993;11:1046-1054.
13. Lie SO, Jonmundsson G, Mellander L, et al. Early response to therapy is the strongest pronostic factor in childhood AML. *Haematology and Blood Transfusion* 2001; 40: 499-507.
14. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K and Gray RG. On behalf of the MRC Childhood Leukaemia Working Party. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukaemia:results of the United Kingdom Medical Research Council's 10<sup>th</sup> AML trial. *British Journal of Haematology* 1998;101:130-140.
15. Michael G, Leverger T, nelken B, et al. Allogenic bone marrow transplantation vs aggressive post-remission chemotherapy for children with acute myeloid leukemia in first complete remission. A prospective study from the French Society of Pediatric Hematology and Immunology (SHIP). *Bone Marrow Transplantation* 1996;17: 191-196.
16. Ortega JJ and Olive T. Haematopoietic progenitor cell transplant in acute leukaemias in children: indications, results and controversies. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 21: 11-16.
17. Behar C, Suciú S, Benoit Y, Robert A, et al. Mitoxantrone-coataining regimen for treatmen of childhood acute leukemia(AML) and analysis of prognostic factors: results of

- the EORTC Children Leukemia Cooperative Study 58872. *Medical and Pediatric Oncology* 1996;26:173-179.
18. Robert JW, Williams GW, Beatrice CM, et al. Impact of High-Dose Cytarabine and Asparaginase Intensification on-Childhood Acute Myeloid leukaemia: A Report From the Cancer group. *Journal of Clinical Oncology* 1993; 11: 538-545
  19. Creutzig U, Ritter J, Riehm H, et al. Improved treatment results in childhood acute myelogenous leukemia: a report of the German Cooperative Study AML-BFM-78. *Blood* 1985;65(2):298-304.
  20. Crutzing U, Ritter J, and Schellong G for the AML-BFM Study group. Identification of Two Risk groups in Childhood Acute Myelogenous Leukaemia After Therapy Intensification in Study AML-BFM-83 as Compared With Study AML-BFM-78. *Blood* 1990; 75: 1932-40
  21. Crutzing U, Ritter J, Zimmermann M, and Schellong G. Does cranial irradiation Reduce the Risk for Bone Marrow Relapse in Acute Myelogenous Leukemia? Unexpected results of the Childhood Acute Myelogenous leukaemia Study BFM-87. *Journal of Clinical Oncology* 1993; 11: 279-86
  22. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, et al. Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: results of study AML-BFM 93. *Leukemia* 2001;15:348-354.
  23. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, et al. Improved treatment results in high- risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of study acute myeloid leukemia- Berlin-Frankfurt-Münster 93. *Journal of clinical Oncology* 2001;19(10):2705-2713.
  24. Beverly JL, Patricia D, Franklin O S, et al. Pilot Study of Idarubicin-Based Intensive-Timing Induction Therapy for Children With previously Untreated Acute Myeloid Leukemia: Children's Cancer Group Study 2941
  25. Büchner T, Hiddemann W, Berdel W et al. 6 - Thioguanine, Cytarabine, and Daunorubicin (TAD) and High- Dose Cytarabine and Mitoxantrone (HAM) for Induction, TAD for Consolidation, and Either prolonged Maintenance by reduced monthly TAD or TAD- HAM- TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at All Ages with De novo acute Myeloid Leukemia (AML): A Randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol*,2003; 21:4496-4504.

ESTA TESIS NO SALI  
DE LA BIBLIOTECA

## APENDICE 1

### ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA. PROTOCOLO LATINOAMERICANO

#### PREINDUCCIÓN

Pacientes que al diagnóstico presentan un recuento leucocitario mayor de 50 000/ $\mu$ l y/o hepatoesplenomegalia importante se comienza con Ara-C 40mg/m<sup>2</sup>/día en infusión IV continua 6-mercaptopurina 40 mg /m<sup>2</sup>/día VO o hidroxiurea 1gr/m<sup>2</sup>/día Vo cada 6 horas, hasta que el recuento leucocitario descienda a 30 000/ $\mu$ l o un máximo de 14 días.

#### INDUCCIÓN A LA REMISION

Ara-C 100mg/m <sup>2</sup> /día IV en infusión continua durante 48 horas (en niños menores de 3 años de edad 3.3mg/kg/día)	(días 1 y 2)
Ara-C 100 mg/m <sup>2</sup> /día IV en infusión de 30 minutos c/12 horas total 12 dosis (en niños menores de 3 años de edad 3.3mg/kg/día)	(días 3-8)
Idarubicina 12mg/m <sup>2</sup> /día IV en infusión de 30 minutos total 3 dosis (en niños menores de 3 años de edad 0.35mg/kg/día)	(días 3-5)
VP-16 150 mg/kg/día IV en infusión de 120 minutos total 3 dosis (en menores de 3 años de edad 4.9mg/kg/día)	(días 6-8)

La infusión del Ara-C debe realizarse 6 horas antes de la de Ara-C

El día 1 se efectuará punción lumbar con doble medicamento intratecal, en dosis según edad

Años	<1	>1-<2	>2-<3	>3
Ara-C (mg)	20	30	50	70
Dexametasona (mg)	2	4	4	4

En el día 15 de la IR se realiza Aspirado de Médula ósea (MO) si existen más de 5% de blastos se continua con la consolidación del 15 al 21, si la MO es aplásica con menos del 5% de blastos se espera como máximo hasta el día 28 para seguir con la consolidación.

En el día 15 de acuerdo a la respuesta temprana al tratamiento se decide el riesgo del paciente y los de alto riesgo se estudian para HLA para ser sometidos a TCPH alogénicos si cuentan con donador HLA compatible o autólogo.

**CONSOLIDACIÓN** (común a todos)**Fase 1**

Vincristina 1.5 mg /m2/día IV	(días 1,8,15 y 22)
Adriamicina 30 mg/m2 /día IV	(días 1,8,15 y 22)
Ara-C 75 mg /m2/día IV o SC	(días 3-6, 10-13, 17-20 y 24-27)
Prednisona 40mg/m2/día VO	(día 1-28)
6-mercaptopurina 60mg/m2/día VO a las 18h	(día 1-28)
prednisona disminuir en 9 días hasta suspender	

Quimioterapia Intratecal de acuerdo a edad (días 1 y 15)

AMO se realiza el día 1 de la consolidación y el día 28 para determinar la RC; en caso de hipoplasia sin blastos se podrá esperar 7-14 días para iniciar la siguiente fase

**Fase 2**

Ciclofosfamida 500 mg/m2/día	(días 29 y 43)
6- mercaptopurina 60 mg /m2/día VO a las 18 h	(días 29-43)
Ara-C 75mg/m2/día IV o SC	(días 31-34, 38-41)

Quimioterapia intratecal de acuerdo a la edad (días 29 y 43)

**INTENSIFICACIÓN**

Condiciones para iniciar la intensificación

El paciente debe estar en buena condición clínica sin sospecha de infección (incluso dentaria u ocular)

En remisión completa de su LMA con recuento leucocitario de > de 2000/ $\mu$ l, neutrófilos absolutos >1500/ $\mu$ l y plaquetas > 100 000/ $\mu$ l

Punción lumbar y AMO previo al inicio del ciclo

La intensificación se inicia entre 2-4 semanas después de finalizada la consolidación

Se aleatorizan para recibir cualquiera de los siguientes esquemas

A) Ara-C 3gr/m2 IV en infusión de 3 horas cada 12 horas, total 6 dosis (días 1-3)  
Idarubicina 10 mg/m2/día IV en infusión de 30 minutos, total 2 dosis (días 4,5)

B) Ara-C 3 gr/m2 IV en infusión de 3 horas cada 12 horas, total 6 dosis (días 1-3)  
V-P16 125 mg/m2/día IV en infusión de 120 minutos, total 4 dosis (días 2-5)  
El VP-16 se infunde 6 horas antes del Ara-C

Para pacientes de riesgo estándar solo reciben un ciclo y para pacientes de alto riesgo se repite a los 28 días el mismo ciclo

**FASE DE MANTENIMIENTO (dos años)**

6-mercaptopurina 40 mg/m<sup>2</sup>/día VO a las 18 horas diariamente  
Ara-C 40 mg/m<sup>2</sup>/día SC durante 4 días cada 4 semanas

Quimioterapia intratecal cada 2 meses durante el primer año y durante el segundo año cada 3 meses sin medicamentos, solo para examinar el LCR

El AMO cada 2 meses durante el primer año y cada 3 meses durante el segundo año

**Las modificaciones que se realizaron con respecto al esquema del grupo Alemán fueron las siguientes:**

- a) La IR con ADE sin modificaciones
- b) La consolidación Fase 1: en lugar de adriamicina se aplicó Daunorubicina
- c) consolidación fase 1y 2 al igual que en el mantenimiento se utilizó: 6-mercaptopurina en vez de 6-tioguanina
- d) En la intensificación los pacientes no se aleatorizaron
- e) los pacientes no recibieron irradiación craneal profiláctica