

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO “LA RAZA”**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOLÓGICAS Y SUPERVIVENCIA DE
NIÑOS CON LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO EN**

LA ESPECIALIDAD DE:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. KARINA ANASTACIA SOLIS LABASTIDA

ASESORES DE TESIS:

M. EN C. MARIA TERESA DUEÑAS GONZÁLEZ

DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ

**MÉXICO, D. F.
2007**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. JOSÉ LUIS MATAMOROS TAPIA
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
DE LA UMAE GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

DR. JORGE MENABRITO TREJO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE PEDIATRÍA DE LA UMAE GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

M. EN C. MARÍA TERESA DUEÑAS GONZÁLEZ
ASESOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
HEMATOLOGIA PEDIATRICA DE LA UMAE GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ
ASESOR DE TESIS Y PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE
HEMATOLOGIA PEDIATRICA DE LA UMAE GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" UMAE

AGRADECIMIENTOS

A todas aquellas personas que hicieron posible la realización de este trabajo, agradezco profundamente su cooperación y el tiempo dedicado.

Í N D I C E

RESUMEN	4
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	7
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	17
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	27
ANEXOS	28
TABLAS	35
GRÁFICAS	39
BIBLIOGRAFÍA	41

R E S U M E N

Título: Características clínicas, biológicas y supervivencia de niños con leucemia promielocítica.

Introducción: La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide poco frecuente pero con elevada mortalidad. Los avances en los estudios de biología molecular son fundamentales en el desarrollo de un tratamiento específico, basado en la activación de mecanismos de la diferenciación celular, lo que ha contribuido a disminuir la mortalidad temprana. La mayor parte de los resultados se han generado en población adulta anglosajona, siendo escasa en niños y en México, por lo que se plantea el presente estudio.

Objetivos: 1. Conocer las características clínicas, biológicas y supervivencia de niños con LPA de novo con los diferentes protocolos de tratamiento.

Material y Métodos: Se realizó un estudio de cohorte, retroprospectiva, de enero de 1999 a julio de 2007, incluyendo niños menores de 16 años de edad, con diagnóstico de LPA de novo, tratados con los protocolos de quimioterapia establecidos en el Servicio de acuerdo al período de diagnóstico. La recolección de los datos se realizó a través de la revisión del expediente clínico y la base de datos de la unidad.

Análisis estadístico: Se realizó estadística descriptiva para variables cualitativas y cuantitativas. Las variables cualitativas se analizaron con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher, las cuantitativas sin distribución normal, se utilizó la prueba U de Mann Whitney y Kruskal Wallis. El análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier, y la comparación entre grupos con la prueba Log-rank.

Resultados: Dentro de las características clínicas en nuestro estudio la mediana de edad al diagnóstico fue de 9.5 años, predominó el sexo masculino

(59%), la mediana de leucocitos de $6.4 \times 10^9/L$, 14 pacientes con leucocitosis al diagnóstico, la variante morfológica microgranular se presentó en el 18% de la población. La RC que alcanzó el total de la población con los distintos tratamientos fue de 72%. Al análisis por esquemas de tratamiento, el grupo que recibió ATRA alcanzó mayores porcentajes de RC (84%) y de Supervivencia Global (SG) con diferencia estadísticamente significativa ($p=.004$ y $p=.008$, respectivamente). La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLD) en el grupo Latinoamericano más ATRA es del 98%, con una mediana de seguimiento de 1313 días (1-2923). En comparación con el 55 y 45% de supervivencia con los esquemas Latinoamericano y AIDA, respectivamente.

Discusión: El predominio en nuestra población del género masculino y la edad de presentación temprana (mediana 9.5 años) también se observaron en los estudios realizados en Latinoamérica, a diferencia del predominio del género femenino y la mediana de edad de 11 años en las series europeas. El porcentaje de pacientes con leucocitosis al diagnóstico en los estudios latinoamericanos superan a nuestra población (36%), y a los reportes europeos. El porcentaje de RC (85%) en nuestra población es menor a resultados de estudios europeos (>90%), sin embargo es mayor a los latinoamericanos (Nicaragua 55%). La administración de ATRA ha disminuido el número de muertes tempranas. El número de recaídas (18%) es semejante a la de reportes europeos y difiere de los latinoamericanos. El grupo tratado con ATRA presentó menor número de muertes tempranas; con mayor probabilidad de SG en el grupo de tratamiento Latino más ATRA al compararlo con el AIDA modificado, por lo que es probable que el tipo de quimioterapia asociada al ATRA influya. Es posible que las condiciones socioeconómicas del país y del paciente hemato-oncológico influyan en los resultados de los tratamientos instaurados (4, 17, 30, 40, 41).

Conclusiones: 1. El porcentaje de pacientes masculinos y la mediana de edad (9.5 años) encontrados en nuestra población semejan a grupos latinoamericanos. 2. La cifra de leucocitos al diagnóstico fue similar a la

reportada por grupos europeos y diferente a los latinoamericanos en que se presentó con mayor frecuencia la leucocitosis. 3. Con la administración de ATRA en la IR se observó disminución en la mortalidad temprana. 4. El porcentaje de RC que encontramos es menor en comparación con países europeos y mayor que los latinoamericanos. 5. La supervivencia libre de enfermedad y la global son mayores con el uso del protocolo Latinoamericano más ATRA que con al AIDA modificado, acercándose a los resultados de grupos europeos .7. Para emitir conclusiones más precisas se requiere mayor tiempo de seguimiento de nuestros pacientes y aumentar el tamaño de la muestra.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), es un subtipo de Leucemia Mieloide, también denominada Leucemia Mieloide Aguda M3 (LMA-M3) de acuerdo con la clasificación Francesa-Americana-Británica (FAB), se caracteriza por la presencia de promielocitos en la medula ósea y sangre periférica. Existen dos formas morfológicas la clásica o típica hipergranular y la microgranular (M3v) (1-3). Se presenta entre 4 y 11.5% de todas las Leucemias Mieloides aunque algunos autores han reportado frecuencias entre 20 y 30% particularmente en población latina, (4-7), similar a la frecuencia de 24% en este centro hospitalario reportada por Jiménez y colaboradores (8).

Desde su primera descripción en 1957 por Hillestad y posteriormente en 1959 por Bernard, la Leucemia Promielocítica se distinguió por tener características clínicas, biológicas y citogenéticas particulares (9, 10). Se caracteriza por detención en la maduración en la etapa de promielocitos, proceso que se origina por la traslocación recíproca entre los cromosomas 15 y 17 hasta en un 95% (9); los genes involucrados son el gen PML (Promyelocyte Leukemia) del cromosoma 15 que es un factor de transcripción supresor del crecimiento, y el gen del receptor del ácido retinoico (RAR) alfa (α) del cromosoma 17 que es un factor de transcripción que regula la diferenciación mieloide a través de receptores del ácido retinoico. Cuando el gen PML se fusiona al gen RAR α , codifican una proteína quimérica, que inhibe el proceso de transcripción normal del gen PML/RAR α , por lo que el receptor del ácido retinoico es disfuncional y no responde a los niveles fisiológicos del ácido retinoico circulante, lo que da lugar a la supresión de la proliferación y de la regulación en la diferenciación celular (11).

La LPA se presenta en toda la etapa pediátrica, con una media de 7 años (9) y para la variante M3v de 8.3 años (12), no hay diferencias en cuanto al género (4, 13). El cuadro clínico se caracteriza por el síndrome hemorrágico grave que se observa hasta en el 80 a 90% de los pacientes; secundario a la tendencia a desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID), o hiperfibrinólisis,

debido a la presencia de factores procoagulantes o activadores de la fibrinólisis en los promielocitos. Las manifestaciones muco-cutáneas son las más comunes, entre otras se encuentran la hemoptisis, hematuria, hemorragia vaginal, melena, hematemesis, hemorragia pulmonar y hemorragia intracraneana que es la más grave y principal causa de muerte hasta en un 20% en estos pacientes, aunque con los cuidados de apoyo y el uso de ácido transretinoico (ATRA) esto ha disminuido. La organomegalia y/o adenomegalia e infiltración a SNC son muy raras (12.5%), sin embargo la infiltración extramedular es más común en la variedad microgranular (10, 12,14).

En general al diagnóstico los pacientes con LPA con morfología clásica cursan con pancitopenia. En el estudio del grupo italiano, Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP), reporta una media en la cifra de hemoglobina de 7.8 gr/dL (9); en cuatro grupos de estudio europeo: German-Austrian-Swiss, European APL, Gruppo Italiano per le Malattie Ematologiche dell' Adulto (GIMEMA) y Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA) de LPA, en niños reportaron cifras medias plaquetarias desde 17,000 a 22,000 x 10⁹/L; la cuenta de leucocitos oscila desde 3.95 a 6.5 x 10⁶/L (4), sin embargo en la variante microgranular (M3v) al diagnóstico es más frecuente la leucocitosis (>10 x 10⁹/L) entre 28% y 32% (4,9) e isoformas del PML/ RAR - α , bcr2 y bcr3, presentes en el 37.5 hasta 62.5% en series pediátricas europeas; los cuales le confieren mal pronóstico catalogados por algunos autores como "factores de muerte" por incrementar el riesgo de coagulopatía (4,15-17).

Al diagnóstico de la LPA clásica, la médula ósea contiene pocas células blásticas agranulares y algunas células parecidas a blastos con pocos gránulos. Sin embargo el diagnóstico es sugerido por la hipergranularidad (gránulos rojos, rosas o morados estrechamente empaquetados en el citoplasma) en los promielocitos, que comprenden del 30 al 90% de las células medulares. En casi todos los casos hay cuerpos de Auer (del 1 al 10%). Los promielocitos con haces de cuerpos de Auer se ha denominado "células de fagot", el núcleo generalmente es bilobulado, en forma de riñón. Los

promielocitos leucémicos se tiñen fuertemente con mieloperoxidasa y Sudán negro. La variante microgranular (M3v) se presenta aproximadamente en el 20% de los casos, las células pueden simular promonocitos con núcleos convolutos o lobulados, puede haber cuerpos de Auer, pero son menos evidentes. La mayoría contienen gránulos azurófilos tan pequeños que no se ven por microscopia óptica, pero la tinción de la peroxidasa suele ser fuertemente positiva. (14, 18). Las dificultades en el diagnóstico se incrementan cuando se observan promielocitos microgranulares caracterizados por células bilobuladas, multilobuladas o células con núcleo reniforme y citoplasma con escasa o nula granulación, que semejan blastos monocitoides y generalmente esta asociada con escasas células M3 típicas. (9, 12)

El inmunofenotipo de la LPA es altamente específico; los marcadores HLA-DR-, CD34-, CD11b-, CD15-, CD9+, CD33+ y CD13+, se expresan en ambos tipos morfológicos, aunque la M3v expresa frecuentemente el marcador CD2+, antígeno asociado a células T que le confiere mal pronóstico por la asociación con leucocitosis (9,12,16,19).

La identificación de distintos mecanismos moleculares permiten establecer el pronóstico de la enfermedad, estos factores son: la traslocación, isoformas, inmunofenotipo, entre otros. Los cuales han complementado a los factores pronósticos pretratamiento tales como la edad, cuenta leucocitaria y variante morfológica y en conjunto nos permiten desarrollar estrategias terapéuticas específicas de la enfermedad (20).

El tratamiento de la enfermedad ha ido cambiando de acuerdo al conocimiento de la fisiopatogenia. En los últimos 30 años se han obtenido grandes avances en el tratamiento de las Leucemia Mieloides con el uso de esquemas quimioterapéuticos más efectivos (Citarabina y antracíclicos) y estrategias de combinación, así como los avances en las medidas de apoyo que han permitido obtener mejores resultados reportados por diferentes grupos de estudio de Leucemias Mieloides alrededor del mundo (21-25).

El grupo Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) es uno de los principales, que han llevado a cabo 4 ensayos clínicos consecutivos a partir de 1978 hasta 1993, en los cuales se han incluido 1111 pacientes pediátricos. En cada estudio han modificado el esquema de tratamiento de acuerdo a sus resultados. En el estudio Acute Myeloblastic Leukaemia (AML)-BFM 83, establecieron un grupo de riesgo habitual, caracterizado por el predominio de formas maduras en la serie granulocítica originadas en la población de blastos, presencia de bastones de Auer en Leucemia Mieloide M1, eosinofilia en médula ósea de pacientes con M4 y subtipo de Leucemia Aguda M3. El grupo de alto riesgo se caracterizó por cuenta alta de leucocitos ($\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$), porcentaje de blastos ≥ 10 en médula ósea tomada al día 15 de tratamiento. En el último ensayo aleatorizado AML-BFM 93, obtuvieron mejores resultados al agregar dosis altas de Citarabina/Mitoxantrona, como intensificación temprana o tardía; sin diferencia entre ambos brazos. Arrojando los siguientes resultados: Supervivencia Global (SG) a 5 años 58%, Supervivencia Libre de Evento (SLE) a 5 años 51% y la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLD) 62%. Los anteriores resultados comparados con los estudios previos muestran diferencias significativas importantes, debido a que son los valores más altos registrados actualmente (21,26-29).

A partir de 1994, con la introducción del ATRA como herramienta terapéutica, al ser administrado a dosis farmacológicas es capaz de disociar al co-represor; y unir al co-activador (SRC-1) con actividad enzimática de acetilar a la histona; esto promueve la transcripción y/o diferenciación celular (30), lo que permite alcanzar remisiones del 80 al 90% al reducir la actividad procoagulante de los promielocitos, células endoteliales y la liberación de sustancias proteolíticas, disminuye el riesgo de sangrados que ponen en riesgo la vida del paciente (19,30,31). Sin embargo la remisión alcanzada es breve si se usa como monoterapia (31) con recaídas dentro del primer año de tratamiento (32).

La mayoría de los grupos separaron el manejo de la LPA del resto de las otras LMA, con la finalidad de administrar un tratamiento específico más quimioterapia, los resultados mostraron disminución en el número de muertes tempranas por hemorragia en la Inducción a la Remisión (IR), incremento en la

SG 87 ± 9 vs $45 \pm 11\%$, $P_{\text{logrank}} = 0.003$; SLE 76 ± 11 vs $43 \pm 11\%$ $P_{\text{logrank}} = 0.02$) (21,29) al igual que en varios grupos (20,33).

En el Instituto MD Anderson se realizó la comparación entre dos grupos de tratamiento el histórico (tratados con antracíclico y Ara C o Ara C y Amsacrina) y el Protocolo llamado "91-024" que consistía en la aplicación de ATRA e Idarrubicina. No se encontraron diferencias significativas en la remisión completa, pero en el análisis de regresión de Cox se encontró que el tratamiento con ATRA incrementa la SLE en comparación con el grupo histórico ($P = 0.002$). La asociación en el grupo de tratamiento llamado "91-024" en el grupo con cuentas bajas de leucocitos la SLE fue alta, obteniendo $P = 0.010$ y la misma asociación en el grupo histórico fue de $P = 0.37$ (30). O en el caso de la variante morfológica M3v y cuando expresan marcadores CD34 y CD2 en particular con este último se ha demostrado menores tasas de remisión completa, supervivencia libre de enfermedad y elevada mortalidad (12).

En el estudio realizado por el grupo japonés en 196 pacientes adultos (33); recibieron tratamiento de inducción a la remisión con ATRA a dosis de $45\text{mg}/\text{m}^2$ además de la quimioterapia, si la cuenta de leucocitos era menor de $3 \times 10^9/\text{L}$, y cuando tenían cuentas mayores recibían previamente al ATRA, Daunorrubicina $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ por 3 dosis y Citarabina $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ por 5 días, 110 pacientes presentaron cifra de leucocitos menores de $3 \times 10^9/\text{L}$, 35 pacientes con 3.0 a $9.9 \times 10^9/\text{L}$ y 51 más de $10 \times 10^9/\text{L}$, y alcanzaron remisión completa 99/110 (90%) 32/35 (91%) 42/51(82%) respectivamente, $P = 0.304$

En el estudio del grupo GIMEMA se incluyeron 20 pacientes con una edad media de 35.3 años tratados con el protocolo de Quimioterapia AIDA (ATRA desde el inicio e Idarrubicina los días 2, 4, 6 y 8) reportando remisión completa del 90 % y supervivencia global de 85% a 24 y 31 meses. La cuenta de leucocitos no influyó en los resultados (34).

En otro estudio del grupo GIMEMA reportan 134 pacientes mayores de 60 años tratados con el protocolo AIDA, la cuenta de leucocitos no influyó como factor pronóstico. Ellos encontraron que los principales factores adversos en el control de la enfermedad fue la edad mayor de 70 años y la cuenta de plaquetas menor de $40,000 \times 10^9/L$ con una supervivencia global a 3 años de 81% (IC 95%: 0.71-0.90) (35).

Sin embargo en el estudio de Burnett y cols. en el Reino Unido con 239 pacientes de 0 a 70 años los cuales fueron estratificados por grupos de edad y tratados con diferentes esquemas de quimioterapia, se encontró que la cuenta de leucocitos al diagnóstico y los que recibieron mayor tiempo de ATRA fueron los factores determinantes en los resultados; 70 % de los pacientes con cuentas de leucocitos menor de $10 \times 10^9/L$ tuvieron mayor porcentaje de remisión completa (85 vs 62%, $P=0.0001$); un riesgo reducido de recaída (22 vs 42% $P=0.002$) y supervivencia superior (69 vs 43%, $P<0.0001$). A diferencia de la edad que no influyó en los resultados (36-37).

Además de los factores pronósticos que ya se han identificado como la variante morfológica M3v, la edad, la cuenta de leucocitos y los marcadores inmunológicos, un factor pronóstico independiente es la caracterización de las células neoplásicas por análisis cromosómico t (15;17) o caracterización molecular PML/RAR α que predicen fuertemente la respuesta al tratamiento de inducción, riesgo de recaída y supervivencia por la respuesta adecuada al ATRA (19,20). Tallman y cols. en un estudio multicéntrico de 350 pacientes de 1 a 74 años (media 38 años), analizaron las características al diagnóstico como: raza, sexo, cuenta plaquetaria, leucocitos, hemoglobina, porcentaje de promielocitos en la médula ósea, porcentaje de pacientes con enfermedad extramedular al ingreso, presencia de sangrado y variante microgranular y su relación con la supervivencia libre de enfermedad. Encontraron que los factores que se asociaron con mejores resultados fueron; leucocitos $<2 \times 10^9/L$, sexo femenino, variante morfológica clásica, ausencia de sangrado y que fueron manejados con ATRA. La Supervivencia Global (SG) a 5 años fue mejor (69 vs 45%, $P=0.0001$) (38).

En el estudio de Ortega y Cols. De 66 pacientes menores de 18 años estratificados en bajo, intermedio y alto riesgo con base en la cuenta de leucocitos y plaquetas no encontraron diferencia significativa entre los 3 grupos si son tratados desde el inicio con ATRA y quimioterapia (protocolo APL93) y estos resultados los compararon con su grupo de pacientes adultos con el mismo protocolo y no se encontraron diferencias en el índice de RC, e índice de recaída a 5 años, SLE y SG. No obstante la Supervivencia fue mejor en niños después del ajuste de acuerdo a la cuenta leucocitaria $< 10 \times 10^9/L$ ($P=0.02$) e incidencia de la variante clásica vs microgranular ($P=0.04$) (4).

Como se observa hay varios factores que influyen en el pronóstico de los pacientes con LPA sin embargo la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes adultos o incluyen ambos grupos de edad y no se realiza el análisis por separado, por lo que en niños y en nuestro medio se desconoce la caracterización y comportamiento de dicha enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Promielocítica en edad pediátrica presenta diferencias en relación a la variedad adulta con mayor frecuencia de organomegalia y leucocitosis, las cuales influyen en una mejor supervivencia en comparación con los adultos. En cambio la variante morfológica microgranular, frecuente en niños, le confiere mal pronóstico. Estas conclusiones fueron emitidas en estudios de poblaciones constituidas en su mayoría por adultos, sin realizar un análisis estratificado, además de describir poblaciones diferentes a la nuestra.

En México no contamos con estudios que evalúen dicha patología y que proporcionen información de las características clínicas, biológicas y supervivencia en la población pediátrica, por lo que consideramos relevante estudiar este aspecto en nuestra población, pensando que nuestros resultados podrán servir de base para próximos estudios relacionados con tratamiento, diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

GENERAL

1. Conocer las características clínicas, biológicas y supervivencia de niños con LPA de novo con los diferentes protocolos de tratamiento en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” de la UMAE del CM “La Raza”.

ESPECÍFICOS

1. Conocer las características clínicas que presentan los niños con LAP al diagnóstico.
 - 1 Conocer la edad de los niños con LPA al diagnóstico.
 - 2 Conocer el género de los niños con LPA al diagnóstico
 - 3 Conocer los sitios de hemorragia de los niños con LAP al diagnóstico.

2. Conocer las características biológicas que presentan los niños con LPA al diagnóstico.
 - 1.2.1. Conocer la cuenta de leucocitos de los niños con LPA al diagnóstico.
 - 1.2.2. Conocer la presencia de coagulopatía de los niños con LPA al diagnóstico
 - 1.2.3. Identificar a los niños con LPA y PML/RAR α al diagnóstico.
 - 1.2.4. Identificar a los niños con LPA y la variante morfológica microgranular al diagnóstico.
 - 1.2.5. Conocer el inmunofenotipo al diagnóstico de los niños con LPA

- 1.3. Conocer el tipo de tratamiento quimioterapéutico que recibieron los niños con LPA

1.4. Conocer la supervivencia libre de enfermedad de los niños con LPA.

1.4.1. Conocer la supervivencia libre de enfermedad de los niños con LPA de acuerdo al protocolo de quimioterapia utilizado.

1.4.2. Conocer la supervivencia global de los niños con LPA.

1.4.3. Conocer la supervivencia global de los niños con LPA de acuerdo al protocolo de quimioterapia utilizado.

1.4.4. Identificar a los niños tratados de acuerdo al protocolo Latinoamericano.

1.4.5. Identificar a los niños tratados de acuerdo con el protocolo AIDA modificado.

1.4.6. Identificar a los niños tratados con protocolo diferentes a los anteriores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte, retroprospectiva, en el Servicio de Hematología Pediátrica Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza". En la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE). Centro Médico La Raza del IMSS. Se incluyó a todos los pacientes menores de 16 años de edad, femenino o masculino, con diagnóstico de LPA de novo, de la variante morfológica, diagnosticados y tratados de enero de 1999 a julio de 2007. Los datos se recolectaron mediante la revisión de los expedientes clínicos y se validaron con la base de datos llevada prospectivamente en el servicio. Que incluyeron nombre, edad, género, presencia y sitios de hemorragia, visceromegalias, número de leucocitos, plaquetas, cifra de hemoglobina, presencia de coagulopatía, variante morfológica, detección de la translocación y el gen híbrido e inmunofenotipo. Así como fecha de diagnóstico, inicio de tratamiento, protocolo de quimioterapia instaurado, criterios de respuesta, como RC, Falla, Recaída, en caso de muerte se señaló la etapa del tratamiento, la causa, y último seguimiento.

El diagnóstico se validó con la revisión de las laminillas por dos observadores. Los resultados de laboratorio tomados del expediente se cotejaron con los registros del laboratorio de Hematología especial, coagulación, genética y biología molecular, para el seguimiento completo de los pacientes: los datos principalmente de mortalidad se compararon con los archivos de ingresos y mortalidad de los servicios de Urgencias y Terapia como servicios de apoyo, o del Hospital de Especialidades que es donde son referidos los pacientes cuando cumplen su edad pediátrica, también se estableció comunicación directa con los familiares en caso necesario.

Para fines de estudio el riesgo de recaída se estratificó en tres grupos, de bajo riesgo con cuenta de leucocitos iguales o menores a $10 \times 10^9/L$, y plaquetas mayores a $40 \times 10^9/L$; de riesgo intermedio con leucocitos menor o igual a $10 \times$

$10^9/L$ y plaquetas menores o iguales a $40 \times 10^9/L$ y de alto riesgo con leucocitos mayores a $10 \times 10^9/L$.

CRITERIOS DE RESPUESTA

-Remisión hematológica completa

Estado libre de Leucemia morfológicamente, restauración de la hematopoyesis, con menos del 5% de promielocitos leucémicos, cuenta de neutrófilos mayor de $1 \times 10^9/L$, plaquetas $> 100 \times 10^9/L$. Los niveles de hemoglobina o hematocrito no sugieren remisión, sin embargo el paciente debe mantenerse sin transfusiones, coagulación normal (36).

-Supervivencia libre de enfermedad

Es el tiempo que transcurre de la remisión completa hasta la detección de recaída hematológica, genética o molecular.

-Recaída

Se define como la reaparición de la enfermedad, blastos leucemoides en sangre periférica o $\geq 5\%$ de blastos en la medula ósea, o enfermedad extramedular (19,36).

-Supervivencia global

Se define el tiempo que transcurre desde la fecha de diagnóstico hasta el último seguimiento (26,35).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa Excel para capturar los datos, se analizaron en el programa SPSS: se realizó estadística descriptiva para variables cualitativas y cuantitativas. Las variables cualitativas se analizaron con Chi-cuadrada o mediante prueba exacta de Fisher, las cuantitativas sin distribución normal, se utilizó la prueba U de Mann Whitney y Kruskal Wallis. El análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier, y la comparación entre grupos con la prueba de Long-rank.

R E S U L T A D O S

De enero de 1999 a Julio del 2007 se diagnosticaron 42 pacientes. Se excluyeron 3 casos por diagnóstico erróneo.

De los 39 pacientes 23 (59%) del sexo masculino, 16 (41%) femeninos. La mediana de edad 9.5 años (mínimo 2, máximo 15). De las manifestaciones clínicas predominó la hemorragia (97.4%), principalmente de piel y mucosas (87%) y solamente 4 presentaron al diagnóstico hemorragia a nivel de Sistema Nervioso Central, SNC (10%).

La presencia de visceromegalias se registro en el 26%, siendo la hepatomegalia la mas común 13% y con menor frecuencia (2.5%) una organomegalia por paciente: esplenomegalia, adenomegalias o ensanchamiento mediastinal; la principal combinación fue hepato y esplenomegalia en el 5%.

La mediana de leucocitos fue de $6.4 \times 10^9/L$ (mínimo 0.9 máximo $325.4 \times 10^9/L$). 14 pacientes (40%) con cifra de leucocitos mayor a $10 \times 10^9/L$. La mediana de plaquetas $25 \times 10^9/L$. (mínimo 0.8 máximo $129 \times 10^9/L$) 44% con plaquetas menor de $20 \times 10^9/L$. Al diagnóstico, se encontró alteración en las pruebas de hemostasia en 74%.

De las variantes morfológicas: la clásica correspondió a 82%, microgranular 18% y en 6 pacientes no fue posible corroborarla.

La determinación del PML-RAR α solo fue posible realizarlo en 18 pacientes (46%), positivo en 13 (72%) y negativo en 5. Solo se cuenta con el reporte de cariotipo de 7 pacientes (18%), 5 con la traslocación 15:17, 1 de los 5 además

se reporta hiperdiploidía y dos sin alteraciones numéricas ni estructurales (Tabla 1).

El inmunofenotipo se realizó en 14 (36%) con los siguientes marcadores: CD34, HLA-DR, CD13, CD33, CD2, anti-MPO, CD11b y CD15, el CD2 que se considera de mal pronóstico, en nuestra población no se encontró positivo en ningún paciente.

De un total de 39 pacientes, alcanzaron RC 28 (72%), 2(5%) con falla a la IR, 9(23%) murieron antes de ser evaluados, 3 de los 9 murieron antes de iniciar tratamiento.

De las muertes tempranas, 5 murieron por hemorragia intracraneana, 1 hemorragia pulmonar, 1 Síndrome de ATRA y 2 por sepsis.

De los pacientes que fallaron para integrar remisión uno falleció por hemorragia intracraneana tempranamente. El otro alcanzó remisión completa con un segundo tratamiento, recibió trasplante autólogo y permanece vivo.

De los 28 pacientes que lograron RC, 6 (21%) presentaron recaída: 5 de los 6 la recaída fue temprana y 1 tardía; todos murieron, 1 por sepsis en mielosupresión, el resto con actividad leucémica y hemorragia.

Permanecen en remisión completa continua 22 (79%) pacientes.

ESTRATIFICACION POR GRUPOS DE TRATAMIENTO

El grupo A 8 pacientes (22%) Protocolo de quimioterapia Latinoamericano, grupo B 10 pacientes (28%) Latinoamericano más ATRA, grupo C 15 pacientes (42%) AIDA modificado (tabla número 2).

Para evaluar el impacto de la administración de ATRA se dividieron en dos grupos: grupo A 26 pacientes (72%) con ATRA, grupo B 10 (28%) sin ATRA (tabla número 3).

De la primera estratificación de 3 grupos, en las características clínicas y de laboratorio no se observó ninguna diferencia. De los criterios de respuesta la

única que mostró diferencia $p=.033$ fue muerte temprana a favor de AIDA modificado.

Cuando se subdividen en 2 grupos con ATRA y sin ATRA tampoco se encontró diferencia en las características clínicas y biológicas. De los criterios de respuesta encontramos diferencias con significancia estadística en la RC ($P=.004$), y supervivencia global ($P=.008$), a favor del grupo que recibió ATRA.

El riesgo estimado de recaída del grupo con ATRA y sin ATRA no hay diferencia significativa, pero para muerte temprana sin ATRA es de 4.6 veces más riesgo de morir tempranamente que el grupo que recibe ATRA. Con un intervalo de confianza 95% de 1.28 a 16.642, lo que manifiesta poca precisión, que puede corresponder al tamaño de muestra (tabla número 4).

Supervivencia libre de enfermedad

En el grupo de tratamiento Latinoamericano la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad es de 55% o de recaída de 45%, con una mediana de seguimiento de 137 días (25-1367). En el grupo Latinoamericano más ATRA la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad es del 98%, con una mediana de seguimiento de 1313 días (1-2923). En el grupo de Tratamiento con AIDA modificado la probabilidad de supervivencia de 45% con una mediana de seguimiento de 212 días (90-1228). Gráficamente se observa la supervivencia libre de enfermedad a favor del Protocolo Latinoamericano más ATRA, sin embargo cuando se realiza la comparación por grupos con la prueba de Log rank y Breslow, no hay diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos de tratamiento ($p=.16$). Muy probablemente por el gran número de pacientes censurados en cada grupo, principalmente en el grupo de AIDA modificado. (Figura número 1)

Como se observa en la figura número 2, la probabilidad de supervivencia fue mayor en el grupo con ATRA que en el grupo sin ATRA con 75% y 55% respectivamente, aunque sin significancia estadística; con una mediana de seguimiento de 682 días (1-2923) para el grupo con ATRA y mediana de seguimiento de 137 días (25-1367) en el grupo sin ATRA.

Supervivencia global

La probabilidad de supervivencia a largo plazo es de 25% para el grupo tratado de acuerdo con el protocolo Latinoamericano, 30% para el grupo con AIDA modificado y 80% para el grupo con protocolo Latinoamericano más ATRA pero sin diferencia estadísticamente significativa (Figura número 3).

En el análisis estratificado de acuerdo al tratamiento con ATRA y sin ATRA, la probabilidad de supervivencia a largo plazo es de 58% y 20% respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa ($P=0.0025$) (Figura número 4).

DISCUSIÓN

Las características clínicas y biológicas de nuestra población fueron en general similares a las series reportadas previamente en la literatura, con diferencia de las series europeas en que predomina el género femenino, en cambio similar a la serie latina en que predomina en el género masculino. Lo mismo sucede en relación con la edad, en que la mediana que presentaron nuestros pacientes fue similar a la de los grupos latinoamericanos (9 años) y diferente a lo reportado por los Grupos Alemán-Austriaco-Suizo, LPA Europeo, GIMEMA y PETHEMA, que reportan el mayor pico en la adolescencia, o dos picos, uno en escolares y otro en adolescentes (4, 17, 30, 40, 41).

En cuanto a la cifra de leucocitos al diagnóstico, en nuestra serie se corrobora que en niños hay mayor cantidad de pacientes con leucocitosis, lo que se asocia a mal pronóstico, a diferencia de los pacientes adultos como lo han reportado varios investigadores (17). Es importante mencionar que los grupos latinoamericanos presentaron mayor porcentaje de pacientes con leucocitosis que nuestra población, lo cual pudiera estar asociado con la pobre respuesta al tratamiento empleado (41).

En nuestro estudio 40 % de los pacientes presentaron una cuenta de plaquetas mayor de $10 \times 10^9/L$, similar a otras series (4, 17, 30, 40).

Con respecto a la variante morfológica microgranular en nuestro estudio fue de 18% similar a lo reportado en otras series, al igual que la leucocitosis la variante morfológica microgranular es más frecuente en niños que en adultos y de igual manera es de mal pronóstico (9). En cuanto al reporte citogenético y molecular no podemos concluir con respecto a otras series ya que son muy pocos nuestros pacientes que cuentan con este resultado.

El inmunofenotipo mostró los marcadores celulares característicos de la LAP, sin embargo los casos de variedad microgranular, no presentaron CD2+ como se esperaba por su asociación con mal pronóstico (9, 12).

Respuesta a tratamiento

Existen pocos estudios de LPA en niños que evalúen el tratamiento. En nuestro estudio el porcentaje de RC en el grupo completo fue de 72% al estratificarse, en el grupo con ATRA alcanza 85%, la más baja comparada con 4 series en niños, debido que seguimos teniendo elevada mortalidad temprana. Sin embargo nuestros resultados confirman que cuando se agrega ATRA se disminuye la muerte temprana. En reportes de grupos latinos el porcentaje de remisión completa alcanzado se observa desde 43% hasta 76% pero con número pequeño de muestra, siendo la mas cercana a la nuestra con 36 pacientes, la del grupo Nicaragüense, que presentó 55% de RC, comparado con el 72% de este estudio.

Nuestro porcentaje de recaídas (15%) es similar a lo reportado por grupos europeos pero menor que los latinoamericanos. En nuestro estudio la mayoría de recaídas se presentaron tempranamente sin predominio en algún grupo de edad y sin respuesta al tratamiento, a diferencia del grupo Europeo en el que se observo que la recaída predominó en menores de 3 años, por lo que consideramos necesario implementar tratamientos más efectivos como la combinación de ATRA y Trióxido de arsénico así como una valoración oportuna para trasplante, como se hace en otros países. En la estratificación por grupos de tratamiento, hay menor índice de recaída en el grupo de tratamiento Latinoamericano más ATRA sin embargo tendríamos que considerar el tamaño de muestra (4, 17, 30, 40, 41).

En cuanto a la supervivencia global al igual que la SLD se observó que el grupo de tratamiento que resulta más efectivo es el Latinoamericano más ATRA, lo que sugiere que al agregarse ATRA disminuye el número de muertes tempranas e incrementa la probabilidad de alcanzar la RC, además, probablemente la adición de quimioterapia más intensiva como tratamiento postremisión y de mantenimiento contribuyó para una supervivencia más larga.

El síndrome de ATRA solo se presentó en un paciente (3.8%) similar a lo reportado, aunque este caso fue mortal. Al igual que el Pseudotumor cerebri solo se presentó en un caso que recibió una dosis mayor de 25mg/m² (4, 41).

Nuestro estudio apoya la idea de que el nivel socioeconómico del país, juega un papel importante en los resultados al tratamiento en padecimientos oncológicos, siendo estos más pobres en países en vías de desarrollo, lo cual se puede sustentar al contrastar nuestro estudio con los de países similares al nuestro o con menor desarrollo en que el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad es menor, acercándose la supervivencia de nuestros pacientes a la de los de países desarrollados cuando el tratamiento utilizado se asemeja al utilizado por ellos, como es el de quimioterapia más ATRA.

Podemos concluir por nuestros resultados, aunque se deba aumentar el tamaño de la muestra, que para mejorar los resultados obtenidos, se debe mantener una actualización constante en el personal de salud encargado de la atención de los pacientes con leucemia, e implementar los tratamientos o mejorar los existentes, que de acuerdo a la literatura y nuestros resultados han demostrado ser mejores.

CONCLUSIONES

1. Las características clínicas y biológicas de nuestra población se asemejan a la población pediátrica con LAP latinoamericana con relación al género más frecuente en el masculino, edad de presentación con mediana de 9.5 años y ambas difieren en estos rubros a la europea.
2. La cifra de leucocitos al diagnóstico (mediana de $6.4 \times 10^9/L$) fue similar a la reportada por grupos europeos y diferente a los latinoamericanos en que se presentó con mayor frecuencia la leucocitosis.
3. Con la administración de ATRA en la IR se observó disminución en la mortalidad temprana.
4. El porcentaje de Remisión Completa en el grupo total es muy baja comparada con series europeas y mayor a las latinoamericanas.
5. La supervivencia libre de enfermedad y la global son mayores con el uso del protocolo Latinoamericano+ ATRA acercándose a los resultados de grupos europeos.
6. En nuestro estudio con el protocolo AIDA modificado se redujo el porcentaje de muerte temprana, sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad y global fue menor que la del grupo tratado con el protocolo latinoamericano más ATRA.
7. Para emitir conclusiones más precisas se requiere mayor tiempo de seguimiento de nuestros pacientes y aumentar el tamaño de la muestra.

ANEXOS

ANEXO 1

PROTOCOLO LATINOAMERICANO

PRE-INDUCCIÓN:

Si leucocitos mayores a $300 \times 10^9/L$. Se aplica preinducción:

-ARA C $30\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{día}$ IV

-6 MP $30\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{día}$ VO

Hasta que los leucocitos sean $< 30 \times 10^9/L$ ó durante 14 días.

INDUCCIÓN:

- ARA C $100\text{mg}/\text{m}^2$ IV continúa durante 48 horas días 1 y 2

- ARA C $100\text{mg}/\text{m}^2$ IV en 30 minutos. Días 3 al 8 (cada 12h, total 12 dosis)

- Idarrubicina $12\text{mg}/\text{m}^2$ día IV en 60 minutos. Días 3 a 5. (Total 3 dosis).

- VP 16 $150\text{mg}/\text{m}^2$ sc/día IV en 50 minutos. Días 6 a 8 (Total 3 dosis).

- Quimioterapia intratecal día 1; con ARAC y Dexametasona.

- 1Año: ARA C 20mg / Dexametasona 2mg

- 1 a 2 Años: ARA C 30mg / Dexametasona 4mg.

- 2 a 3 Años: ARA C 50mg / Dexametasona 4mg.

-> 3 Años: ARA C 70mg / Dexametasona 4mg.

-Día 15 de IR realizar AMO y LCR.

1. Si MO $> 10\%$ blastos se inicia consolidación.

2. Si MO $< 10\%$ blastos se inicia consolidación hasta el día 28.

CONSOLIDACIÓN:

Fase I:

- VCR $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ IV días 1, 8, 15, 22.

- Adriamicina 30mg/m² IV días; 1, 8, 15, 22.
- ARAC 75mg/m² SC días; 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13,17, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 27.
- PDN 40mg/m² VO del día 2 al 28.
- 6MP 60mg/m² VO del día 2 al 28.
- Quimioterapia intratecal días 1 y 15.

Día 28 AMO

- Si hipoplasia sin blastos esperar 7-14 días.
- Si hipoplasia con blastos >10% iniciar fase II.

FASE II:

- CFA 500mg/m² días 29 y 43.
- 6 MP 60mg/m² del 29 al 43.
- ARA C 75mg/m² IV o SC días; 31, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 41.
- Intratecal días 29 y 43.

INTENSIFICACIÓN:

1) TMO

2) QUIMIOTERAPIA

-Fracción de eyección, leucocitos >2000, NA > 1500, Plaquetas >10 x 10⁹/L, LCR y MO en RCC).

Inicia 2 a 4 semanas después de la consolidación.

2 Ramas:

Rama A:

- ARA C 3mg/m² IV en 3 horas, cada 12 horas días; 1, 2, 3.
 - VP 16 125mg/m² IV en 1 hora antes de ARAC días; 2, 3, 4, 5.
- El ciclo se repite a los 28 días en total 2 ciclos.

Rama B:

- ARA C 3gr/m²sc en 3 horas cada 12 horas días; 1, 2, 3 (6 dosis)

- Idarrubicina 10mg/m²/día IV en 30 minutos días; 4,5 (2 dosis)

El ciclo se repite a los 28 días en total 2 ciclos.

MANTENIMIENTO:

- 6MP 50mg/m²/día durante 3 semanas

- ARA C 80mg/m²/día durante 4 días cada 4 semanas

- Quimioterapia intratecal y AMO en el 1er año cada 2 meses. En el 2º años cada 3 meses.

ANEXO 2

PROTOCOLO LATINOAMERICANO MÁS ATRA

Protocolo latinoamericano como se mencionó anteriormente y sólo se agrego:

- ATRA 25mg/m² SC al día durante la Inducción a la Remisión.

ANEXO 3

PROTOCOLO AIDA MODIFICADO PARA LMA M3.

INDUCCIÓN:

- ATRA 25mg/m²sc dividido entre 2 hasta completar remisión durante 45 días, máximo 60.
- En mayores de 15 años 45mg/m² sc
- IDARRUBICINA 12mg/m²sc IV días; 2, 4, 6, 8 del ciclo.
- AMO el día 15 y 45.

Si RCC continua.

- IDARRUBICINA 5mg/m²sc x 5 días en el 1er mes.
- MITOXANTRONA 10mg/m²sc día x 5 días 2do mes.
- IDARRUBICINA 12mg/m²sc x un día 3er mes.

Se valora Remisión Completa incluyendo remisión molecular.

MANTENIMIENTO:

- 6 MP 90mg/m²sc VO continuo.
- MTX 15 mg/ m²sc semanal continuo.
- ATRA 45 mg/ m²sc por 15 días cada 3 meses.

Hasta completar 2 años de tratamiento.

TABLA No. 1 CARACTERISTICAS DE LA POBLACIÓN INFANTIL CON LPA CMN "LA RAZA"

	MEDIANA	INTERVALO	N	%
GLOBAL			39	
Edad, años	9.56	2 - 15		
< 3			5	13
4 a 10			14	36
> 10			20	51
GENERO			39	
Femenino			16	41
Masculino			23	59
HEMORRAGIA			38	
Piel y Mucosas			34	89
SNC			4	11
LEUCOCITOS x 10⁹/L	6,4	0.9-325.4	35	
< 5 x 10⁹/L			15	43
5 - 10 x 10⁹/L			6	17
> 10 x 10⁹/L			14	40
HEMOGLOBINA	7.05	3.1-14.0	34	
< 8 gr/dL			19	56
8 - 10 gr/dL			10	30
> 10 gr/dL			5	14
PLAQUETAS x 10⁹ /L	25	1.8-129	34	
< 20 x 10⁹/L			15	44
20 - 40 x10⁹/L			10	29
> 40 x 10⁹/L			9	27
SUBTIPO DE LA FAB			33	
Clásica			27	82
Microgranular			6	18
CITOGENETICA			19	
t (15;17)			18	95
t (15;17) + otra			1	5
RIESGO DE RECAIDA			35	
Bajo			4	12
Intermedio			18	51

TABLA No. 2 DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS POR GRUPOS DE TRATAMIENTOS

	LATINOAMERICANO Grupo A		LATINO + ATRA Grupo B		AIDA Grupo C		p
	N	%	n	%	n	%	
GENERO MASCULINO	6	32	5	26	8	42	.500 ¹
EDAD	8	24	10	30	15	45	.396
HEMORRAGIA PRESENTE	8	25	10	31	14	44	.578 ¹
VISCEROMEGALIAS	1	12.5	1	12.5	6	75	.407 ¹
COAGULOPATIA PRESENTE	5	26	6	32	8	42	.302 ¹
VARIANTE MORFOLÓGICA CLASICA	8	30.7	7	27	11	42.3	.167 ¹
M3 VARIANTE	0	0	1	33	2	67	.167 ¹
CITOGÉNICA Y TRASLOCACIÓN	2	11.5	4	23.5	11	65	.178
REMISIÓN COMPLETA	6	23	8	31	12	46	.325 ¹
FALLA TERAPEUTICA	3	50	1	17	2	33	.265 ¹
MUERTE TEMPRANA	2	29	2	29	3	42	.033 ¹
RECAIDA	3	50	1	17	2	33	.265 ¹
ESTADO ACTUAL VIVO	2	12	8	44	8	44	.084 ¹
RIESGO DE RECAIDA ALTO	2	20	4	40	4	40	.974 ¹
				Median			
	N	Mediana	n	a	n	Mediana	p
LEUCOCITOS	5	7	10	5,05	15	4,7	.856 ²
HEMOGLOBINA	5	6.0	9	8.0	15	6.9	.322 ²

PLAQUETAS	5	25	10	28	14	22,1	.842 ²
------------------	---	----	----	----	----	------	-------------------

¹ U de Mann Whitney

² Kruskal Wallis

TABLA No. 3 DISTRIBUCION DE LAS CARACTERISTICAS POR GRUPOS DE TRATAMIENTO

	CON ATRA GRUPO A		SIN ATRA GRUPO B		P
	N (26)	%	N(13)	%	
Hemorragia presente	25	68	12	32	.474
Visceromegalias	7	70	3	30	.150
Morfología Clásica	18	67	9	33	.692
M3 variante	4	67	2	33	.692
Citogenética y Traslocación	16	89	2	11	.889
Remisión Completa	21	84	5	16	.004
Falla terapéutica	0	0	1	100	.656
Muerte temprana	5	45	6	55	.052
Recaída	4	57	3	43	.385
Estado actual vivo	16	89	2	11	.008
	N	mediana	N	median a	P
Leucocitos	26	5.35	9	7	.220
Sup. Libre de Evento	26	261	12	44.5	.001
Sup. Libre de Enfermedad	21	682	6	62.5	.182
Sup. Global	26	411	12	61.5	.024

Prueba exacta de Fisher
Kruskal Wallis

TABLA No. 4 RIESGO ESTIMADO

	Tratamiento	Valor	I C 95%	
			Bajo	Alto
Recaída	Sin ATRA	1.128	.783	1.626
	Con ATRA	.615	.163	2.330
Muerte Temprana	Sin ATRA	4.6	1.280	16.642
	Con ATRA	.277	.131	.584

Chi-cuadrada

TABLA No. 5 Comparación de 5 series de niños con Diagnóstico de LPA de novo tratados con Antracíclicos y ATRA

Características	Datos del Estudio					
Autor	Mann et al ²²	De Botton et al ⁷	Testi et al ²³	Ortega et al	Dueñas et. al.	Ribeiro et al.
Año	2001	2004	2005	2005	2007	2004
Grupo	Alemán-australiano-sueco	Europeo APL	GIMEMA	PETHEMA	CM "LA RAZA"	Nicaragua
No. de niños/pacientes registrados	22/NA	31/576	124/983	66/639	39	36
%	0	5%	13%	10%	0	0
Periodo de estudio	Desde 1994	Abr 93 / Oct 98	Ene 93 / Jun 00	Nov 96 / Jul 04	Desde 1999	1995/2000
Diagnostico genético %	86	90	100	100	48.7	-
Sexo masculino %	50	29	50	41	59	50
Edad media, años	7.2	15	11.6	12	9.56	9
≤ 3	13	16	NA	11	5	-
3 a 10	41	6.5	NA	30	14	-
11 – 17	45	77.5	NA	59	20	-
Mediana de leucocitos x 10 ⁹ /L	5.3	6.5	3.95	4.9	6.4	10
Leucocitos > 10 x 10 ⁹ /L, %	23	48	34.5	39	36	-
Plaquetas x 10 ⁹ /L, mediana	21.5	22	20	17	25	21
Variante microgranular, %	13	32	11	18	18.2	-

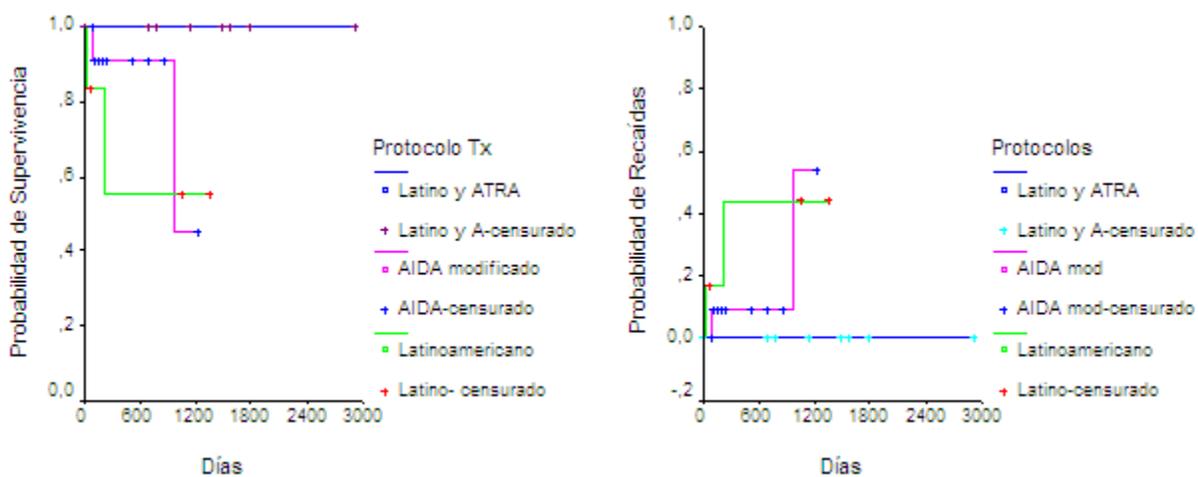
Citogenéticas %						
t(15;17)	NA	79	NA	74	72	-
t(15;17) + otros	NA	11	NA	26	5	-
Índice de RC %	95	97	96	92	72	55
Seguimiento mediana, meses	34	67	79	39		-
SLE 5 años, %	76	71	76	77	60 ¹	-
SG 5 años, %	87	90	89	87	60 ²	-
SLD 5 años, %	NA	NA	78	82	45 ³	-

¹ Mediana de seguimiento 990 días (124-1259)

² Mediana de seguimiento 1081 días (124-1259)

³ Mediana de seguimiento 212 (90-1228)

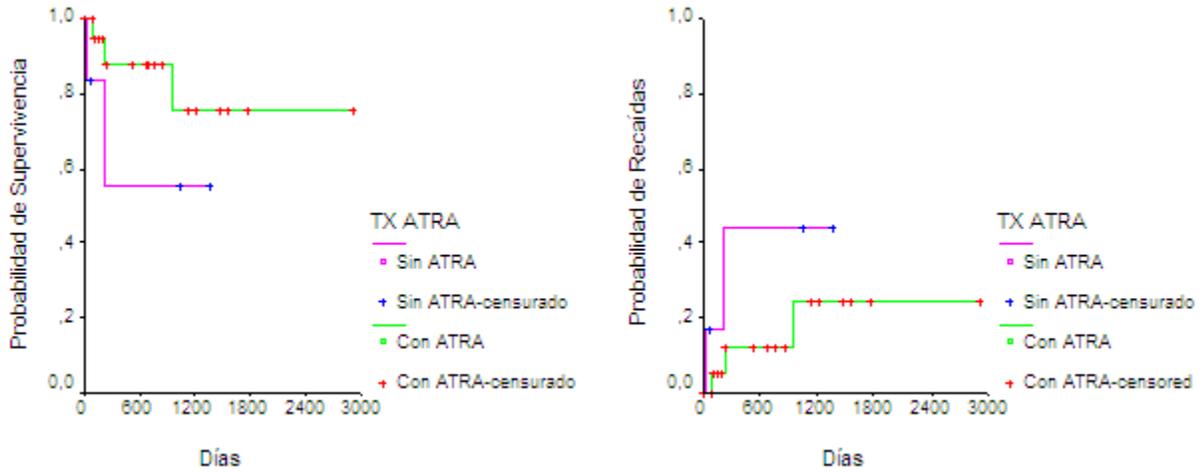
FIGURA 1 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN NIÑOS CON LPA CON 3 GRUPOS DE TRATAMIENTO



p=.16

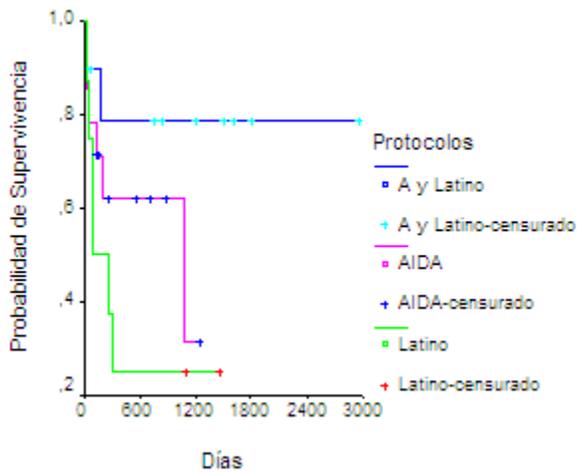
FIGURA No. 2

FIGURA 2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN NIÑOS CON LPA CON 2 GRUPOS DE TRATAMIENTO



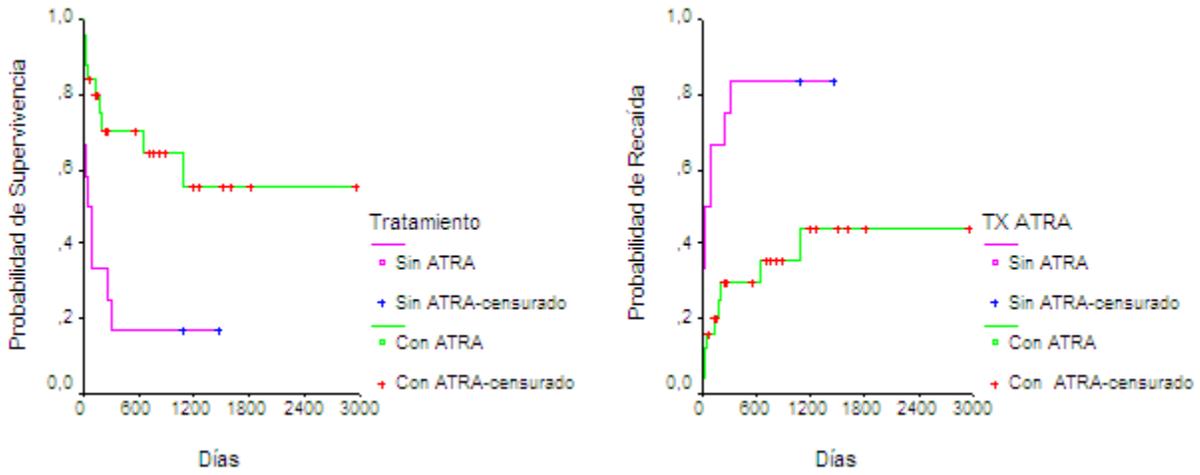
p=.1920

FIGURA 3 SUPERVIVENCIA GLOBAL EN NIÑOS CON LPA CON 3 GRUPOS DE TRATAMIENTO



p=.1005

FIGURA 4 SUPERVIVENCIA GLOBAL EN NIÑOS CON LPA CON 2 GRUPOS DE TRATAMIENTO



$p=.0025$

BIBLIOGRAFÍA

1. Bennett JM. Proposals for the classification of the acute leukemias. Br. J. haemathol. 1976 ; 33 : 51
2. Bennett JM, et. Al. A variant form of hypergranular promyelocytic leukemia (M3). Ann Intern Med. 1980 ; 92 : 280-8
3. Sanz, MA, et. al. Acute Leucemia Promyelocytic Leucemia. Cancer 61:7-13, 1988).
4. Ortega J, Madero, L, et. al. Treatment with All-Trans Retinoic Acid and Anthracycline Monochemotherapy for Children With Acute Promyelocytic Leukemia : A Multicenter Study by the PETHEMA Group. Journal of Clinical Oncology. 2005 ; 23 (30) : 7632-40
5. Luoreiro P, Azevedo A, et. al. Acute myeloid leukemia : presentation of the disease and response to treatment in northeast Brazil. Med Pediatr Oncol. 1992 ; 20 : 439a
6. De Salvo L, Weir-Medina J, et. al. Leucemia Promielocítica aguda en el occidente de Venezuela. Sangre, 1989 ; 34 : 329-31
7. Malta-Corea A, Pacheco C, et. al. A childhood acute promyelocytic leukemia in Nicaragua. Ann Oncol. 1993 ; 4 : 892-4
8. Jiménez E, Dueñas MT, et. al. Alta Frecuencia de Leucemia Aguda Promielocítica en Pacientes Pediátricos con Leucemia Mieloblastica Aguda del Hospital General CMN La Raza. XLIII Congreso Anual de la AMEH 2002.

9. Biondi A, Rovelli A, et. al. Acute Promyelocytic Leukemia in Children : Experience of the Italian Pediatric Hematology and Oncology Group (AIEOP). *Leukemia*. 1994, 8 : 1264-8
10. Avvisati, G, et al. Acute Promyelocytic Leukemia: Clinical and Morphologic Features and Prognostic Factors. *Seminars in Hematology*. 2001, 38:4-12.
11. Powell B. Acute Promyelocytic Leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2001 ; 13 : 8-13.
12. Rovelli A, Biondi A, et. al. Microgranular Variant of acute Promyelocytic Leukemia in Children. *Journal of Clinical Oncology*. 1992, 10 (9) : 1413-8
13. Avvisati, G, et al. Epidemiology of Acute Promyelocytic Leukemia in Italic. *Ann Oncol*. 1990, 2:405-8
14. Beutler, E. Williams Hematología. 6ª. ed., España. Marbán, 2005, pag. 1055
15. Guglielmi C, Martelli M, et. al Immunophenotype of adult and childhood acute promyelocytic leukaemia : correlation with morphology, type of PML gene breakpoint and clinical outcome. A cooperative Italian study on 196 cases sup. *British Journal of Haematology*. 1998, 102 : 1035-41
16. Kaito K, Katayama T, et. al. CD2+ acute promyelocytic leukemia is associated with leukocytosis, variant morphology and poorer prognosis. *Clin. Lab. Haem*. 2005, 25 : 307-11
17. Botton S, Coiteux V, et. al. Outcome of Childhood Acute Promyelocytic Leukemia With All-Trans-Retinoic Acid and Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2004, 22 : 1404-12

18. Carter M, et. Al. Childhood Acute Promyelocytic Leukemia : A Rare Variant of Nonlymphoid Leukemia with Distinctive Clinical and Biologic Features. *Leukemia*. 1989, 3(4) : 298-302
19. Vahdat L, Maslak P, et. al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia : impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy. PMN/RAR – alpha isoform and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood*. 1994 ; 84 : 3843-9
20. Schiller G. Clinical and biological features of favorable-risk acute myelogenous leukemia – is favorable-risk AML really favorable ? *Leukemia*. 2005, 19 : 326-8
21. Creutzig U, et al. Treatment strategies and long-term results in pediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*, 2005, 19:2030-42,
22. Liang D-C, et al. Improved treatment results of childhood acute myeloid leukemia in Taiwan. *Leukemia* 2006, 20:136-41.
23. Ribeiro RC, et al. Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children´s Research Hospital, from 1980 to 2000. *Leukemia* 2005, 19:2125-9.
24. Ravindranath Y, et al. Pediatric Oncology Group (POG) Studies of Acute Myeloid Leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* 2005, 19:2101-16.
25. Slats AM, et al. Causes of death - other than progressive leukemia - in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML) : the

- Dutch Childhood Oncology Group Experience. *Leukemia*. 2005, 19:537-44.
26. Creutzig U, et al. Improved Treatment Results in Childhood Acute Myelogenous Leukemia : A Report of the German Cooperative Study AML-BFM-78. *Blood*. 1985,65:298-304
27. Creutzig U, et al. Identification of Two Risk Groups in Childhood Acute Myelogenous Leukemia After Therapy Intensification in Study AML-BFM-83 As Compare With Study AML-BFM-78. *Blood*. 1990,75:1932-40.
28. Creutzig U, et al. Does Cranial Irradiation Reduce the Risk for Bone Marrow Relapse in Acute Myelogenous Leukemia? Unexpected Results of the Childhood Myelogenous Leukemia Study BFM-87. *Journal of Clinical Oncology*. 1993,11:279-86
29. Creutzig U, et al. Idarubicine improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML : results of study AML-BFM-93. *Leukemia* 2001,15:348-54.
30. Mann G, Reinhardt D, et. al. Treatment with all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia reduces early deaths in children. *Ann Hematol*. 2001, 80 : 417-22
31. Tallman M, Andersen J, et. al. All-Trans Retinoic Acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1997 ; 337 : 1021-8
32. Avisati G, Concetta M, Lo.Coco F, et. al. Induction therapy with idarubicin alone significantly influences event-free survival duration in patients with newly diagnosed hypergranular acute promyelocytic

- leukemia : final results of the GIMEMA randomized study LPA0389 with 7 years of minimal follow-up. *Blood*. 2002, 100 : 3141-6
33. Camacho L, Soignet S, et. al. Leukocytosis and the Retinoic Acid Syndrome in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia Treated With Arsenic Trioxide. *Journal of Clinical Oncology*. 2000 ; 18 : 2620-5
34. Asou N, Adachi J, et. al. Analysis of Prognostic factors in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia Treated With All-trans Retinoic Acid and Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1998, 16 : 78-85
35. Avvisati G, Lo Coco F, Diverio D, et. al. AIDA (All-Trans Retinoic Acid + Idarubicin) in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia : A Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Pilot Study. *Blood*. 1996, 88 : 1390-8
36. Mandelli F, Latagliata R, et. al. Treatment of elderly patients (≥ 60 years) with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of the Italian multicenter group GIMEMA with ATRA and idarubicin (AIDA) protocols. *Leukemia*. 2003, 17 : 1085-90
37. Burnett A, Grimwade D, Solomon E, Wheatley K, Goldstone A: Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with All-Trans Retinoic Acid: Result of the randomized MRC trial. *Blood* 93:4131, 1999.
38. Tallman M, Andersen J, et. al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia : long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood*. 2002, 100 : 4298-302

39. Cheson B, Bennett M, et al. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2003, 21 : 4642-9

40. Testi Am, et al. GIMEMA-AIEOP AIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood*. 2005, 106 :447-53.

41. Ribeiro R, Rego E. Management of APL in Developing Countries : Epidemiology, Challenges and Opportunities for International Colaboration. *American Society of Hematology*. 2006, 162-8.