



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ**

**“Experiencia del Hospital Infantil de México
Federico Gómez en el tratamiento de pacientes
pediátricos con el diagnóstico de Leucemia
Mieloide Aguda con el protocolo NOPHO
modificado”**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dr. Marco Antonio Murillo Maldonado

DIRECTOR DE TESIS:

Dra Elisa Dorantes Acosta

Adscrito del departamento de oncología pediátrica del
Hospital Infantil de México Federico Gómez



MÉXICO, D. F. FEBRERO 2013





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.



División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina
Especialización en Oncología Pediátrica
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



TESIS DE POSTGRADO
Para obtener el título de Oncología Pediátrica

“Experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el tratamiento de pacientes pediátricos con el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda con el protocolo NOPHO modificado”.

Presenta:
Dr. Marco Antonio Murillo Maldonado

Asesor de tesis:
Dra. Elisa Dorantes Acosta.
(Adscrito del departamento de oncología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez).

México D.F. Febrero 2013

Universidad Nacional Autónoma de México
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina
Especialización en Oncología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

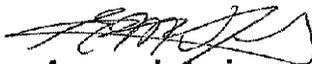
TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título de Oncólogo Pediátrica

*"Experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el
tratamiento de pacientes pediátricos con el diagnóstico de Leucemia
Mieloide Aguda con el protocolo NOPHO modificado".*

Presenta:

Dr. Marco Antonio Murillo Maldonado



Asesor de tesis:

Dra. Elisa Dorantes Acosta.

(Adscrito del departamento de oncología pediátrica del Hospital
Infantil de México Federico Gómez).

México D.F. Febrero 2013

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico Hospital
Infantil de México

Dra. Elisa Dorantes Acosta
Adscrita del departamento de Oncología Pediátrica

**A mi esposa por su amor y apoyo
incondicional que me demuestra todos los días.
A mis padres que siempre han creído en mi y mis sueños e
ideales
A la Dra. Dorantes muchas gracias por el
cariño, paciencia y apoyo para llevar a cabo esta tesis**

INDICE

	Páginas
1.- Título del proyecto.....	7
2.- Introducción.....	7
3.- Planteamiento del problema.....	25
4.- Justificación.....	25
5.- Objetivos.....	25
7.- Material y métodos.....	26
8.- Resultados.....	36
9.- Conclusiones.....	42
10.- Referencias bibliográficas.....	45

TÍTULO DEL PROYECTO:

“Experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el tratamiento de pacientes pediátricos con el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda con el protocolo NOPHO modificado”.

INTRODUCCIÓN:

El cáncer es un problema de salud pública mundial ya que constituye la segunda causa de mortalidad infantil en niños mayores de 4 años. Las leucemias agudas representan el tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica, y de ellas las leucemias mieloides agudas (LMA) son responsables de generar tasas de mortalidad elevadas comparadas con otros tipos de cáncer pediátrico. El término leucemia mieloide aguda abarca un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas malignas originadas a partir de precursores mieloides, eritroide, megacariocítico y monocítico. Estas leucemias se deben a transformación clonal de precursores hematopoyéticos, a través de la adquisición de alteraciones cromosómicas y múltiples mutaciones genéticas [1,4].

La LMA comprende solo el 15 al 20% del total de leucemias agudas de pacientes pediátricos, pero es responsable de un 30% de las muertes por leucemia aguda. La incidencia de LMA pediátrica se estima entre cinco y siete casos por millón por personas por año, con una incidencia máxima de 11 casos por millón a los 2 años de edad; en Estados Unidos aproximadamente 6500 niños y adolescentes desarrollan leucemia aguda cada año [1,2,16].

Los subtipos de la LMA de la clasificación francesa-americana-británica (FAB) están presentados por igual en todos los grupos étnicos y raciales con la excepción de la leucemia promielocítica aguda que tiene una incidencia más alta entre los niños de origen latino e hispano.

La incidencia global de la LMA había permanecido estable entre los años 1977 a 1995; sin embargo se produjo un aumento importante en la incidencia de la misma como resultado a la exposición previa a quimioterapia y radiación, un ejemplo comprende niños y adultos que fueron expuestos a radiación de las bombas atómicas en Japón con riesgo hasta 20 veces mayor de tener LMA y leucemia mielocítica crónica en un período de latencia de 2 a 15 años.

Este riesgo sigue siendo especialmente alto entre los individuos expuestos a fármacos alquilantes y a inhibidores de la topoisomerasa II, entre ellos las epipodofilotoxinas; así también como a benceno y tolueno, sustancias que se utilizan en la industria del calzado; y los pesticidas. Estas leucemias secundarias inicialmente se pueden presentar como síndromes mielodisplásicos y su pico de incidencia ocurre dentro de los cuatro a cinco años después de la terapéutica inicial, con una disminución de riesgo después de 10 a 12 años; en este tipo de leucemias comúnmente se detectan alteración en los cromosomas 5,7 y 8; específicamente las leucemias inducidas por epipodofilotoxinas pertenecen a los subtipos M4 y M5 de la FAB con anormalidades características del cromosoma 11q23.[2,16]

La mayoría de los niños con diagnóstico de LMA *de novo* no tienen exposición medioambiental ni condiciones hereditarias predisponentes identificables, aunque un número de exposiciones medioambientales, anomalías hereditarias y procesos adquiridos se asocian con el desarrollo de la LMA. Un gran número de anomalías hereditarias predisponen al desarrollo de LMA en los niños; entre ellas se incluyen síndrome de Down (15 veces mayor riesgo de presentar LMA en comparación con la población en general y hasta 600 veces más frecuente la LMA M7), anemia de Fanconi, neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann), síndrome de Shwachman-Diamond, síndrome de Diamond-Blackfan, neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Noonan, disqueratosis congénita, trastorno plaquetario familiar con predisposición a la LMA, trombocitopenia megacariocítica congénita, ataxia telangiectasia, síndrome de Klinefelter, síndrome de Li-Fraumeni y síndrome de Bloom. Así también ha sido relacionada con varios procesos adquiridos entre los más comunes; anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, trombocitopenia amegacariocítica adquirida y hemoglobinuria paroxística nocturna.[2]

Hay alteraciones genéticas y síndromes asociados a LMA que se correlacionan con subtipos particulares de esta leucemia; la t(8;21) es la translocación más frecuente que ocurre de novo en LMA y se encuentra asociado a subtipo M2 de la FAB y a la pérdida de un cromosoma sexual (-X en mujeres, y -Y en varones). La t(15;17) se relaciona únicamente con LMA M3 en más del 90% de los casos. La t(1;22) se vincula con los subtipos M7 en lactantes (menores de 1 año de edad) y las translocaciones que afectan al cromosoma 11q23 se presentan en menores de 1 año de edad y se ha asociado al uso de epipodofilotoxinas.

La inv(16) o del(16) están ligadas a LMA M4; estos pacientes tienen un pronóstico favorable, pero una mayor frecuencia de recurrencia en el SNC en comparación con individuos con otros tipos de LMA, con excepción de la M5.

Las deleciones de los cromosomas 5 o 7 y la trisomía 8 no están asociados a subtipos específicos de la FAB; por lo regular se presentan en enfermos de mayor edad y con síndrome mielodisplásicos previos, leucemias secundarias y sospecha de exposición a carcinógenos ambientales.[2,3,16]

Clasificación FAB:

El primer sistema de clasificación morfológica e histoquímica de la LAM, fue el desarrollado por el Grupo Cooperativo Francés, Americano y Británico (FAB). Este sistema clasifica la LAM en los siguientes subtipos principales, basados esencialmente en la morfología y detección inmunohistoquímica de los marcadores de linaje:

Tipo	Nombre	Morfología	Histoquímica
M0	Indiferenciada	Blastos grandes, agranulares, indiferenciados. >90% blastos	MP- SN B – ^b
M1	Mieloblástica aguda sin maduración	Indiferenciada, >90% blastos, < 10% promielocitos/monocitos	MP+, SN+, PAS -
M2	Mieloblástica aguda con maduración	> 30% y < 89% blastos; >10% promielocitos, mielocitos ; < 20% monocitos	MP+, SN+, PAS-
M3	Aguda promielocítica hipergranular	>20% de promielocitos anormales hipergranulares, Cuerpos de Auer presentes	MP+, SN+, PAS-
M3v	Aguda promielocítica variante microgranular	Fina granularidad del citoplasma en los promielocitos, núcleos bilobulados.	MP+, SN+, PAS-
M4	Aguda mielomonocítica	>30% blastos en serie no eritroide, >20% pero <80% monocitos. Monocitos en sangre periférica >5x10 ⁹ /L; lisozima >3v lo normal.	MP+, NASDA +
M4Eo	Aguda mielomonocítica con eosinofilia	>5% eosinófilos anormales con gránulos basófilos.	MP+,NASDA+ eosinófilos, PAS+
M5a	Monocítica aguda	>80% células monocíticas son monoblastos, resto son promonocitos/monocitos	MP+, NASDA+
M5b	Monocítica aguda con diferenciación	<80% células monocíticas son monoblastos, el resto son promonocitos/ monocitos.	MP+,NASDA+
M6	Eritroleucemia	>30% de la serie no eritroide son blastos; >50% de la médula ósea son eritroblastos	PAS+, sideroblastos con tinción de Fe ²⁺
M7	Megacarioblástica Aguda	>30% de la serie no eritroide son megacarioblastos; mielofibrosis frecuente	MP-, SN-, NASDA plaquetaria +, MP+ por ME.

Ahora bien, por otro lado, el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorpora información clínica, morfológica (información sobre la clasificación FAB) inmunofenotípica, citogenética y molecular, lo cual hace difícil que se pueda integrar en todo el país.

Clasificación de LMA de acuerdo a la OMS:

1.- LMA con anomalías genéticas recurrentes:

a) LMA con t(8;21)(q22;q22); (LMA1[CBFA]/ETO.

b) LMA con eosinofilos de médulas anormales.

- inv(16)(p13q22).

- t(16;16)(p13;q22) (CBFB/MYH11).

c) Leucemia promielocítica aguda (LMA con t(15;17)(q22;q12) (PML/RARA) y variantes (incluido como M3 en la clasificación FAB).

d) LMA con anomalías 11q23 (MLL).

2.- LMA con displasia de múltilinjaje (de novo o seguimiento de un síndrome mielodisplásico, la mayoría de los casos de anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos en la transformación cae en la categoría más abajo).

LMA, relacionada con la terapia:

a) LMA relacionada con un fármaco alquilante.

b) LMA relacionada al inhibidor de la topoisomerasa II.

3.- Leucemia aguda de linaje ambiguo:

Leucemia aguda no diferenciada (los blastos leucémicos muestran señales mínimas o ninguna de las señales de expresiones morfológicas o de proteínas de maduración).

4.- Leucemia aguda bilineal (más de un linaje celular que muestra transformación leucémica).

5.- Leucemia aguda bifenotípica (una población única de blastos leucémicos tiene expresión simultánea de marcadores de expresión proteínica de linajes celulares hematopoyéticos diferentes).

6.- LMA no categorizada de otra manera (incluyendo la morfología FAB basada en M0 a M2, y categorías de M4 a M7):

- ✓ LMA mínimamente diferenciada (FAB M0).
- ✓ LMA sin maduración (FAB M1).
- ✓ LMA con maduración (FAB M2).
- ✓ AML (FAB M4).
- ✓ Leucemia monoblástica aguda y monocítica (FAB M5a y M5b respectivamente).
- ✓ Leucemia eritroide aguda (FAB M6).
- ✓ Eritroleucemia (FAB M6a).
- ✓ Leucemia eritroide pura (FAB M6b).
- ✓ Leucemia megacarioblástica aguda (FAB M7).
- ✓ Leucemia basofílica aguda.
- ✓ Panmielosis aguda con mielofibrosis.
- ✓ Sarcoma mielóide (granulocítico) sarcoma.

Evaluación Histoquímica:

Las tinciones empleadas más frecuentemente son la mieloperoxidasa, PAS, Sudán negro y esterasa.

Patrones de tinción histoquímica ¹⁰	M0	M1-M3	M4	M5	M6	M7	LAL
<i>(a) Estas reacciones están inhibidas por el fluoruro</i>							
Mieloperoxidasa	-	+	+	-	-	-	-
Esterasas no específicas							
Cloroacetato	-	+	+	±	-	-	-
Acetato de alfa-naftol	-	-	+(a)	+(a)	-	±(a)	-
Negro de Sudán	-	+	+	-	-	-	-
PAS	-	-	±	±	+	-	+

Evaluación del fenotipo por citometría de flujo:

El uso de anticuerpos monoclonales para determinar los antígenos de superficie de las células de LAM ayuda a reforzar el diagnóstico morfológico. Al realizarse el diagnóstico inicial de la leucemia, deben emplearse varios anticuerpos monoclonales específicos según el linaje que detectan los antígenos en las células de LAM, junto a una batería de marcadores específicos del linaje de los linfocitos T y B, que ayude a distinguir la LAM de la LAL y de las leucemias de linaje bifenotípico. La expresión de proteínas, llamadas *cluster determinants* y consideradas como relativamente específicas al linaje para LAM comprenden CD33, CD13, CD14, CD41 (o glicoproteína plaquetaria IIB/IIIA), CD15, CD11B, CD36 y glicoforina A.[10,16] Los antígenos linfocíticos B relacionados al linaje CD10, CD19, CD20, CD22 y CD24 están presentes en 10% a 20% de los casos de LAM, pero suelen faltar la inmunoglobulina monoclonal de superficie y las cadenas pesadas de inmunoglobulina citoplasmática. De manera similar, los antígenos linfocíticos T específicos de linaje CD2, CD3, CD5 y CD7 están presentes en 20% a 40% de los casos de LAM. La expresión aberrante de los antígenos linfoides relacionados a las células de LAM es relativamente frecuente pero carece de significado para el pronóstico.

El inmunofenotipo es también útil para distinguir algunos subtipos FAB de la LAM. La determinación de la ausencia del HLA-DR contribuye a identificar la APL. En general, el HLA-DR se expresa en 75% a 80% de las LAM pero rara vez lo hace en la APL. Además, se ha observado que los casos de APL en los cuales está presente el PML/RAR- α expresan CD34/CD15 y revelan un patrón heterogéneo de expresión de CD13. La prueba para la presencia de glicoproteína Ib, glicoproteína IIb/IIIa o expresión del antígeno del factor VIII es útil para el diagnóstico de la M7 (leucemia megacariocítica). La expresión de glicoforina contribuye al diagnóstico de la M6 (eritroleucemia). [3]

Perfiles antigénicos de los subgrupos de LAM

Subtipo FAB	CD34	DR	CD13	CD14	CD15	CD33	CD36	CD41a	CD65	CD117	GPA
M0	++	++	++	0	+	++	0	0	+	++	0
M1	++	++	++	0	++	++	0	0	++	++	0
M2	++	+++	+++	0	++	+++	0	0	++	++	0
M3	±	±	+++	0	++	+++	0	0	++	+	0
M4	++	+++	++	++	++	+++	+	0 ^b	+++	++	0
M5	±	+++	++	++	++	+++	++	0 ^b	+++	+	0
M6	+	++	++	0	+	++	++	0	++	+	+++
M7	+	+	+	0	+	++	++	+++	±	+	±

Abreviaciones: FAB= French-American-British, DR, HLA-DR antígeno; GPA, glicoproteína A. Porcentaje de casos que expresan antígeno CD: 0, ninguno; ±, <10%; +, 10-49%; ++, 50-80%; +++, >80%. ^b Expresión no específica de CD41a por monoblastos que ocurre ocasionalmente.

Patogenia:

La LMA es el resultado de mutaciones genéticas distintas pero cooperantes, que confieren una ventaja de proliferación y supervivencia y alteran la diferenciación y la apoptosis. Este mecanismo de múltiples pasos para la patogenia de la LMA es apoyado por los modelos murinos, el análisis de la leucemia en gemelos y el análisis de pacientes con síndrome TPF/LMA. En la LMA se han identificado mutaciones en un número de genes que confieren ventaja de proliferación y/o supervivencia a las células, pero que no afectan a la diferenciación (mutaciones clase I), entre ellas mutaciones de los genes FLT3, ALM, PTPN11 y ras oncogénico, y fusiones de los genes BCR/ABL y TEL/PDGFR. De modo similar, las mutaciones de genes y las fusiones asociadas con traslocaciones que alteran la diferenciación y la apoptosis (mutaciones clase II) en la LMA incluyen fusiones LMA/ETO y PML/RAR α , reordenamientos MLL y mutaciones en CEBPA, CBF, diversos miembros de la familia HOX, CBP/P300 y coactivadores de TIF1. La LMA se produce cuando las células precursoras hematopoyéticas adquieren anomalías genéticas de clase I y de clase II. Aunque sólo se ha comunicado una anomalía citogenética o molecular en muchos casos de LMA, los nuevos instrumentos moleculares están identificando ahora múltiples mutaciones genéticas en tales casos.

Los datos acumulados sugieren que la célula madre leucémica aparece en diferentes fases de diferenciación, y presupone la presencia de patrones heterogéneos complejos de anomalías en las células precursoras mieloides. La célula troncal leucémica, llamada también célula autorrenovable iniciadora de leucemia, está localizada dentro de ambos compartimentos celulares CD34+ y CD34- y es rara (0,2-200 por 10⁶ células mononucleares). Un estudio reciente de la LMA pediátrica sugirió que los pacientes con anomalías FLT3 en células precursoras CD34+ CD38- menos maduras tenían menos probabilidad de sobrevivir que los pacientes con mutaciones FLT3 en células CD34+ CD38+ más maduras (el 11 frente al 100% a los 4 años; P=0,002). Aunque los tamaños de las muestras de este estudio fueron pequeños, el resultado demuestra la heterogeneidad de anomalías genéticas en varios compartimentos de células madre, y sugiere peor evolución cuando esas anomalías se albergan en células precursoras menos maduras. [2, 3,16]

Presentación clínica y diagnóstico:

La presentación de la LMA pediátrica refleja signos y síntomas causados por infiltración leucémica de la médula ósea y de sitios extra-medulares. La sustitución de las células hematopoyéticas de la médula ósea normal origina neutropenia, anemia y trombocitopenia. Los niños afectados se presentan comúnmente con signos y síntomas de pancitopenia, incluyendo fiebre, cansancio, palidez, hemorragias, dolores óseos e infecciones. La coagulación intravascular diseminada puede aparecer en la presentación de todos los subtipos de LMA, pero es mucho más frecuente en la LPA infantil. La infiltración de órganos extramedulares puede conducir a linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, tumores cloromatosos (mieloblastomas y sarcomas granulocíticos), enfermedad de la piel (cutis leucémico), la órbita y el espacio epidural, y en raros casos afectación testicular. El sistema nervioso central está afectado al establecer el diagnóstico en aproximadamente el 15% de los casos. Los pacientes con cifras altas de leucocitos pueden presentar síntomas o signos de leucostasis, que afectan con más frecuencia al pulmón y el encéfalo. El diagnóstico es sugerido por un recuento hematológico completo que muestra pancitopenia y células blásticas, y se confirma mediante examen de la médula ósea. El diagnóstico y la clasificación en subtipos de la LMA se basa en análisis morfológicos, citoquímicos, citogenéticos y de hibridación *in situ* fluorescente, inmunofenotipación con citometría de flujo y pruebas moleculares (p.ej., análisis de mutaciones FLT3). [2]

Tratamiento:

La experiencia del Hospital Infantil de México data de 1990, cuando se inició tratamiento con el esquema VAPA, posteriormente de 1996 hasta 2003 se utilizaron diferentes esquemas de quimioterapia ya que no se contaban con protocolos de tratamientos institucionales. Fue a partir del 2003 cuando se estableció que los pacientes con LMA en este Hospital deberían ser tratados con el Protocolo MRC-10 (modificado).

Este gran esfuerzo permitió que los pacientes pudieran iniciar su tratamiento dentro de protocolos establecidos, sin embargo en pacientes mexicanos no pudo ser reproducible en su totalidad este protocolo por la toxicidad, de hecho menos del 50% de los pacientes cumplieron el protocolo como fue establecido, lo cual hace difícil que el análisis de los pacientes sea comparativo, ya que los niños recibieron entre 1 y 6 ciclos dada la toxicidad.

A partir de julio del 2007 se decidió adoptar el protocolo NOPHO-AML 93 con la modificación en la inducción en la remisión, ya que en nuestro país no contamos con tioguanina y en su lugar usamos 6- mercaptopurina que pertenece a la misma familia de medicamentos. El resto del protocolo permanece sin cambio.

Bases del tratamiento:

La LMA representa un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas que se originan en la médula ósea a partir de los precursores mieloides, monocíticos, eritroides y megacariocíticos. Entre el 80% y el 90% de los niños con LMA pueden alcanzar remisión completa (RC) y cerca del 50% de ellos permanecen libres de enfermedad cinco años después de haber sido diagnosticados y son probablemente curados cuando son tratados con un régimen adecuado de quimioterapia [4,5,6,7,8]

La experiencia reportada por los grupos cooperativos internacionales en el tratamiento de LMA pediátrica -BFM, CCG, NOPHO, LAME, MRC- ha evidenciado como una estrategia eficaz la intensificación de la terapia ya sea de inducción o de post-remisión, con o sin trasplante de médula ósea.

Una de estas estrategias en particular es el uso de bloques de poliquimioterapia intensa, en donde los fármacos como citarabina, un antracíclico, y la epipodofilotoxina son utilizados en dosis acumuladas particularmente elevadas [9,10,11]

El tratamiento óptimo de la LMA requiere del control de la enfermedad ya sea en la medula ósea, o el cualquier otro sitio del organismo; de tal manera que además de la quimioterapia sistémica, el tratamiento del SNC constituye un componente integrado en muchos protocolos -aunque no en todos- ; este tratamiento es generalmente con quimioterapia intratecal y sin radioterapia craneal,[12] ya que no ha sido adecuadamente demostrada la verdadera eficacia de esta última modalidad en el mejoramiento de la sobrevida en LMA pediátrica.

De igual manera la terapia de mantenimiento no ha sido utilizada de manera rutinaria en muchos protocolos, hay estudios que sugieren que esta terapia puede omitirse si se da un tratamiento suficientemente intenso en el período inmediato posterior a la remisión. [13]

Probablemente solo con la excepción de algunos subgrupos, como en APL, el beneficio de la terapia de mantenimiento en AML no ha sido demostrado. [14]

Dos estudios aleatorizados con o sin terapia de mantenimiento -CCG 213 y LAME 91 demostraron la falta de beneficio de la terapia de mantenimiento, e incluso sugiriendo disminución de la supervivencia global con esta terapia, probablemente debido a que la exposición a bajas dosis de quimioterapia puede contribuir a desarrollar resistencia clínica y fallo en la terapia en pacientes que recaen. Por su parte el grupo BFM utiliza en su estrategia la radioterapia craneal y la terapia de mantenimiento, teniendo resultados comparables con los grupos que no utilizan estos dos componentes de la terapia [15]

El grupo NOPHO además del uso de bloques de quimioterapia intensa basada en elevadas dosis-acumuladas de citarabina, antracíclico y epipodilotoxina, ha desarrollado una estrategia basada en la estratificación de los pacientes en base a la respuesta al primer ciclo de terapia de inducción.

Las recaídas continúan siendo el evento más frecuente; 30%-40% de los pacientes recaen, siendo la mayoría de ellas en la médula ósea. Las recaídas suelen ocurrir dentro del primer año después del diagnóstico. Las recaídas en SNC de manera aislada o asociada con otra recaída son de 2% a 9 %, constituyendo el 6% a 18% del total de recaídas. Los pacientes con LMA refractaria al tratamiento o en recaída presentan un pobre pronóstico. [16]

Inducción a la remisión

El objetivo principal en el tratamiento de LMA es obtener una remisión prolongada. Para obtener mejores resultados en la terapia de inducción a la remisión deben combinarse medicamentos con una secuencia que induzca una rápida hipoplasia medular. La combinación de un medicamento ciclo-celular-específico, citarabina y uno no-ciclo-celular-específico, la daunorubicina continúa siendo la base de la terapia de inducción a la remisión. La mayoría de los regímenes de inducción a la remisión comprenden tres días de antraciclina más siete días de citarabina obteniéndose la remisión en cerca del 80% de los pacientes pediátricos.

Con el propósito de intensificar la terapia, un tercer fármaco, etoposido ó 6-thioguanina usualmente ha sido agregada a esta combinación; un estudio aleatorizado demostró que no hubo diferencia en el porcentaje de RC o en la sobrevida global entre los pacientes pediátricos con LMA que recibieron 6-thioguanina y aquellos que recibieron etoposido. [17]

Con dos cursos de inducción de esta combinación de tres drogas y una adecuada terapia de soporte, más del 90% de los niños van a obtener RC; el porcentaje de enfermedad resistente al final de la inducción en niños nuevos con LMA es de aproximadamente 5%, y la mortalidad temprana no debería de exceder 2%.

Con el propósito principal de mejorar la sobrevida a largo plazo, más que el incrementar las tasas de RC, se han utilizado varias estrategias para intensificar la terapia de inducción; en estas estrategias generalmente se ha substituido daunorubicina por idarubicina o mitoxantrona, también se ha incrementando las dosis de citarabina [18,19] o reducido el intervalo entre los ciclos iniciales de quimioterapia (“intensive timing”). Los porcentajes de CR obtenidos utilizando estos modelos han sido similares, o en algunos casos menores (debido a la toxicidad) que aquellos obtenidos con citarabina y daunorubicina mas 6-thioguanina o etoposido .

Se ha reportado una mejor reducción de blastos en medula ósea cuando se utiliza idarubicina en sustitución de daunorubicina, principalmente en los pacientes de alto riesgo; aunque se obtienen similares tasas CR y DFS EFS . Por otra parte, la toxicidad de la inducción se ve disminuida en regímenes que utilizan daunorubicina en lugar de doxorubicina, por lo menos en lo que respecta a la disminución de la incidencia de tiflitis [20,21]

Tratamiento del SNC:

La incidencia de afectación inicial a SNC varía de 5% a 30% dependiendo de los criterios para su diagnóstico. Los factores asociados con leucemia en SNC incluyen hiperleucocitosis (leucostasis), leucemia con componente monocítico (FAB M4 ó M5) y corta edad. El control de la enfermedad en el SNC es de gran importancia ya que se ha sugerido que el SNC es un santuario en donde las células leucémicas se encuentran relativamente protegidas de los medicamentos antineoplásicos, con el riesgo potencial de que las células leucémicas residuales en SNC pueden ser el origen de las recaídas ya sea a SNC o sistémicas.

Para pacientes sin afectación de SNC, la profilaxis dirigida a SNC ha variado desde quimioterapia intratecal ya sea sólo con citarabina o MTX, o ambos medicamentos con hidrocortisona. [22]

Hay ensayos clínicos que han asociado el régimen de quimioterapia intratecal triple con bajos porcentajes de recaída a SNC aun cuando la mayoría de los pacientes no reciben radiación craneal. Por otra parte LAME y POG no aplican rutinariamente de manera profiláctica quimioterapia intratecal o radiación en un gran número de sus pacientes y observan un 3% a 7% de recaídas en SNC respectivamente.

Para pacientes con afectación de SNC al momento del diagnóstico, usualmente se ha recomendado quimioterapia intratecal más radiación craneal. Un estudio de St Jude demostró que la enfermedad en SNC no tiene efecto adverso en el pronóstico y que estos pacientes pueden ser curados sin el uso de radioterapia craneal; evidenciando esto que en el contexto de una terapia intensa con un mejor control sistémico puede resultar en menos recaídas a SNC incluso en aquellos pacientes con afectación al SNC al momento del diagnóstico; siendo esto aun mas importante teniendo en cuenta que la radiación craneal incrementa la morbilidad y mortalidad a largo plazo, incluyendo el riesgo de segundas neoplasias y secuelas neurológicas y endócrinas.[23]

Un tratamiento aceptado para los pacientes con enfermedad inicial a SNC es la administración de quimioterapia intratecal administrada de manera semanal hasta que el LCR este libre de células leucémicas y luego administrada mensualmente hasta el final de la terapia.

Las recaídas a SNC de manera aislada o asociada con otras recaídas ocurren en 2% a 9% de todos los pacientes con LMA, constituyendo este evento cerca del 15% del total de recaídas en esta enfermedad. Los factores de riesgo de recaída a SNC, como la afectación inicial a SNC, son menos claros en AML que en ALL. Aunque algunos estudios sugieren que esto es un factor adverso, un estudio de SJCRH - confirmado posteriormente por otros grupos cooperativos- demostró la presencia de enfermedad en SNC al momento del diagnóstico no afectó adversamente los porcentajes de remisión o la duración de la remisión completa. [24] .

Terapia postremisión:

Para eliminar la enfermedad residual no aparente en la médula ósea en pacientes con LMA en remisión completa han explorado varias estrategias que han incluido ya sea terapias de consolidación intensa, altas dosis de quimioterapia, transplante de células troncales hematopoyéticas - alogénico o autólogo-, o bajas dosis de quimioterapia de mantenimiento [25].

Aunque no hay duda de la necesidad de una terapia post-remisión para la curación de los pacientes con LMA; para la mayoría de éstos aun no están claramente establecidas las dosis, frecuencia y número de ciclos de terapia de consolidación. Por su parte en los pacientes pediátricos, los ciclos intensos de quimioterapia de consolidación, a menudo con --pero no limitados a-- altas dosis de citarabina (HDAC) prolongan la DFS y OS.

Probablemente solo con la excepción de APL, la necesidad de terapia de mantenimiento en LMA parece controversial. Dos estudios aleatorizados, [26,27] con o sin terapia de mantenimiento, demostraron -en el contexto de regímenes de terapia intensa- la falta de beneficio de la terapia de mantenimiento con bajas dosis de quimioterapia; e incluso hay estudios que sugieren una disminución de la sobrevida global con esta terapia, como consecuencia del desarrollo de resistencia clínica y el consecuente fallo de la terapia en aquellos pacientes que recaen.

Por otra parte hay estudios que sugieren que se puede omitir la terapia de mantenimiento si se da un tratamiento suficientemente intenso en el período inmediato post-remisión. Estos regímenes de quimioterapia intensa post-remisión se asocian con una disminución de las recaídas y con una mejoría en la probabilidad de EFS y OS.

Estudios del POG han demostrado que citarabina usada en altas dosis como intensificación temprana de la terapia de LMA tiene un impacto positivo en EFS y en DFS. De igual manera un estudio de CCG demostró que las altas dosis de citarabina (HDAC) usadas como terapia de intensificación post-remisión, eliminaban el beneficio de una terapia prolongada de mantenimiento y mejoraban la sobrevida en pacientes pediátricos con LMA. [28] El incremento de las dosis de citarabina se ha constituido en el paradigma de la intensificación de la terapia en LMA , el impacto de las altas dosis de citarabina (HDAC) ha sido demostrado por el estudio NOPHO-AML 93 en donde se han obtenido mejores resultados después de cuatro bloques de intensificación con HDAC utilizadas de manera escalada .

El uso de etopósido como estrategia de intensificación de la terapia en LMA, ya sea de inducción o de post-remisión, ha contribuido a mejorar los resultados. [29] De igual manera el estudio AML-BFM 93 evidenció que (HDAC) y mitoxantrona (HAM) usada como terapia de intensificación mejora los resultados en los pacientes con LMA siendo este beneficio principalmente para los pacientes de alto riesgo.

El beneficio de HDAC es mayor en pacientes con traslocación (8;21) o inv (16) ; resultados de ensayos clínicos de Cancer and Leukemia Group B (CALGB) indican que los pacientes con estas anomalías tienen un mejor pronóstico cuando son tratados con HDAC ; particularmente en los pacientes con t(8;21) este beneficio es mayor cuando son tratados con tres o cuatro cursos secuenciales de HDAC .[30]

En LMA la terapia para niños con síndrome de Down (SD) debe ser menos intensa que para los niños no-SD. Se ha sugerido que la LMA en niños con SD (LMA-SD) es una forma demográfica y biológicamente distinta de la LMA en otros niños. Se reconoce que la leucemia megacarioblástica (FAB M7) es la forma más común de LMA en niños con SD, estimando que la incidencia de M7 es 400 a 600 veces mayor en niños con SD que en niños normales. Parece ser que tanto la enfermedad es diferente o el huésped es diferente (o ambos) que cuando se comparan con niños con LMA sin SD. Por su parte los niños con LMA-SD responden particularmente bien a la quimioterapia convencional por lo que pueden incluso ser tratados con menos quimioterapia. [31]

Se reportan porcentajes de EFS a 5 años (75% - 80%) en niños con LMA-SD sugiriendo que estos altos porcentajes se deben a un aumento en la sensibilidad de las células en los niños con SD a medicamentos como citarabina, mitoxantrona y etopósido basado en un efecto genético que involucra genes en el cromosoma 21, que incrementa la sensibilidad de las células LMA-SD hacia estos medicamentos. Estudios *in vitro* demuestran una mayor actividad citotóxica de citarabina hacia los blastos de LMA-SD que hacia los de LMA no-SD. [32]

También hay mayor actividad citotóxica *in vitro* de citarabina en LMA-SD cuando compara con células de leucemia linfoblástica aguda en niños con SD. Una expresión clínica de esto parece ser los bajos porcentajes de recaída en LMA-SD, es probable que ocurra una destrucción significativa de células leucémicas antes de que se pueda desarrollar resistencia a la quimioterapia.

Aunque la trisomía 21 constitucional incrementa el riesgo de desarrollar leucemia o síndrome mielodisplásico, y aunque en estos pacientes la LMA a menudo es precedida de síndrome mielodisplásico, la trisomía 21 simultáneamente se convierte en factor pronóstico favorable ya que la enfermedad es muy sensible a la terapia convencional para LMA.

La mayoría de los niños con SD y LMA pueden ser curados de su leucemia solamente con quimioterapia que debe ser menos intensa que la utilizada en los pacientes con LMA no-SD. Estudios de CCG demostraron que la terapia de inducción intensa y el trasplante de células hematopoyéticas (autólogo o alogénico) en niños con LMA-SD se asocian con una muy alta mortalidad sin mostrar beneficio en DFS; por lo que no es necesario intensificar la terapia; aún más, reduciendo la intensidad de la terapia se puede reducir las muertes relacionadas al tratamiento manteniendo los buenos resultados en EFS. [32,33,39]

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH):

El TCPH es el tratamiento curativo con más éxito para la LMA; produce un fuerte efecto “injerto contra leucemia” y puede curar incluso la LMA en recidiva. Su beneficio potencial, sin embargo, se debe sopesar frente al riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante y a las secuelas tardías del trasplante. El TCPH se ha convertido en una opción menos atractiva al mejorar los resultados de la quimioterapia cada vez más intensiva y de la terapia de salvamento pos-recidiva. Además, aunque se ha comunicado que el TCPH proporciona mejor supervivencia en los pacientes con la primera remisión completa, los estudios realizados hasta ahora han usado donantes hermanos HLA compatibles, de los que sólo dispone alrededor de uno de cada cuatro pacientes. Aunque los grupos experimentados han comunicado resultados comparables con otros donantes, todavía es demasiado pronto para determinar si su uso más amplio conducirá a mayor mortalidad relacionada con el trasplante. El papel del TCPH alogénico, en particular si se debe hacer durante la primera remisión completa o reservarse para la segunda remisión, sigue siendo el aspecto más controvertido en la LMA pediátrica. Los factores contribuyentes, en especial el grupo de riesgo, pueden inclinar la balanza a favor del TCPH o de la quimioterapia intensa. La mayoría de los grupos de investigadores están de acuerdo en que los niños con LPA, LMA y síndrome de Down o LMA y t(8;21) o inv(16) no son candidatos para el TCM en la primera remisión completa, pero las opiniones difieren acerca de los pacientes en las categorías de riesgo estándar y riesgo alto.

La tendencia en Europa [41] es hacia la reducción del uso del TCPH en la primera remisión completa, pero en EE.UU. [42] se apoya el TCPH en la primera remisión completa. Ambas opiniones han sido revisadas recientemente [42].

En ausencia de ensayos controlados aleatorizados que comparen el TCM alogénico con la quimioterapia intensa pos-remisión, los estudios con “aleatorización biológica” o de tipo “donante frente a no donante” se aceptan como los métodos de comparación menos sesgados, aunque incluso ellos están abiertos a críticas.

Muchos datos de ensayos empleados para apoyar los beneficios del TCPH y la quimioterapia intensiva son antiguos y no reflejan las mejorías actuales de estos dos tratamientos. Un metaanálisis [43] de estudios sobre pacientes con menos de 21 años de edad publicados entre 1985 y 2000 que recomendaron el TCPH si se disponía de un donante familiar histocompatible encontró que el TCPH de un donante hermano emparejado reducía el riesgo de recidiva significativamente y mejoraba la SLE y la SG. Los estudios MRC AML 10 (incluido en el metaanálisis) y AML12 combinados (el riesgo de recidiva no varió entre los ensayos; $P=0,3$) demostraron una reducción significativa del riesgo de recidiva, pero sin mejoría significativa de la SLE o la SG. El MRC AML 10 es el representante típico de un número de ensayos en los que el TCPH redujo significativamente el riesgo de recidiva, pero la mejoría resultante de la supervivencia no fue estadísticamente significativa (el 68 frente al 59%; $P=0,3$). El pequeño número de pacientes pediátricos incluidos en el estudio AML 10 dificulta su interpretación significativa, pero, en la vigilancia a los 7 años, los receptores de TCPH (niños y adultos) con un donante adecuado mostraron una reducción del riesgo de recidiva (el 36 frente al 52% sin un donante adecuado; $P=0,0001$) y una mejoría significativa de la SLE (el 50 frente al 42% en los pacientes sin donante adecuado; $P=0,001$), pero sin mejoría significativa de la SG (el 55 frente al 50%; $P=0,1$) [44]. La reducción del riesgo de recidiva se observó en todos los grupos de riesgo y de edad, pero el beneficio significativo de la SLE sólo se apreció en el grupo de riesgo citogenético intermedio (el 50 frente al 39%; $P=0,004$). Los 86 niños que contaban con un donante, 61 de los cuales (71%) fueron sometidos a TCM, no obtuvieron ventaja de supervivencia, y los niños no sometidos a TCM fueron salvados con más facilidad después de la recidiva.

La falta de beneficio hallada con el TCPH pediátrico en los ensayos del MRC, refleja la experiencia del grupo BFM. Sin embargo, el ensayo 2891 del CCG demostró una ventaja de supervivencia significativa en los pacientes sometidos a TCPH alogénico, comparado con el TCPH autólogo (el 60 frente al 53%; $P=0,002$) o con la quimioterapia (el 60 frente al 48%; $P=0,05$) como tratamiento pos-remisión, aunque el TCPH autólogo no proporcionó ventaja significativa sobre la quimioterapia intensa [45]. El beneficio fue más marcado en los pacientes que habían recibido quimioterapia de inducción con esquemas intensos. Sin embargo, el análisis del CCG no fue una verdadera comparación del tipo “intención de tratar”.

Aunque incluyó pacientes con o sin TCM, no incluyó todos los pacientes que carecían de donante; por el contrario, incluyó sólo los pacientes que carecían de donantes y que fueron asignados de modo aleatorio a TCM autólogo en lugar de a quimioterapia [45], y la citogenética favorable estaba representada en exceso entre los pacientes que tenían un donante (el 38 frente al 23%).

Los estudios MRC AML 10 (SG a los 5 años del 58%) y CCG 2891 (SG a los 5 años del 47%; un 49% para la rama intensiva) incorporaron pacientes durante aproximadamente el mismo período de tiempo, aunque las poblaciones de sujetos quizás no fuesen comparables. Es posible que los mejores resultados conseguidos con la quimioterapia intensa puedan disminuir el papel del TCPH en la primera remisión completa de la LMA, y que el TCPH sólo proporcione beneficio en comparación con el tratamiento relativamente menos intensivo. Los estudios aleatorizados analizados de acuerdo con la intención de tratar no han demostrado que el TCPH autólogo proporcione una ventaja de supervivencia sobre la quimioterapia intensiva, y un metaanálisis concluyó que los datos eran insuficientes para determinar si el TCPH autólogo resultaba superior a la quimioterapia no mieloablativa [46,47].

La controversia continúa. En algunos centros, todos los pacientes que tienen un donante hermano emparejado son sometidos a TCPH, mientras que en otros se reserva el trasplante para los pacientes con riesgo alto, aunque el riesgo alto no se define de forma consistente. En el MRC no se ha demostrado que el TCPH reduzca el riesgo de recidiva ni incluso en los niños con riesgo alto [48]. A menos que se demuestre que reduce el riesgo de recidiva, el trasplante quizás no proporcione beneficio. El TCPH puede interpretar un papel en el tratamiento de la LMA pediátrica en primera remisión completa, si el efecto injerto contra leucemia puede ser ampliado mediante manipulación del injerto antes y después del trasplante, lo que podría incluir el uso de donantes incompatibles para el receptor de inmunoglobulinas de células y de infusiones de linfocitos del donante.

También es necesario mejorar la estratificación de los grupos de riesgo e identificar mejor los niños que pueden beneficiarse con el TCPH. Ese objetivo se puede conseguir mediante una mejor identificación de los indicadores pronósticos y monitorización de la enfermedad residual mínima (ERM).

En nuestro país necesitamos protocolos de tratamiento que mejoren la supervivencia de estos pacientes reduciendo los efectos tóxicos relacionados a la quimioterapia, sin embargo la mayor parte de la información con la que contamos en la literatura proviene de otras poblaciones diferentes a la nuestra.

El organismo del Seguro Popular y el Hospital Infantil de México (HIMFG), utilizan protocolos de tratamiento para pacientes con LMA derivados del protocolo NOPHO, por lo que es necesario conocer los resultados en salud derivados de la aplicación de estos protocolos internacionales.

Este protocolo pretende evaluar la supervivencia y morbilidad de pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide Aguda tratados con el esquema NOPHO modificado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del año 2007 al 2012. Se evaluarán características epidemiológicas y sociodemográficas; así también la supervivencia global y supervivencia libre de evento obteniendo estadística descriptiva e inferencial con curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Se desconoce la supervivencia global así como la supervivencia libre de evento de pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez con el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (excepto M3), tratados con protocolos de tratamiento derivados del esquema NOPHO desde junio 2007 a mayo 2012.

JUSTIFICACIÓN:

En nuestro país necesitamos protocolos de tratamiento que mejoren la supervivencia de los pacientes pediátricos con el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (excepto M3), reduciendo los efectos tóxicos relacionados a la quimioterapia. La información con la que se cuenta proviene de otras poblaciones diferentes a la nuestra, lo que podría representar resultados y conclusiones no similares.

El Hospital Infantil de México (HIMFG), utiliza protocolos de tratamiento para pacientes con LMA derivados del protocolo NOPHO, por lo que es necesario conocer los resultados en salud derivados de la aplicación de estos protocolos internacionales.

OBJETIVOS:

- General:
 - Mejorar la sobrevida libre de enfermedad a 5 años con al menos 50% en los pacientes menores de 18 años con leucemia mieloide aguda no-promielocítica, tratados con el régimen NOPHO-AML 93 Modificado para pacientes mexicanos
- Específicos:
 - ✓ Evaluar la respuesta completa, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global en los pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda no-promielocítica, tratados con el régimen NOPHO-AML 93 modificado para pacientes mexicanos.
 - ✓ Determinar la toxicidad de este régimen.
 - ✓ Determinar las causas de mortalidad.

MATERIAL Y METODOS:

- ✓ Tipo de estudio: Retrospectivo, transversal. Epidemiológico de base hospitalaria.
- ✓ Se analizaron los registros hospitalarios de todos los pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda no M3 del periodo comprendido entre julio del 2007 a mayo del 2012 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- ✓ Todos los pacientes del estudio recibieron el protocolo NOPHO modificado.
- ✓ Se consideraron variables socio-demográficas y de respuesta clínica.

- ✓ Obtuvimos estadística descriptiva e inferencial con medias, medianas, modas, desviaciones estándar y rangos, se calculó la supervivencia global y la supervivencia libre de evento (recaída) estimada a 5 años por medio de análisis de supervivencia y curvas de Kaplan-Meier.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:

- ✓ Criterios de inclusión:
 - ✓ Pacientes menores de 18 años de edad con LMA no-promielocítica tratados con esquema NOPHO modificado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de julio 2007 a mayo al 2012.
 - ✓ Firma de consentimiento bajo información del padre o cuidador
- ✓ Criterios de no inclusión:
 - ✓ Pacientes con leucemia promielocítica (FAB M3).
 - ✓ Pacientes no tratados con el protocolo NOPHO modificado.
 - ✓ Pacientes con segundas neoplasias
 - ✓ Pacientes previamente tratados con otros esquemas de quimioterapia

CRITERIOS DIAGNOSTICOS Y DEFINICIONES:

Definiremos como leucemia mieloide aguda (LMA) a la proliferación maligna de blastos con diferenciación mieloide. Para ello el examen microscópico de la morfología de los elementos de la médula ósea se hará utilizando la coloración de Wright o Wright-Giemsa. La tinción de mieloperoxidasa será para definición histoquímica del linaje celular. Se hará clasificación morfológica de acuerdo a los criterios FAB.

Médula ósea con la presencia de células blásticas en 20% o más, determinado como porcentaje de todas las células nucleadas medulares, y con la confirmación de diferenciación mieloide de dichos blastos: $\geq 3\%$ mieloperoxidasa, ó $>20\%$ positividad de esterasas no específicas con patrón monocítico.

Evidencia extramedular de blastos leucémicos proliferantes en tejidos blandos con confirmación histológica de diferenciación mieloide (cloromas).

Leucemia en Sistema Nervioso Central (SNC) será definida como la presencia de cinco o más leucocitos en líquido cefalorraquídeo y la identificación de blastos en el citocentrifugado. También se definirá como leucemia en SNC la presencia de afectación clínica de nervios craneales, o signos de enfermedad meníngea o la presencia de una masa no-hemorrágica en SNC (por TAC o RM).

Leucemia Mieloide Aguda:

Médula ósea con presencia de células blásticas en 20% o más, determinado como porcentaje de todas las células nucleadas medulares, y con la confirmación de diferenciación mieloide de dichos blastos: $\geq 3\%$ mieloperoxidasa.

Enfermedad extramedular:

- Enfermedad en SNC: Presencia de glóbulos blancos $>5/41$ en LCR, con la presencia de blastos en el citocentrifugado, ó independiente de los hallazgos en LCR, la presencia de manifestaciones clínicas como, afectación de nervios craneales o signos de enfermedad meníngea, o presencia de una masa no-hemorrágica en SNC (TAC o RM).
- Sarcoma granulocítico: infiltración extramedular de blastos leucémicos proliferantes en tejidos blandos con confirmación histológica de diferenciación mieloide (cloromas).

Remisión Completa (RC):

Estado clínico caracterizado por:

- Presencia de menos de 5% de blastos en una médula ósea normocelular, y en sangre periférica por lo menos 1,000/mm³ neutrófilos, 50,000/ mm³. plaquetas -no transfundidas-; y hemoglobina \geq 10 g/dl.
- LCR negativo (<5 globulos blancos/4l y sin la evidencia de blastos).
- Ninguna evidencia de enfermedad extramedular.

Fallo de inducción:

Pacientes que después de haber completado los III bloques de terapia de inducción han sobrevivido y no han alcanzado la RC (presencia de >20% blastos en médula ósea o LCR positivo para enfermedad).

Muerte temprana:

Todas las muertes que ocurran en los primeros 42 días (6 semanas) después de haber iniciado el tratamiento.

Recaída:

Re-aparecimiento de la enfermedad después de haber alcanzado la remisión completa.

Recaída Medular:

Si se demuestra la presencia de \geq 5% blastos en un aspirado de médula ósea, después de haber documentado una remisión completa.

Recaída a SNC:

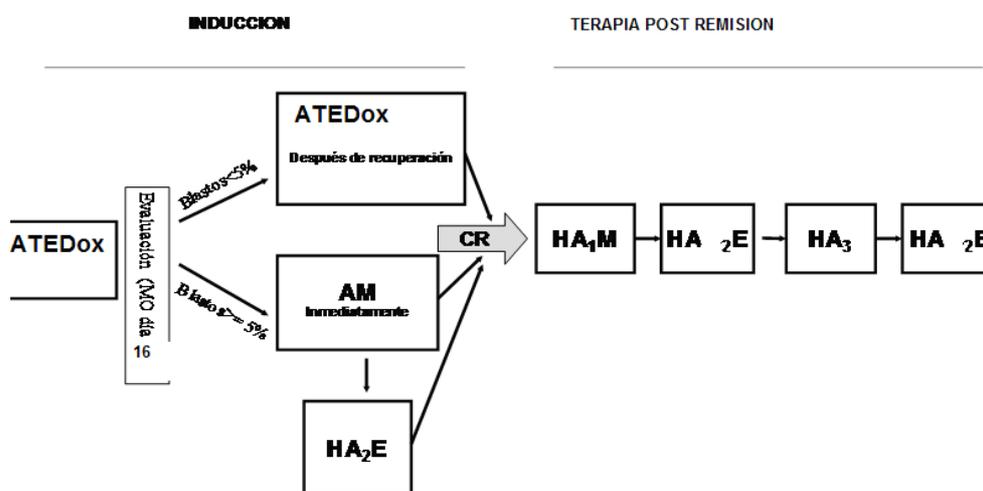
Si en LCR se demuestra la presencia de glóbulos blancos \geq 5/ 4l y con la presencia de blastos en el citocentrifugado.

Será recaída combinada cuando ocurra recaída extramedular asociada a la recaída de la médula ósea.

Esquema de tratamiento:

Todas las dosis de quimioterapia serán calculadas en base a la superficie corporal.

NOPHO-AML 93 MODIFICADO



1.- Inducción(**ATEDox**):

Todos los pacientes incluidos en este protocolo recibieron quimioterapia tan pronto como se consiguió estabilización metabólica y/o hematológica y/o coagulación, sin retrasar el inicio de la inducción por más de 72 horas. Dado que en nuestro país no contamos con tioguanina, se sustituyó por otro medicamento del mismo grupo, la 6 mercaptopurina.

AraC 200mgm2día en infusión continua días 1-4

6-Mercaptopurina 75mgm2día en días 1-4

Etopósido 100mgm2día en infusión continua día 1-4

Doxorrubicina 75mgm2 en infusión de 8 horas día 5

Quimioterapia intratecal con tres medicamentos día 1 de la inducción. En los casos de hiperleucocitosis ($GB > 200,000/mm^3$) y blastos en la sangre periférica se difirió la primera punción lumbar (PL) hasta que hubo reducción en los blastos periféricos hasta $< 100,000/mm^3$.

1.2.- Inducción (**ATEDox**):

Todos los pacientes que en la médula ósea del día 16 después de iniciada la primera inducción tuvieron MENOS de 5% blastos de LMA, recibieron una segunda inducción igual a la primera. Esta segunda inducción inicio hasta que hubo evidencia de recuperación hematológica -glóbulos blancos $>1,500 \times \text{mm}^3$, neutrófilos absolutos $> 1,000 \times \text{mm}^3$ y plaquetas $> 80,000 \times \text{mm}^3$.

AraC 200mgm2día en infusión continua días 1-4

6-Mercaptopurina 75mgm2día en días 1-4

Etopósido 100mgm2día en infusión continua día 1-4

Doxorrubicina 75mgm2 en infusión de 8 horas día 5

Quimioterapia intratecal con tres medicamentos día 1.

1.3.-Segunda inducción (**AM**):

Todos los pacientes que en la médula ósea del día 16 después de iniciada la primera inducción tuvieron $\geq 5\%$ blastos, recibieron una segunda inducción que inició lo más pronto posible después haber hecho la médula ósea -siempre que no hubiera una condición de infección que amenazará la vida del paciente- sin importar la cuenta de glóbulos blancos, neutrófilos absolutos y/o plaquetas.

AraC 100mgm2día en infusión continua día 1-5

Mitoxantrona 10mgm2día en infusión de 30 minutos días 1 a 3

Quimioterapia intratecal día 1

1.4.- Tercera inducción (**HA₂E**):

Todos los pacientes que persistieron con blastos en la médula ósea del día 14 después de iniciada la segunda inducción AM recibieron una tercera inducción que inició lo más pronto posible -siempre que no haya una condición de infección que amenacara la vida del paciente- sin importar la cuenta de glóbulos blancos, neutrófilos absolutos y/o plaquetas.

HdA₂E:

AraC 2grm2 en infusión de 2 horas cada 12 hoas días 1 a 3

Etopósido 100mgm2 día en infusión de 1 hora días 2 a 5

Quimioterapia intratecal Día 1

2.- Consolidación:

Cada bloque de quimioterapia de consolidación se difirió si hubo plaquetas $< 80,000 \times \text{mm}^3$, leucocitos $< 1,500/\text{mm}^3$ y neutrófilos absolutos $< 1,000 \times \text{mm}^3$

- Primera consolidación (**HA₁M**)

Todos los pacientes:

HA₁M:

AraC 1gm² en infusión de 2 horas cada 12 horas en días 1 a 3

Mitoxantrona 10mgm² en infusión de 30 minutos en días 3-5

Quimioterapia intratecal día 1

- Segunda consolidación (**HdA₂E**):

AraC 2gm² en infusión de 2 horas cada 12 horas días 1 a 3

Etopósido 100mgm² día en infusión de 1 hora días 2 a 5

Quimioterapia intratecal Día 1

- Tercera consolidación (**HA₃**)

Todos los pacientes:

HA₃:

Ara C 3gm³ en infusión de 2 horas cada 12 horas en días 1-3

Quimioterapia intratecal día 1

- Cuarta consolidación (**HA₂E**)

Pacientes con pobre respuesta a la primera inducción:

Ara-C 2g/m²/dosis IV. infusión de 2 horas cada 12 horas, los días 1-3 .

Etoposido 100 mg/m²/día, IV. infusión de 1 hora, los días 2-5.

Intratecal en dosis de acuerdo a la edad, en el día 1

3.- Terapia dirigida al SNC:

- **Profilaxis:** Se administro una terapia intratecal triple con cada bloque de quimioterapia (6 en total)
- **Terapéutica:** Para pacientes con infiltración inicial al SNC (LCR positivo o manifestaciones clínicas o imagen RM-TAC) se administro quimioterapia intratecal triple cada semana (por no menos de 4 dosis) hasta que los blastos desaparecieron del LCR administrando 2 dosis más después de obtener LCR negativo

- **Dosis:**

Se dará quimioterapia intratecal triple, con dosis de acuerdo a la edad del niño y no en base a su superficie corporal. Se diluirá en solución salina 0.9%

Edad	MTX	Dexametasona	Ara-C
- 1 año	6 mg.	0.6 mg.	20 mg.
1 - 3 años	8 mg.	0.8 mg.	25 mg.
+3 años	12 mg.	1 mg.	40 mg.

- **Radioterapia craneal:**

En el presente protocolo no se contempló el uso de radioterapia craneal profiláctica ni terapéutica.

Estudios: En la evaluación inicial:

Aspirado de médula ósea, biometría hemática con cuenta de plaquetas, estudios de coagulación, química sanguínea: nitrógeno uréico, creatinina, ácido úrico, bilirrubinas, transaminasas, proteínas séricas, deshidrogenasa láctica, electrolitos séricos; punción lumbar, evaluación cardiaca con Rx de tórax, EKG, ecocardiograma; examen de orina

En todos los casos se envió inmunofenotipo y determinación de alteraciones citogenéticas al laboratorio central de este Hospital.

Estudios: Durante el tratamiento:

Aspirado de médula ósea:

- en el día 16 después de la quimioterapia de inducción
- en el grupo de pacientes con buena respuesta después de la segunda inducción, cuando haya recuperación hematológica.
- después de segunda y tercera inducción en los pacientes con pobre respuesta a la inducción.
- al final de la terapia post-remisión.

Biometría hemática 1 vez por semana durante la primera y segunda inducción (y tercera inducción si ésta ocurre).

Biometría hemática antes y al final de cada bloque de consolidación.

Química sanguínea, transaminasas, bilirrubinas y proteínas séricas; antes de iniciar cada bloque de quimioterapia

Evaluación cardíaca cada dos meses durante el tratamiento (principalmente en niños con Síndrome de Down y cardiopatía), luego cada seis meses durante un año

Estudios: Al final del tratamiento:

Biometría hemática completa cada mes por 12 meses. Después cada tres meses por un año; luego cada 6 meses hasta completar 5 años desde el momento del diagnóstico.

Aspirado de médula ósea al final del tratamiento.

Punción lumbar para análisis de líquido cefalorraquídeo al final del tratamiento.

Evaluación cardíaca al menos una vez al año hasta completar 5 años.

Modificaciones del tratamiento:

Se hicieron reducciones en las dosis de los medicamentos en pacientes con Síndrome de Down al 75% de la dosis total..

En los casos de hiperleucocitosis ($GB > 200,000/mm^3$): Diferimos la primera punción lumbar (diagnóstica), debido al riesgo de leucostasis, hasta que haya reducción de los GB, preferiblemente hasta $< 100,000/mm^3$.

Diferimos el inicio del segundo y del tercer bloque de inducción y de cada uno de los bloques de post-remisión cuando:

- Se presentó toxicidad grado 3 ó 4 en cualquier órgano, según la escala de toxicidad de la OMS.
- Cuentas de plaquetas menores de $80,000/mm^3$, cuando los neutrófilos sean menores de $1,000/mm^3$.

En el caso de plaquetas y neutrófilos bajos, se repitió en una semana la biometría hemática; si los valores antes mencionados hacen diferir la terapia por más de dos semanas, entonces se realizó examen de médula ósea con aspirado y biopsia.

Criterios para evaluar la respuesta:

Se realizó aspirado de médula ósea en el día 16 de la inducción, y de encontrarse hipocelular se diferió al día 21.

M1: médula ósea hipo o normocelular, con blastos $< 5\%$; y con los resultados de la biometría hemática que puedan indicar recuperación de la función medular: neutrófilos más de $1,000/mm^3$ y plaquetas más de $50,000/mm^3$.

M2: 5 a 19% blastos en médula ósea.

M3: médula ósea con blastos $\geq 20\%$, determinado como porcentaje de las células nucleadas medulares.

La respuesta en el SNC es cuando ocurra negativización de LCR en los casos inicialmente positivos. Se realizó aspirado de médula ósea si por más de dos semanas persisten las plaquetas $< 100,000/mm^3$ ó los neutrófilos absolutos $< 1,000/mm^3$. También cuando, a discreción del investigador, se sospecha recaída medular o extramedular como en el caso de la persistencia o recurrencia de blastos en sangre periférica, signos de recurrencia de enfermedad en SNC o recurrencia de cloroma.

Crterios para considerar a un paciente fuera del protocolo de tratamiento:

- a. No remisión después de haber recibido el III bloque de inducción (HA₂E).
- b. Recaída a cualquier sitio.
- c. Abandono del tratamiento.
- d. Toxicidad que impida continuar el tratamiento

Dificultades y limitaciones del estudio:

La principal limitación de este estudio es que durante el desarrollo y evaluación de este protocolo no se han realizado TCPH, dado que no se contaba con la infraestructura necesaria, actualmente nuestra Institución ya cuenta con el servicio de TCPH y está iniciando las experiencias en TCPH con pacientes en protocolo de trasplante.

Otra limitación en este estudio es la falta de resultados concluyentes en los estudios de cariotipo, ya que este recurso no está siempre disponible en nuestra Institución.

Pese a estas limitaciones el presente estudio protocoliza de una manera ordenada y sistemática a los pacientes con LMA, logrando una supervivencia global adecuada a este padecimiento.

RESULTADOS:

Tabla 1. Características generales de los 46 pacientes del estudio

<i>Edad en años (Media e intervalo)</i>	6.3 (0.3-16.7)
<i>Sexo (M/F)</i>	24/22 (52.1%/ 47.8%)
<i>Nivel socioeconómico</i>	
1	14(30%)
2	23 (50.0%)
3	7 (15.2%)
4	2 (4.3%)
<i>Pacientes con Síndrome de Down</i>	
Sin Sx. Down	38(82.6%)
Con Sx. Down	8 (17.4%)
<i>Lugar de origen</i>	
Chiapas	1(2.2%)
Distrito Federal	11 (23.9%)
Estado de México	27 (58.7%)
Guerrero	1 (2.2%)
Oaxaca	3 (6.5%)
Veracruz	3 (6.5%)
<i>Clasificación de acuerdo a la FAB</i>	
LMA M1	9(19.6%)
LMA M2	16(34.8%)
LMA M4	8 (17.4%)
LMA M5	2 (4.3%)
LMA M6	6 (13%)
LMA M7	5 (10.9%)
<i>Infiltración primaria a SNC</i>	
Sin infiltración	41 (89.1%)
Con infiltración	5 (10.8%)
<i>Enfermedad Extramedular</i>	
Con enfermedad extramedular	6(13%)
Sin enfermedad extramedular	40(87%)
<i>Reducción al 75% (Por edad o sx Down)</i>	
Sin reducción	33 (71.7%)
Con reducción	13 (28.3%)
<i>Pacientes que remitieron al primer ciclo de quimioterapia</i>	
Si remitieron	31 (67.4%)
No remitieron	8 (17.4%)
<i>Recaídas</i>	10 (21.7%)
<i>Muertos</i>	20 (43.5%)
<i>Muertes tempranas</i>	6 (13%)

De los 46 pacientes que se incluyeron en este estudio, se registró una media de edad de 6.3 años con un rango que osciló desde los 3 meses hasta los 16 años con 7 meses.

Dentro de la población estudiada, se encontraron 24 (52.1%) niños y 22 (47.8%) niñas; de los cuales la mayoría se incluían en los niveles socioeconómicos 1 con 14 (30.4%) pacientes y 2 con 23 (50%) pacientes. Del total de los pacientes, el Estado de México aportó el más alto porcentaje con 27 (58.7%) pacientes, seguido del D.F. con 11 (23.9%) pacientes.

Se incluyeron 8 (17.4%) pacientes con síndrome de Down, en los cuales, de acuerdo al protocolo de estudio se redujo la dosis de quimioterapia al 75%.

En cuanto a la morfología de la FAB se registraron 9 (19.6%) pacientes con LMA M1, 16 (34.8%) pacientes con LMA M2, 8 (17.4%) pacientes LMA M4, 2 (4.3%) pacientes con LMA M5, 6 (13%) pacientes con LMA M6 y 5 (10.9%) pacientes con LMA M7. Así también con afección al sistema nervioso central se registraron a 5 (10.9%) pacientes y con enfermedad extramedular a 6 (13%) pacientes.

Se revisó también la respuesta al tratamiento identificando remisión de la enfermedad con el primer ciclo de quimioterapia en 31 (67,4%) pacientes y no remisión en 8 (17.4%) pacientes. Asimismo se reportan 10 (21.7%) pacientes con recaída a médula ósea y 20 (43.5%) pacientes finados de los cuales 6 (13%) se catalogaron como muerte temprana.

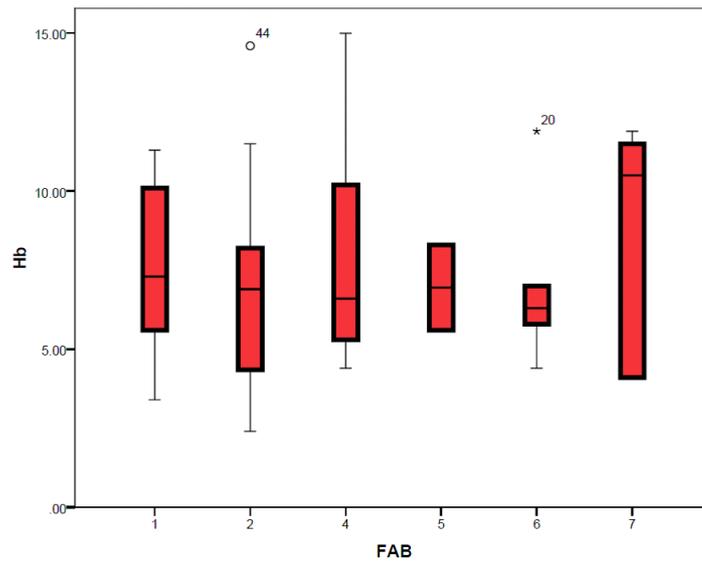
La media de la cuenta de leucocitos fue de $53\,320\text{ mm}^3$ con un rango de $700\text{-}235000\text{ mm}^3$. En cuatro casos se registró infiltración a sistema nervioso central. Observamos 5 pacientes con enfermedad extramedular caracterizada por *leucemia cutis* o cloromas retro-oculares.

Todos los pacientes iniciaron tratamiento con ATEDOX (citarabina, 6 mercaptopurina en lugar de tioguanina, etopósido y doxorubicina) y posteriormente se estratificaron de acuerdo a respuesta como lo indica el protocolo. En siete pacientes (15.2%) no se obtuvo la remisión al primer ciclo pero solo en dos casos hubo persistencia de la enfermedad después del segundo ciclo.

La supervivencia libre de recaída de estos pacientes fue de 78.3% dado que de los 46 pacientes que entraron al estudio 10 pacientes han presentado recaída hasta el momento. Se registraron 20 fallecimientos, obteniendo una supervivencia global de 56.5% a 5 años de seguimiento máximo. El mayor porcentaje de muerte se registró después de los 10 meses de seguimiento, es decir la muerte se asoció a los pacientes que recayeron.

Las principales causas de muerte fueron en primer lugar infecciones y en segundo lugar las hemorragias.

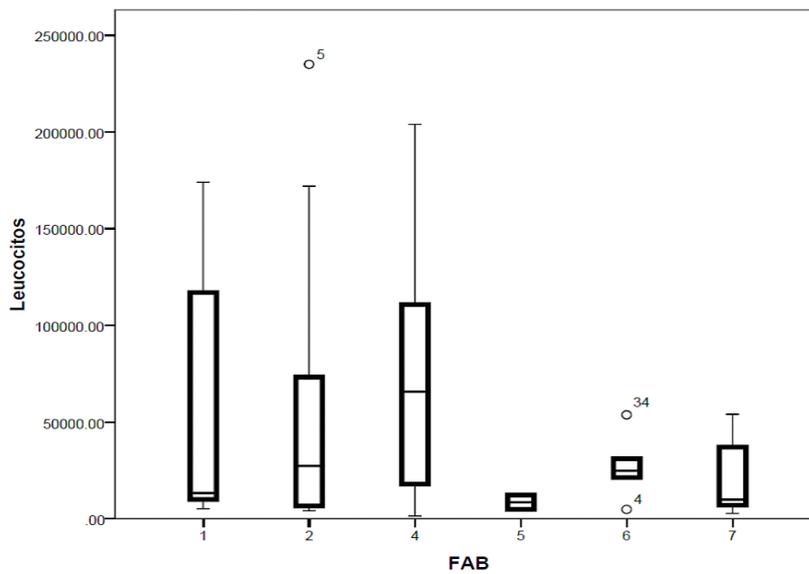
Figura 1. Media de hemoglobina (Hb) al diagnóstico de acuerdo a la FAB



ANOVA $p= (0.96)$

Se muestra la estratificación de los niveles de hemoglobina de los pacientes al diagnóstico de acuerdo a la clasificación de la FAB, en la que observamos en un análisis de varianzas que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las medias de hemoglobina de cada grupo.

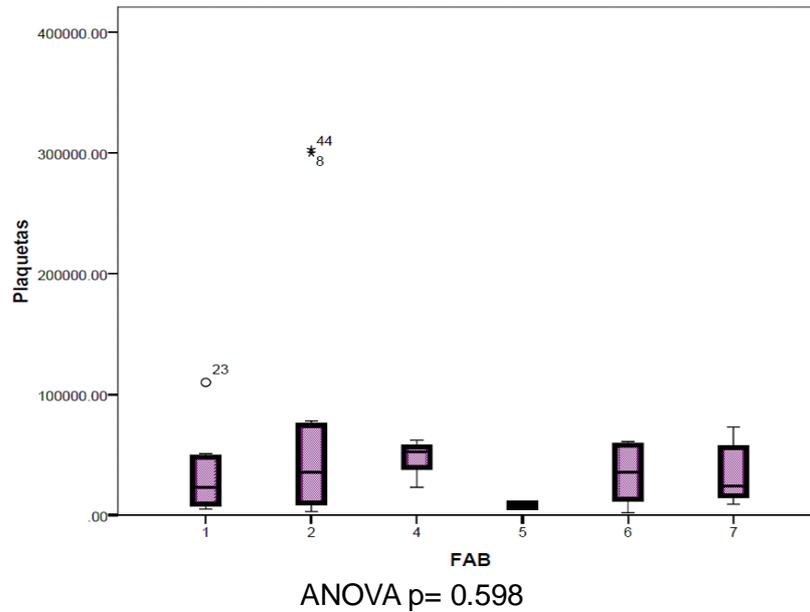
Figura 2. Media de leucocitos al diagnóstico de acuerdo a la FAB



ANOVA $p= 0.484$

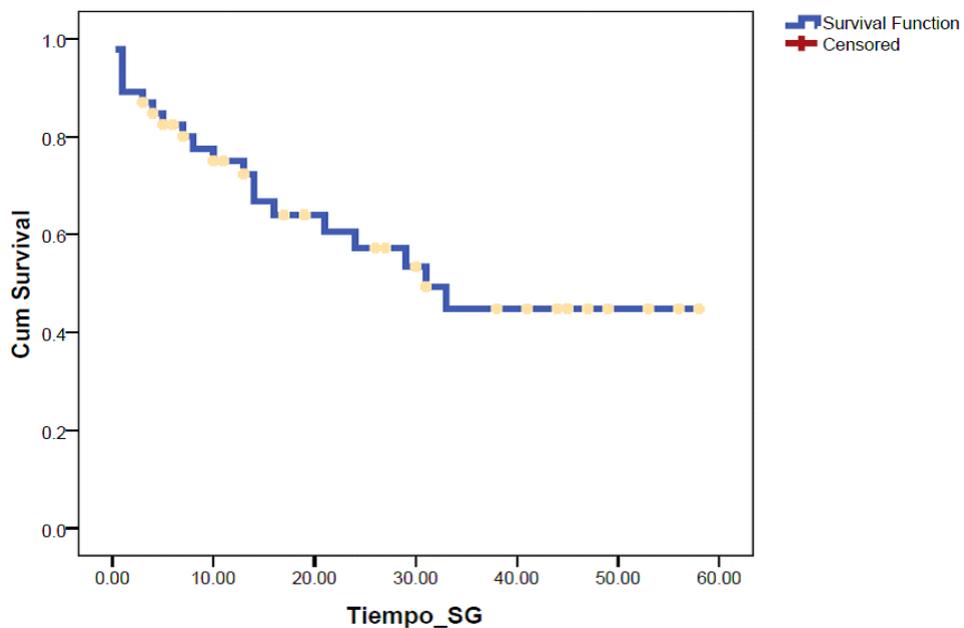
Al estratificar los niveles de leucocitos de los pacientes con leucemia mieloide aguda al diagnóstico de acuerdo a la clasificación de la FAB, se observó en un análisis de varianzas que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las medias de leucocitos de cada grupo.

Figura 3. Media de plaquetas de acuerdo a la FAB



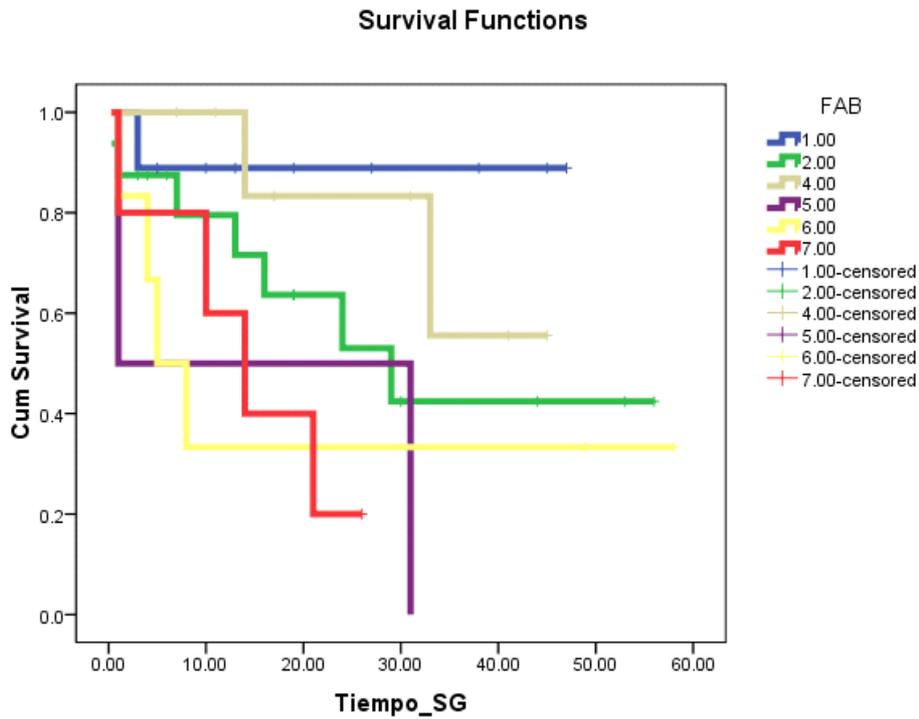
Así mismo al estratificar los niveles de hemoglobina de los pacientes al diagnóstico de acuerdo a la clasificación de la FAB, encontramos en un análisis de varianzas que no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de plaquetas de cada grupo.

Figura 4. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global



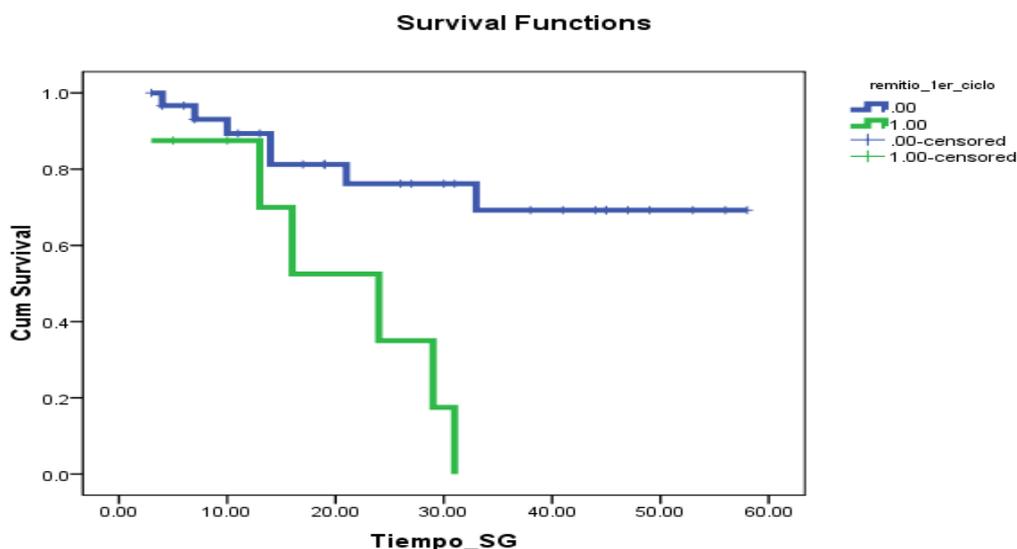
Método de Kaplan Meier para la supervivencia global (SG). Se observa que con seguimiento máximo a 5 años la SG de la muestra de los pacientes fue de 56.5%.

Figura 5. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global estratificando por morfología de la FAB.



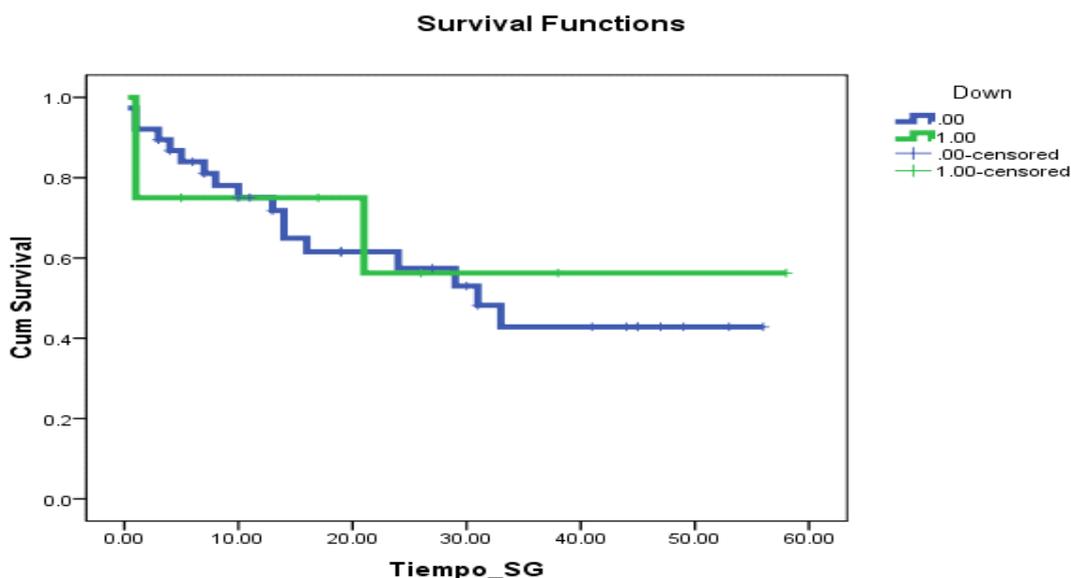
Método de Kaplan Meier para la supervivencia global (SG). Se observa con seguimiento a 5 años que la SG de la muestra de pacientes con LMA M1 con 9 (19.6%) pacientes fue de 88.9%; LMA M2 con 16 (34.8%) pacientes fue de 56.2%; LMA M4 con 8 (17.4%) pacientes fue de 75%; LMA M5 con 2 (4.3%) pacientes fue de 0%; LMA M6 con 6 (13%) pacientes fue de 33% y finalmente LMA M7 con 5 (10.9%) pacientes fue de 20%.

Figura 6. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global estratificando de acuerdo a la respuesta al primer ciclo de quimioterapia



Método de Kaplan Meier para la supervivencia global (SG). Se observa que con seguimiento máximo a 5 años la SG de la muestra de los pacientes en quienes remitió la enfermedad después del primer ciclo de quimioterapia fue de 77%. Mientras de los pacientes que no remitieron fue de 25% a 30 semanas.

Figura 7 Curva de Kaplan Meier de supervivencia global estratificando de acuerdo si el paciente tiene o no síndrome de Down



Método de Kaplan Meier para la supervivencia global (SG). Se observa que con seguimiento máximo a 5 años la SG de la muestra de los pacientes con síndrome de Down fue de 62.5% con respecto a los que no tiene síndrome de Down que fue de 55.3%.

Conclusiones:

Las leucemias agudas actualmente representan el tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica y de ellos la LMA es la responsable de generar tasas de mortalidad elevadas comparada con otros tipos de cáncer pediátrico.

La evolución de los niños con LMA ha mejorado de forma continua durante las últimas décadas según lo referido en la literatura, pero aproximadamente la mitad de los pacientes pediátricos fallecen todavía a consecuencia de la enfermedad o de las complicaciones del tratamiento.

En el presente estudio se incluyeron un total de 46 pacientes con un promedio de edad de 6.3 años prácticamente sin predominio de género; en esta población estudiada predominó el nivel socioeconómico 1 y 2 que son los niveles más bajos y que corresponden a la mayoría de la población perteneciente al programa del seguro popular.

Dado que es un hospital de referencia nacional se reportan pacientes de varios estados del país sin embargo predominan los procedentes del Estado de México con 58.7% del total de pacientes, dato sobresaliente que justifica estudios epidemiológicos en dicha población, que pudieran arrojar factores de riesgo específicos.

Por otro lado de acuerdo a la clasificación de la FAB en nuestro estudio predominó la LMA M2 en 16 (34.8%) casos seguido de la LMA M1 en 9 (19.6%) casos; muy similar a lo reportado en la literatura donde se especifica 30% para LMA M2 y 20% para LMA M1. Así mismo se reporta 10.8% de los casos con infiltración primaria a sistema nervioso central sin predominio por algún grupo de la FAB; LMA M2 con 1 paciente, LMA M4 con 2 pacientes, LMA M5 con 1 paciente y LMA M7 con 1 paciente; a diferencia de lo reportado donde se refiere hasta 20% de infiltración al sistema nervioso central al diagnóstico y además de predominio en LMA M4 y M5.

De la población estudiada en 13 (28.3%) pacientes se redujo la dosis al 75% ya sea por peso menor a 10 kg o presencia de síndrome de Down; ya que se ha corroborado en estudios previos que con este cambio se disminuye toxicidad a este grupo de pacientes sin impacto sobre la respuesta al tratamiento. En la población de pacientes con síndrome de Down 8 (17.4%) a diferencia de la literatura donde predomina la LMA M7 en el presente estudio no hubo predominio hacia algún grupo de la FAB reportándose lo LMA M1 con 2 pacientes, LMA M4 con 1 paciente, LMA M5 con 1 paciente, LMA M6 con 2 pacientes, LMA M7 con 2 pacientes.

En cuanto a la evaluación de la respuesta al esquema de quimioterapia propuesto en este estudio, se analizaron los resultados posteriores al primer ciclo reportándose remisión en 33 (67.4%) pacientes, no remisión en 8 (17.4%) pacientes y 7 (15.2%) pacientes en quienes no se realizó dicha valoración por muerte o por contraindicación en ese momento para la realización del procedimiento (aspirado de médula ósea) por sus condiciones clínicas.

Comparado con la literatura se reportan diferentes esquemas de tratamiento con su respectivo porcentaje de remisión después del primer ciclo; MRC con 92%, NOPHO 93 con 91%, BFM con 82%, CCG con 79% y también se refieren instituciones mexicanas con reporte del 50%; por lo que consideramos que se trata de una respuesta inicial aceptable en nuestra población.

Así también se reporta presencia de recaída a médula ósea en 10 (21.7%) pacientes hasta el corte; comparado con otros esquemas de tratamiento con referencia hasta de 30 a 40% de recaída; murieron 20 (43.5%) pacientes dentro de las cuales 6 (13%) se catalogaron como muerte temprana; y dentro de las principales causas de esta se encontró infecciones y hemorragias.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las medias de hemoglobina, leucocitos y plaquetas dentro de los diferentes grupos de la FAB. La supervivencia global con seguimiento máximo a 5 años en esta muestra de pacientes fue de 56.5% comparada con otros grupos importantes que reportan BFM 87 de 43%, BFM 93 de 50%, MRC de 49%, NOPHO 93 de 69%, CCG de 39% y otras instituciones mexicanas del 18 a 30%; por todo esto consideramos una respuesta muy aceptable y que respalda la utilización de este esquema de tratamiento como primera línea de tratamiento en nuestros pacientes con diagnóstico de LMA.

Valorando la supervivencia global con seguimiento máximo a 5 años por grupo de la FAB en encontraron resultados muy variados; con el porcentaje más alto se reporta al M1 88.9% y la M2 con 56.2%; asimismo el más bajo fue la M5 con 0% de supervivencia; por lo que es de suma importancia una adecuada clasificación inicial de los pacientes ya que implica un factor pronóstico importante en la respuesta al tratamiento valorado en este protocolo.

Otro punto sobresaliente fue la valoración de respuesta al tratamiento y que consideramos dados los resultados de este estudio como factor pronóstico para la supervivencia global fue la remisión posterior al primer ciclo de quimioterapia; dado que se observó que los pacientes con remisión de la enfermedad después del primer ciclo de tratamiento la supervivencia global con seguimiento máximo a 5 años fue de 77% comparada con la población de pacientes que no remitió que fue de 25% de supervivencia a 30 semanas.

Finalmente la supervivencia global con seguimiento máximo a 5 años teniendo en cuenta la variable de la presencia o ausencia de síndrome de Down; encontramos una mejor supervivencia en los primeros con 62.5% comparada con los pacientes que no tiene síndrome de Down que fue de 55.3%; similar aunque discretamente por debajo de lo reportado en la literatura.

Los resultados en salud obtenidos hasta el momento muestran que a 5 años de seguimiento podemos obtener tasas de supervivencia global aceptables en el tratamiento de pacientes pediátricos con LMA. El protocolo NOPHO modificado ofrece ventajas como ciclos intensos y cortos de administración de quimioterapia, menor dosis de antraciclicos comparados con otros protocolos y la posibilidad de estratificar a los pacientes de acuerdo a la respuesta al primer ciclo, lo que permite no sobre tratar ni sub tratar a los pacientes pediátricos con LMA. La respuesta obtenida en nuestra población es buena comparada con los grandes grupos antes mencionado y cabe la pena mencionar que actualmente ya está implementado el programa de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas que por supuesto tendrá impacto en la supervivencia de nuestros pacientes.

Sin embargo, los nuevos avances en tratamiento de esta enfermedad necesitarán un mejor conocimiento de la biología de la LMA, mejor estratificación del riesgo y mejores terapias en función del riesgo, mejor tratamiento de la enfermedad de alto riesgo y desarrollo de fármacos dirigidos a dianas moleculares o de mejores terapias celulares. Los tratamientos dirigidos pueden causar menos toxicidad, pero quizás solo sean clínicamente aplicables a subgrupos moleculares bien definidos. La evaluación en el momento oportuno de estas terapias necesitará nuevos diseños clínicos con nuevos modelos estadísticos que permitan poner a prueba nuevas estrategias terapéuticas en subgrupos cada vez menores de pacientes. Además, los futuros ensayos clínicos necesitarán colaboración internacional entre los grupos de oncología pediátrica.

Referencias:

- 1.- Xie Y, Davies SM, Xiang Y, et al. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973–1998). *Cancer* 2003;97(9):2229–35.
- 2.- Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute Myeloid Leucemia. *Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 21–51
- 3.-Dash A, Gilliland DG. Molecular genetics of acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14(1):49–64.
- 4.-Pession A, Rondelli R, Basso G, Rizzari C, Testi AM, Fagioli F, De Stefano P, Locatelli F, On the behalf of the AML Strategy & Study Committee of the Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP): Treatment and long-term results in children with acute myeloid leukemia treated according to the AIEOP AML protocols. *Leukemia* **19**: 2043-2053, 2005
- 5.-U. Creutzig, J. Ritter, M. Zimmermann, D. Reinhardt, J. Hermann, F. Berthold, G. Henze, H. Jurgens, H. Kabisch, W. Havers, A. Reiter, U. Kluba, F. Niggli, and H. Gadner: 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. *J Clin Oncol* **19**: 2705 - 2713, 2001
- 6.-Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Mellander L, Siimes MA, Yssing M, Zeller B, Gustafsson G, on Behalf of the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO): Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group - report of three consecutive trials. *Leukemia* **19**: 2090-2100, 2005.
- 7.-Webb DKH, Harrison G, Stevens RF, Gibson BG, Hann IM, Wheatley K. 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* **98**: 1714-1720, 2001
- 8.-Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial: MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* **101**: 130-140, 1998
- 9.-Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Vannier J-P, Michel G, Nelken B, Gandemer V, Schmitt C, Lamagnere J-P, De Lumley L, Bader-Meunier B, Couillaud G, Schaison G, Landman-Parker J, Thuret I, Dalle J-H, Baruchel A, Leverger G. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. (*Leucemie Aigue Myeloide Enfant*). *J Clin Oncol* **20**: 2774–2782, 2002
- 10.-Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, Becton D, Dahl G, Civin C, Camitta B, Carroll A, Raimondi SC, Weinstein HJ. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* **19**: 2101-2116, 2005
- 11.-Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Mellander L, Gustafsson G. Treatment stratification based on initial in vivo response in acute myeloid leukemia in children without Down's syndrome: results of NOPHO-AML trials. *Br J Haematol* **122**: 217-225, 2003
- 12.-Pui C-H, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004; 118-145

- 13.- Wells RJ, Woods WG, Buckley JD, Odom LF, Benjamin D, Bernstein I, Betcher D, Feing S, Kim T, RUymann F. Treatment of newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: a Childrens Cancer Group study. *J Clin Oncol* **12**: 2367-2377, 1994
- 14.- Kaspers GJL, Creutzig U. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. *Leukemia* **19**: 2025-2029, 2005
- 15.-Rubnitz JE, Razzouk BI, Ribeiro RC: Acute myeloid leukemia, in Pui C-H (ed): *Childhood Leukemias*. Cambridge University Press, 2006, pp 499 - 539
- 16.-Golub TR, Arceci RJ: Acute myelogenous leukemia, in Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincot, 2002, pp 545-589
- 17.-Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, Rees JKH, Wheatley K, Gray RG, Bumett AK. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia: results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10) *Blood* **89**: 2311-2318, 1997
- 18.-Ravindranath Y, Steuber CP, Krischer J, Civin CI, Ducore J, Vega R, Pitel P, Inoue S, Bleher E, Sexauer C. High-dose cytarabine for intensification of early therapy of childhood acute myeloid leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* **9**: 572-580, 1991
- 19.-O'Brien TA, Russell SJ, Vowels MR, Oswald CM, Tiedemann K, Shaw PJ, Lokwood L, Teague L, Rice M, Marshall GM. Results of consecutive trials for children newly diagnosed with acute myeloid leukemia from the Australian and New Zealand Children's Cancer Study Group. *Blood* **100**: 2708-2716, 2002
- 20.-Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper MR, Steinberg D, Dosik H, Levy R, Hoagland C, Henry P, Gottlieb A, Cornell C, Berenberg J, Hutchison JL, Raich P, Nissen N, Ellison RR, Frelick R, James GW, Falkson G, Silver RT, Haurani F, Green M, Henderson E, Leone L, Holland JF: Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB Study. *Blood* **60**: 454-462, 1982
- 21.-Buckley JD, Lampkin BC, Nesbit ME, Bernstein ID, Feig SA, Kersey JH, Piomelli S, Kim T, Hammond GD. Remission induction in children with acute non-lymphocytic leukemia using cytosine arabinoside and doxorubicin or daunorubicin: a report from the Childrens Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* **17**: 382-390, 1989
- 22.-Abbott BL, Rubnitz JE, Tong X, Srivastava DK, Pui C-H, Ribeiro RC, Razzouk BI. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* **17**: 2090-2096, 2003
- 23.-Walter AW, Hancock ML, Pui C-H, Hudson MM, Ochs JS, Rivera GK, Pratt CB, Boyett JM, Kun LE. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* **16**: 3761-3767, 1998
- 24.-Leung W, Hudson MM, Strickland DK, Phipps S, Srivastava DK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Sandlund JT, Kun LE, Bowman LC, Razzouk BI, Mathew P, Shearer P, Evans WE, Pui C-H. Late Effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* **18**: 3273-3279, 2000
- 25.-Abbott BL, Rubnitz JE, Tong X, Srivastava DK, Pui C-H, Ribeiro RC, Razzouk BI. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* **17**: 2090-2096, 2003
- 26.-Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* **106**: 154-1163, 2005

27.-CCG 213 y LAME 91 Smith FO, Alonzo TA, Gerbing RB, Woods WG, Arceci RJ. Long-term results of children with acute myeloid leukemia: a report of three consecutive Phase III trials by the Children's Cancer Group: CCG 251, CCG 213, CCG 2891. *Leukemia* **19**: 2054–2062, 2005

28.-Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Vannier J-P, Michel G, Nelken B, Gandemer V, Schmitt C, Lamagnere J-P, De Lumley L, Bader-Meunier B, Couillaud G, Schaison G, Landman-Parker J, Thuret I, Dalle J-H, Baruchel A, Levergeret G. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. (*Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant*) *J Clin Oncol* **20**: 2774–2782. 2002

29.-Wells RJ, Woods WG, Lampkin BC, Nesbit ME, Lee JW, Buckley JD, Versteeg C, Hammond GD. Impact of high-dose cytarabine and asparaginase intensification on childhood acute myeloid leukemia: a report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* **11**: 538-545, 1993

30.-Whitlock JA, Wells RJ, Hord JD, Janco RL, Greer JP, Gay JC, Edwards JR, McCurley TL, Lukens JN. High-dose cytosine arabinoside and etoposide: an effective regimen without anthracyclines for refractory childhood acute non-lymphocytic leukemia. *Leukemia* **11**: 185-189, 1997

31.-Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, Baer MR, Edwards C, Stamberg J, Qumsiyeh M, Joseph O, Moore JO, Mayer RJ, Davey F, Schiffer CA, Bloomfield CD. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior Failure-Free and Overall Survival when repetitive cycles of High-Dose Cytarabine are administered. *J Clin Oncol* **17**: 3767-3775, 1999

32.- Lange BJ, Kobrinsky N, Barnard DR, Arthur DC, Buckley JD, Howells WB, Gold S, Sanders J, Neudorf S, Smith FO, Woods WG. Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. *Blood* **91**: 608-615, 1998

33.- Taub JW, Matherly LH, Stout ML, Buck SA, Gurney JG, Ravindranath Y. Enhanced metabolism of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine in Down syndrome cells: a contributing factor to the superior event free survival of Down syndrome children with acute myeloid leukemia. *Blood* **87**: 3395-3403, 1996

34.-Meshinchi S and Arceci RJ Prognostic Factors and Risk-Based Therapy in Pediatric Acute Myeloid Leukemia *Oncologist* 2007;12:341-355

35.- Pui CH, Raimondi SC, Srivastava DK, Tong X, Behm FG, Razzouk B et al , Prognostic factors in infants with acute myeloid leukemia *Leukemia* (2000) 14, 684–687

36.- Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S, Pounds S, Pui CH, and Ribeiro RC Prognostic Factors and Outcome of Recurrence in Childhood Acute Myeloid Leukemia , *Cancer* 2007;109:157–63

37.- Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Mellander L, Siimes MA, Yssing M, Zeller B, Gustafsson G, on Behalf of the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO): Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group - report of three consecutive trials. *Leukemia* **19**: 2090-2100, 2005.

38.- Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, Becton D, Dahl G, Civin C, Camitta B, Carroll A, Raimondi SC, Weinstein HJ. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* **19**: 2101-2116, 2005

39.- Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Jonmundsson G, Gustafsson G. Treatment stratification based on initial in vivo response in acute myeloid leukaemia in children without Down's syndrome; results of NOPHO – AML trials. *Br J Haematol.* 122: 217-25

- 40.- Abrahamsson J, Forestier E, Heldrup J, Heldrup J, Palle J, Zeller B, Hasle H. Response-Guided Induction Therapy in Pediatric Acute Myeloid Leukemia with Excellent Remission Rate. *J Clin Oncol*. 29: 310-15, 2011
- 41.- Wells RJ, Woods WG, Buckley JD, et al. Treatment of newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2367-77.
- 42.- Creutzig U, Reinhardt D. Current controversies: which patients with acute myeloid leukaemia should receive a bone marrow transplantation? A European view. *Br J Haematol* 2002;118(2):365-77
- 43.- Bleakley M, Lau L, Shaw PJ, et al. Bone marrow transplantation for paediatric AML in first remission: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(10):843-52.
- 44.- Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002;118(2):385-400.
- 45.- Woods WG, Neudorf S, Gold S, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2001;97(1):56-62.
- 46.- Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, et al. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1998;101(1):130-40.
- 47.- Amadori S, Testi AM, Arico M, et al. Prospective comparative study of bone marrow transplantation and postremission chemotherapy for childhood acute myelogenous leukemia. The Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993;11(6):1046-54.
- 48.- Gibson B, Hann I, Webb I, et al. Should stem cell transplantation (SCT) be recommended for a child with AML in 1st CR. *Blood* 2007;106:171.