

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: EVALUACION CLINICO TERAPEUTICA EN NIÑOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. (PERIODO 1995-2004)

Carmen Luisa Insausti(*), María Auxiliadora Sánchez Alvarado(**), Morelis Eugenia Navarro Vazquez(***)

RESUMEN:

Objetivo: Identificar las características clínico-hematológicas y la evolución terapéutica de niños con Leucemia Mieloide Aguda, no promielocítica de novo, en el Servicio de Hematología del HUC entre 1995-2004.

Método: Estudio clínico-epidemiológico descriptivo y retrospectivo a través de la revisión de historias clínicas de pacientes menores de 18 años, tratados según el Protocolo P94 o el Protocolo modificado (PM), con sustitución de Idarubicina por Daunorubicina

Resultados: Las características clínicas más frecuentes fueron fiebre, astenia, disnea, adenomegalias, palidez y hepatomegalia. La mayoría se presentó con anemia, leucocitosis y trombocitopenia. La incidencia de infiltración del SNC fue 5%. Cinco pacientes recibieron el P94 y 15 el PM. El P94 produjo 80% de remisión completa (RC) y el PM 73% (diferencia no significativa). La Sobrevida Libre de Eventos (SLEv), Sobrevida libre de enfermedad (SLE) y Sobrevida Total (ST) a los 26 meses de seguimiento fue 33.3%, 50% y 37.5% respectivamente para el P94 y de 14.3%, 20% y 18.7% para el PM (diferencias no significativas).

Conclusiones: Los resultados son levemente superiores a los obtenidos en el HUC con el PN80 y el P86, e inferiores a los obtenidos por grupos internacionales. *Arch Venez Pueric Peditr* 2007; 70 (1): 7 - 15

Palabras Clave: Leucemia Mieloide Aguda, Tratamiento, Quimioterapia.

SUMMARY:

Objective: To identify clinical - hematological features and treatment results of 20 children with Acute Myeloid Leukemia, non promyelocytic diagnosed and treated in The Hematology Service of Caracas University Hospital between 1995 - 2004.

Method: The study is of a retrospective, descriptive and clinical-epidemiologic type. Data was obtained by chart review of patients <18 years old treated by P94 regimen or Modified (MP) in which Idarubicin was changed by Daunorubicin.

Results: Relevant clinical features were fever, fatigue, dispnea, lymph node enlargement, pallor and hepatomegaly. Most patients presented anemia, leukocytosis and thrombocytopenia. Central nervous system infiltration was present in 1 patient (5%). Five received P94 and 15 received MP. P94 produced 80% and MP 73% complete remissions (non statistical difference). The Event Free Survival (EFS), Disease Free Survival (DFS) and Total Survival (TS) at 26 months with P94 were 33.3%, 50% y 37.5% and with the Modified Protocol 14.3%, 20% y 18.7% (non statistical difference).

Conclusion: Results are slightly better than previously obtained at The University Hospital with PN80 and P86, but lower than those obtained by international groups. *Arch Venez Pueric Peditr* 2007; 70 (1): 7 - 15

Key Words: Acute Myeloid Leukemia, treatment, Chemotherapy

INTRODUCCIÓN:

La Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) es una enfermedad maligna de la médula ósea (MO) causada por una transformación del stem cell hematopoyético, cuya capacidad de auto-renovación y disminución en la diferenciación ocasiona acumulación de células inmaduras y supresión de la hematopoyesis normal(1,2). Representa cerca de 20% de las leucemias agudas observadas en niños y adolescentes y alrededor de 80% de las observadas en los adultos(3). Su tratamiento constituye un reto para la mayoría de los grupos de investigadores pues aún en los momentos actuales menos del 40% de los niños sobrevive más de 5 años cuando se trata con quimioterapia solamente y un porcentaje algo mayor cuando recibe trasplante de MO de donantes relacionados histocompatibles en la primera remisión(4)

Los esquemas de quimioterapia utilizados generalmente contemplan una fase de inducción con la combinación de Ara C por 7 días y un antracíclico (Daunorubicina o su análogo Idarubicina) por 3 días (7 x 3), seguida de una fase post-remisión con quimioterapia más intensiva para intentar eliminar los blastos residuales o la realización de un trasplante alogénico de MO (5), el cual según algunos debe reservarse para los pacientes con anomalías citogenéticas de mal pronóstico, para los que presenten recaídas tempranas o luego de una segunda RC(6).

El objeto del presente trabajo es señalar las características clínicas y hematológicas y la evolución terapéutica de 20 niños con LMA de novo, no promielocítica, tratados en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas con el Protocolo de quimioterapia 94 (P94) original o su modificación, durante el periodo 1995-2004 y compararlas con las obtenidas con los protocolos previamente utilizados en el HUC y por grupos internacionales.

MÉTODO:

Desde enero de 1995 hasta diciembre de 2004 se diagnosticaron en el Servicio de Hematología y Banco de Sangre del HUC 31 niños con LMA, de los cuales 7 correspondieron

- (*) Hematólogo Directora del Postgrado de Hematología de la Universidad Central de Venezuela, cede Hospital Universitario de Caracas. Jefe del Servicio de Banco de Sangre y Hematología del Hospital Universitario de Caracas. Dirección: Calle Roraima, Quinta El Muro Chuao. Teléfono: 02126067318-04142352894. Fax: 02126067368. Correo Electrónico caymed@cantv.net
- (**) Pediatra - Hematólogo, Adjunto del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas.
- (***) Médico Internista - Hematólogo. Adjunto del Servicio del Banco de Sangre del Hospital Universitario de Caracas.

a Leucemia promielocítica y 24 a LMA no promielocítica. De estos, 20 fueron tratados con los protocolos de quimioterapia P94 o su modificación. La edad de los pacientes varió entre los 4 y 18 años con un promedio de 11,3 años, 75% pertenecía al género masculino y 25% al femenino. Relación M/F: 3/1 La distribución por edad y género se presentan en la fig. 1.

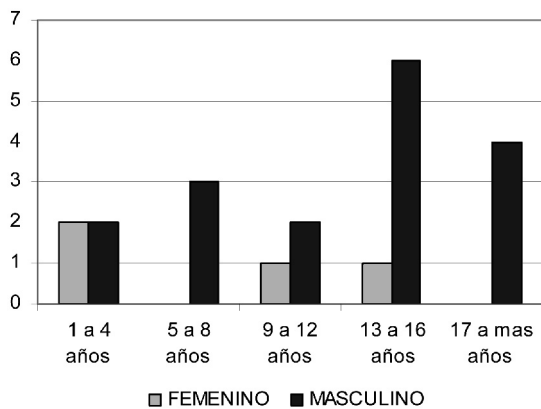


Figura 1. Distribución por edad y sexo

El diagnóstico de LMA se estableció en base a los parámetros clínicos y hematológicos aceptados internacionalmente. A todos los pacientes se les realizó hematología, pruebas de función hepática y renal, serología, pruebas de coagulación, aspirado y biopsia de MO, estudio del Líquido Céfalo Raquídeo (LCR) y ecocardiograma. Los estudios inmunofenotípicos se realizaron en 85% de los pacientes, los citoquímicos en 25% y los de biología molecular en 35%. Para la clasificación morfológica se siguieron los criterios del grupo FAB(2).

El P94 y su modificación (Protocolo Modificado) se presentan en las Fig. 2 y 3. La diferencia básica entre uno y otro fue la utilización de Idarubicina como antracíclico en el primero y de Daunorubicina en el segundo. Para la Inducción se utilizó Ara C a 120 mg/m²/ (3,8 mg/kg) intravenoso (IV) en infusión de 3 horas, cada 12 horas desde el día 1 hasta el día 7 (total 14 dosis) e Idarubicina 12 mg/m² (0,4 mg/kg/día) en bolo los días 1 al 3, ó Daunorubicina 45 mg/m²/día por 3 días (7 x 3) y quimioterapia intratecal (IT) profiláctica con Ara C y Metotrexate (MTX) a dosis ajustada según la edad más Dexametasona a igual dosis para todos. La re-evaluación de la MO se realizó el día 14, si contenía más de 5% de blastos se repetía el tratamiento de inducción, si era hipocelular con menos de 5% se difería la quimioterapia y se repetía el estudio de MO con intervalo de 1 semana hasta evidenciar la recuperación, si era normocelular y contenía menos de 5% de blastos se procedía a la Terapia de Consolidación, la cual consistía en un curso de Ara C e Idarubicina o Daunorubicina a iguales dosis por 5 y 2 días

Drogas	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	→	21
Inducción											
ARA C	120 mg/m ² /12h (3,8 mg/kg/d)	■	■	■	■	■	■	■	■		
IDARUBICINA	12 mg/m ² /d (0,4 mg/kg/d)	■	■	■							
QT IT TRIPLE		■									
MO											■
Consolidación											
ARA C	120 mg/m ² /12h (3,8 mg/kg/d)	■	■	■	■	■					
IDARUBICINA	12 mg/m ² /d (0,4 mg/kg/d)	■	■	■							
QT IT TRIPLE		■									
Intensificación A											
ARA C	3 g/m ² /12 h (96 mg/kg/d)	■	■	■	■	■					
ETOPOSIDO	150 mg/m ² /d (4,8 mg/kg/d)	■	■	■							
Intensificación B											
ARA C	3 g/m ² /12 h (96 mg/kg/d)	■	■	■							
IDARUBICINA	12 mg/m ² /d (0,4 mg/kg/d)	■	■	■							
Mantenimiento 1											
ARA C	100 mg/m ² /d (3,2 mg/kg/d)	■	■	■	■	■					
IDARUBICINA	8 mg/m ² /d (0,3 mg/kg/d)	■	■	■							
Mantenimiento 2											
6-TIOGUANINA	200 mg/m ² /d (2 mg/kg/d)	■	■	■	■	■					
ETOPOSIDO	150 mg/m ² /d (4,8 mg/kg/d)	■	■	■							
REPETIR 1 Y 2											

MO Y QT IT TRIPLE (Ara C: 40 mg + Metotrexate: 12 mg + Dexametasona 4 mg) ANTES DE CADA CICLO

Figura 2. Esquema del protocolo p94

respectivamente. A ésta seguía la Fase de Intensificación A con Ara C a 3 g/m² (96 mg/kg) IV en infusión de 3 horas cada 12 horas por 5 días (total 10 dosis) y Etopósido a 150 mg/m²/día (4,8 mg/kg/día) IV en infusión de 1 hora los días 6 al 8, seguido al obtenerse la recuperación hematológica de la Fase de Intensificación B de nuevo con Ara C a 3 g/m² (96 mg/kg) IV en infusión de 3 horas cada 12 horas por 3 días (6 dosis), días 1 al 3 e Idarubicina a 12 mg/m²/día (0,4 mg/kg/día) IV o Daunorubicina 45 mg/m²/día, en bolo por 2 días (días 4 y 5), finalmente la Fase de Mantenimiento con ciclos alternos de Ara C a 100 mg/m²/día (3,2 mg/kg/día) SC del día 1 al 5 (5 dosis) más Idarubicina a 8 mg/m²/día (0,26 mg/kg/día) o Daunorubicina a 40 mg/m² en bolo los días 1 y 2, y 6-Thioguanina a 200 mg/m²/día (2 mg/Kg/día) VO del día 1 al 5 más Etopósido a 150 mg/m²/día (4,8 mg/kg/día) IV del día 1 al 3. Cada ciclo de Mantenimiento se cumplió cada 3 meses alternando el 1 y el 2 por un total de 2 veces cada uno, en un tiempo total de un año. La profilaxis del SNC y la

Drogas	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8 →	21
Inducción										
ARA C	120 mg/m ² /12h (3,8 mg/kg/d)	■	■	■	■	■	■	■	■	
DAUNORUBICINA	45 mg/m ² /d (0,4 mg/kg/d)	■	■	■						
QT IT TRIPLE		■	■							
MO										■
Consolidación										
ARA C	120 mg/m ² /12h (3,8 mg/kg/d)	■	■	■	■	■				
DAUNORUBICINA	45 mg/m ² /d (0,4 mg/kg/d)	■	■							
QT IT TRIPLE		■	■							
Intensificación A										
ARA C	3 g/m ² /12 h (96 mg/kg/d)	■	■	■	■	■				
ETOPOSIDO	150 mg/m ² /d (4,8 mg/kg/d)	■	■	■						
Intensificación B										
ARA C	3 g/m ² /12 h (96 mg/kg/d)	■	■	■						
DAUNORUBICINA	45 mg/m ² /d (0,4 mg/kg/d)	■	■							
Mantenimiento 1										
ARA C	100 mg/m ² /d (3,2 mg/kg/d)	■	■	■	■	■				
DAUNORUBICINA	40 mg/m ² /d (0,3 mg/kg/d)	■	■							
Mantenimiento 2										
6-TIOGUANINA	200 mg/m ² /d (2 mg/kg/d)	■	■	■	■	■				
ETOPOSIDO	150 mg/m ² /d (4,8 mg/kg/d)	■	■							
REPETIR 1 Y 2										
MO Y QT IT TRIPLE (Ara C: 40 mg + Metotrexate: 12 mg + Dexametasona 4 mg) ANTES DE CADA CICLO										

Figura 3. Esquema del protocolo modificado

evaluación de MO se realizaron antes de cada ciclo de mantenimiento y las evaluaciones hematológicas y de función hepática cada 2 y 4 semanas respectivamente para ajustar la dosis de los medicamentos a los valores obtenidos.

La respuesta al tratamiento se evaluó por la obtención de Remisión Completa (RC), por la Sobrevida Libre de Eventos (SLEv.), Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) y Sobrevida Total (ST).

La Remisión Completa se definió como la regresión de todos los síntomas y signos, la desaparición de toda evidencia hematológica de enfermedad con menos del 5% de células leucémicas y la restauración de la función normal de la MO con recuperación de las series eritrocítica, granulocítica ($> 1 \times 10^9/L$ neutrófilos en sangre periférica) y megacariocítica ($> 100 \times 10^9/L$ plaquetas en sangre periférica).

La Sobrevida Libre de Eventos se consideró como el tiempo comprendido desde el diagnóstico hasta el primer evento (falla en adquirir RC, recaída, muerte por cualquier

causa, abandono, malignidad secundaria).

La Sobrevida Libre de Enfermedad, como el tiempo desde el momento de alcanzar la RC hasta la aparición de cualquier evidencia de actividad leucémica medular o extramedular.

La Sobrevida Total se estimó desde el diagnóstico hasta la muerte o la última observación.

El cálculo de las sobrevidas se realizó por el método no paramétrico de análisis actuarial de Kaplan-Meier.

RESULTADOS:

Los síntomas y signos más frecuentes fueron fiebre en 80%, astenia en 40% y disnea en 25%. Cuadro 1. Los resul-

**Cuadro 1. Pacientes con leucemia mieloide aguda
síntomas y signos. H.U.C. caracas 1995-2004**

SINTOMA	n=20	%
Fiebre	16	80
Astenia	8	40
Cefalea	1	5
Disnea	5	25
Otros	11	55
SIGNO		
Adenomegalia	18	90
Palidez	16	80
Petequias-Equimosis	7	35
Hepatomegalia	12	60
Esplenomegalia	10	50

tados hematológicos revelaron un valor promedio de Hemoglobina (Hb) de 8,4 gr/dl +/- 2,3 (2,2 a 11,1 gr/dl), hematocrito (Hto) 24,9% +/- 7,8% (7,0 a 35,2%), glóbulos blancos (GB) 55,8 +/- 61,5 x 10⁹/L (0,8 a 253,0 x 10⁹/L) y plaquetas 69,3 +/- 76,0 x 10⁹/L (7,0 a 263,0 x 10⁹/L). La distribución de los tipos morfológicos según la clasificación FAB se presenta en el cuadro 2. El estudio del LCR detectó células leucémicas en 5% de los pacientes al momento del diagnóstico.

De los 20 pacientes, 5 (25%) recibieron el P94 y 15 (75%) el PM. La evolución inicial (post-inducción) de los

Cuadro 2. Pacientes con leucemia mieloide aguda. Clasificación fab. H.U.C. Caracas 1995-2004

SUBTIPO DE LMA	n=20	(%)
M4	5	21,9
M2	6	37,5
M1	7	45,5
M5	0	0
M5b	0	0
M6	0	0
M7	1	100
M0	0	0
M5a	1	100
TOTAL	20	29

pacientes de acuerdo al protocolo recibido se presenta en el cuadro 3. Con el P94, 4 de los 5 niños (80%) alcanzaron RC, 1 (20%) no respondió y se desconoce su evolución porque continuó tratamiento en otro hospital. Con el PM, de los 15 niños, 11 (73%) alcanzaron RC, 1 (7%) murió en inducción

Cuadro 3. Pacientes con leucemia mieloide aguda. Evolución por protocolo. H.U.C. Caracas 1995-2004

EVOLUCIÓN	P94		PROTOCOLO MODIFICADO	
	n=5	(%)	n=15	%
RC	4	(80,0)	11	(73,3)
RP	0	(0,0)	0	(0,0)
No RC	1	(20,0)	3	(20,0)
Muerte en inducción	0	(0,0)	1	(6,7)
Abandono de tratamiento	0	(0,0)	0	(0,0)
TOTAL	5	(100,0)	15	(100,0)

y 3 (20%) no respondieron. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de RC. De los 4 pacientes que alcanzaron RC con el P94, 2 recayeron en MO a los 12 y 19 meses y fallecieron, 1 murió en RC y 1 se encuentra vivo en RC con un tiempo de seguimiento de 73 meses. De los que alcanzaron RC con el PM, 5 recayeron en MO entre los 4 y 16 meses, 2 abandonaron tratamiento y 4 están vivos en RC con tiempos de seguimiento entre 24 y 100 meses. El promedio de hospitalización con el P94 fue de 123 +/- 47 días (61-90 días) y de 141 +/- 99 días (2-358 días) con el P M. Con el P94, La SLEv fue de 33,3% a los 20

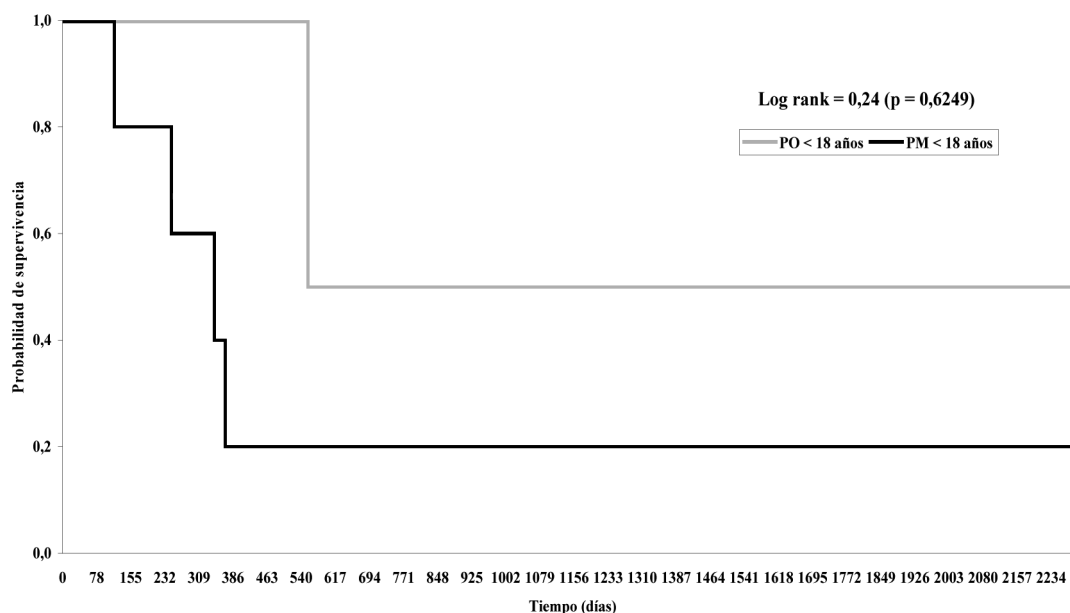


Figura 4. Curva de sobrevivencia de Kaplan-Meier del Protocolo 94 en menores de 18 años (sobrevivencia libre de eventos)

meses y se mantuvo así durante 6 años de seguimiento; con el Protocolo Modificado fue de 14,3 a los 13 meses y durante 5 años de observación Fig. 4. Con el P94 el 50% de los

pacientes se encontraba libre de enfermedad a los 18 meses y durante más de 6 años de observación. Con el PM la probabilidad de SLE desde los 13 meses en adelante fue de 20%

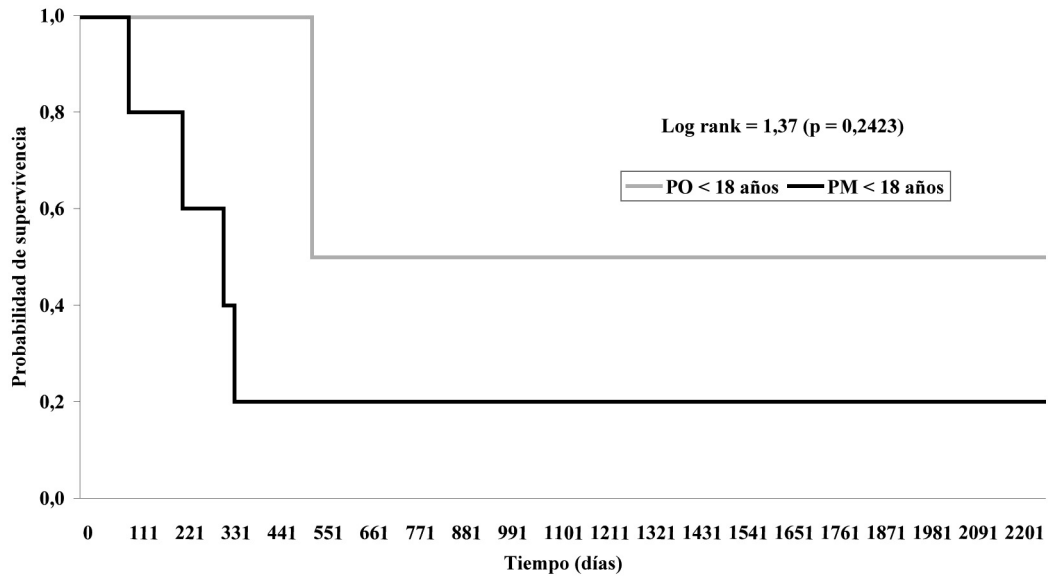


Figura 5. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier del Protocolo 94 en menores de 18 años (sobrevida libre de enfermedad)

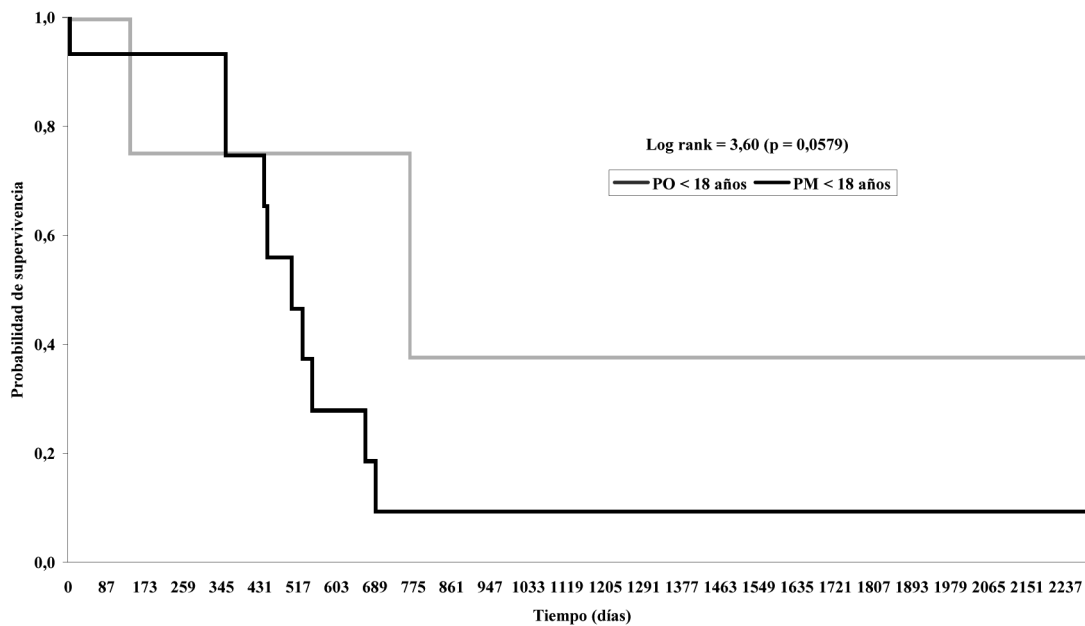


Figura 6. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier del Protocolo 94 en menores de 18 años (sobrevida total)

Fig. 5. La ST para los pacientes tratados con el P94 fue de 37,5% desde los 26 meses hasta los 6 años de observación; para los tratados con el Protocolo Modificado fue de 18,7% desde los 23 meses hasta los 6 años de seguimiento Fig. 6, El resumen de la evolución general de los pacientes de acuerdo al protocolo utilizado se presenta en el cuadro 4. La com-

Cuadro 4. Pacientes con leucemia mieloide aguda. Estado actual

ESTADO	P94		PROTOCOLO MODIFICADO	
	n=5	(%)	n=15	(%)
Vivo RC	1	(20,0)	4	(26,6)
Muerte en inducción	0	(0,0)	1	(6,6)
No RC	1	(20,0)	3	(20,0)
Muerte en RC	1	(20,0)	0	(0,0)
Recaída	2	(40,0)	5	(33,3)
Abandono	0	(0,0)	2	(13,3)

paración del P94 y el PM con los protocolos internacionales se muestra en el cuadro 5.

Cuadro 5. Pacientes con leucemia mieloide aguda. Comparación de protocolos. H.U.C. Caracas 1995-2004

PROTOCOLOS	SLEv	SLE	ST
P 94 (4 años)	33,3%	50%	37,5%
PROTOCOLO MODIFICADO (5 años)	14,3%	20%	18,7%
BFM 93 (5 años)	51%	62%	-
CCG 2891 (10años)	39%	51%	-
MRC AML 12 (5 años)	52%	58%	61%
LAME SP (5 años)	55%	62%	72%
AIEOP LMA 92 (10 años)	52%	58%	55%
St JUDAS AML 97 (5 años)	45%	58%	48%

La causa de muerte, conocida en 4 pacientes, fue infección en 3 (75%) (2 con leucemia refractaria, 1 durante la inducción) en los tratados con el P94 y hemorragia cerebral en 1(25%) en RC, tratado con el Protocolo Modificado

DISCUSION:

En los últimos tres años, la LMA, ha ocupado el segundo lugar entre las patologías hematológicas malignas diagnosticadas en menores de 18 años en el Servicio de Hematología del HUC, precedida por la Leucemia Linfoblástica Aguda. Los síntomas y signos de presentación más frecuentes (fiebre, astenia, palidez, sangrado cutáneo, etc.) han sido los mismos que los observados en series previas del HUC (7,8,9) y en grupos con casuísticas mayores (10,4). Las mismas consideraciones son válidas para los hallazgos hematológicos, pues al igual que lo observado en diversas poblaciones la enfermedad se presentó predominantemente con anemia, trombocitopenia y valores de G.B entre 0,5 y 306,0 x 10⁹/L (10,4). Las variantes morfológicas según la clasificación FAB (French-American-British) más frecuentes fueron M1 (leucemia indiferenciada), M2 (leucemia con maduración en la serie mieloide) y M4 (leucemia mieloblastica y monoblastica), a diferencia de lo observado en el grupo previamente tratado en el HUC con el Protocolo Nacional 80 (PN80) y con el Protocolo 86 (P86) en el que predominaron las variantes M4 y M5, (11). Investigadores de otros países afirman que entre 50 a 60% de los niños con LMA presentan los subtipos M1, M2, M3 (leucemia promielocítica), M6 (leucemia eritroblastica), M7 (leucemia megacarioblastica); 40% sólo los subtipos M4, M5 y alrededor de 80% de los lactantes, el subtipo M4, M5 (12). La infiltración del SNC al momento del diagnóstico se observó en uno de los pacientes (1/20: 5%), variedad M4, con leucocitosis, lo cual coincide en frecuencia (7%) y características hematológicas con lo publicado en la literatura(13).

En cuanto a la respuesta al tratamiento, las tasas de RC (80%) y de persistencia de enfermedad (20%) en los niños tratados con el P94 cuya inducción contempló Ara C – Idarubicina, no mostraron diferencia significativa con las obtenidas en los niños tratados con el Protocolo Modificado (73% de RC, 7% de muertes en inducción y 20% de persistencia de enfermedad), cuya inducción consistió en Ara C – Daunorubicina, aunque pareciera haber una tendencia positiva a favor de la primera.

La comparación de los resultados obtenidos en el Protocolo Modificado con los previamente logrados en el HUC con el PN 80, que también empleó la combinación Ara C – Daunorubicina (7x3) y produjo una tasa RC de 64% y con el P86 que extendió el uso de Ara C a 10 días (10 x3) y sólo produjo 36% de RC, debido a que la prolongación del Ara C aumentó la tasa de mortalidad en inducción(9), nos lleva a plantear que la mejoría de los resultados no puede atribuirse a la combinación Ara C- Daunorubicina, sino

probablemente a las mejoras ocurridas en el tiempo, las cuales incluyen mejores métodos diagnósticos, mayor apoyo transfusional, antibioticoterapia, equipo mejor capacitado y ambientes adecuados.

Igualmente la comparación de las tasas de RC obtenidas con el P94 y el Protocolo Modificado con las de algunos grupos internacionales con casuísticas mucho más numerosas, que utilizaron esquemas de inducción similares, evidencia coincidencia con algunas e inferioridad con otras, así por ejemplo, para el grupo alemán (BFM) las tasas de RC fueron 76,4% con el BFM-83; 74,9% con el BFM-87 y 82,2% con el BFM-93, (14). Para el Children's Cancer Group (CCG) en 3 ensayos clínicos: el CCG 251 y 213 (1979 – 1995) las tasas de RC fueron 77% y 78% respectivamente y 80% para el CCG 2891 que intensificó la terapia de inducción. Las fallas fueron 12%, 16% y 11% y las muertes en inducción 12%, 5% y 5% respectivamente. Según los investigadores, los mejores resultados obtenidos con el CCG 2891 se debieron a las dosis intermedias de Ara C y de Daunorubicina y a la prolongación del tiempo de administración(15). El Medical Research Council en dos ensayos clínicos consecutivos con 698 niños: el AML 10 (1988-1995) y el AML 12 (1995-2000), en los que evaluó la evolución de los pacientes de acuerdo a la edad y características clínicas, obtuvo tasas de RC entre 89 y 94%, y 4% muertes en inducción, independientemente de la edad, con menos persistencia de enfermedad en los niños más pequeños(12). El grupo Cooperativo Francés LAME (Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant) en la evaluación consecutiva de tres protocolos: el LAME 89 y LAME 91 (1988-1996), con 47 y 262 niños y el LAME SP (1997-1998) con 32 niños, obtuvo 90% de RC con los dos primeros (evaluados juntos), 5% muertes en inducción y 6% persistencia de enfermedad. Con el Protocolo LAME SP la RC fue 84% y la muerte en inducción 3%. El Grupo Cooperativo de la Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) obtuvo con el LAM 82: 82% de RC, 8,8% muertes en inducción y 8,8% sin respuesta; con el LAM 87: 82% de RC, 5,3% muertes en inducción y 12,6% sin respuesta, con el LAM 87M: 64,9% de RC, 14,3% muertes en inducción y 20,8% sin respuesta y finalmente con el LAM 92: 88,8% de RC, 6,2% muertes en inducción y 5% sin respuesta. Según los autores los pobres resultados obtenidos con el Protocolo 87M se debió al elevado número de pacientes con infiltración del SNC incluido en el estudio (16). Finalmente el St Jude Children's Research Hospital de Memphis en cinco ensayos terapéuticos consecutivos conducidos entre 1980 y 2000 en 251 niños con LMA, obtuvo con el Protocolo AML-80 75% de RC y 6% muertes en inducción; con el AML-83 85% de RC y 1,5% muertes en inducción; con el AML-87 la RC disminuyó a 76% con 3,5% muertes en inducción, lo cual se atribuyó a la severa toxicidad gastrointestinal ocasionada por la forma de administrar el Ara C y el Etopósido. Con el Protocolo AML-97, cuyos

resultados para el 2005 no estaban totalmente analizados sino referidos a 40 pacientes, obtuvo la tasa de RC más precoz y elevada (90%) atribuida a la infusión continua de Ara C(17).

En el presente estudio, luego de la RC tanto con el P94 como con el Protocolo Modificado, a pesar de las fases de consolidación, intensificación y mantenimiento, los niños mostraron una tendencia manifiesta a recaer, quedando al final del tratamiento con el P94, sólo uno en RC sostenida por más de 6 años de seguimiento y en el Protocolo Modificado 4 con un promedio de 52 meses de seguimiento. Esto, expresado en términos de sobrevida significa para el P94 una SLEv de 33,3 % a los 20 meses, una SLE de 50% a los 18 meses y una ST de 37,5% a los 26 meses y para el Protocolo Modificado una SLEv de 14,3% a los 13 meses, SLE de 20% a los 13 meses y una ST de 18,7% a los 23 meses de seguimiento. Al comparar estas cifras con aquellas obtenidas con los protocolos previamente utilizados en el HUC, el PN80 y el P86, se evidencia claramente que en el curso de los años se ha avanzado poco en el tratamiento de los niños con LMA, pues las curvas de ST se mantienen prácticamente iguales en el mismo tiempo de seguimiento, es decir, PN80 y P86 (en conjunto) 10%(11), Protocolo Modificado 18,7% y P94 37,5%, éste último con un número de pacientes demasiado escaso para obtener conclusiones definitivas.

La comparación de estos resultados con los de los mismos grupos internacionales previamente analizados evidencia que también entre ellos se observa una marcada tendencia a recaer y por ello algunos han utilizado diferentes estrategias post-remisión. Para el grupo alemán, con el Protocolo AML BFM-83, la probabilidad de SLEv y de SLE a los 5 años fue 47% y 62% respectivamente, con el AML BFM-87 42% y 57% y con el AML BFM-93 51% y 62% respectivamente. Entre ellos, la probabilidad de SLE a los 5 años fue similar en los pacientes que utilizaron Idarubicina ($51 \pm 4\%$) o Daunorubicina ($50 \pm 4\%$), pero en términos generales los pacientes evolucionaron mejor con el BFM-93, que contempló intensificar la terapia con HAM (altas dosis de Ara C y Mitoxantrone) y un tiempo de mantenimiento de 1,5 años, relativamente prolongado según el criterio de los que recomiendan omitir el mantenimiento cuando se intensifica la terapia(18). El Children's Cancer Group utilizó esquemas de quimioterapia altamente intensivos post RC y auto o alo-transplantes y con ellos las tasas de SLEv y SLE a los 10 años mostraron una mejoría continua desde 29% y 36% con el CCG 251, 32% y 44% con el CCG 2891, a 39% y 51% con el CCG2891 que utilizó el régimen DCTER(15). En todos los estudios los niños con donantes compatibles tuvieron mejor sobrevida a los 8 años que aquellos sin donantes (47% versus 34%) y en el CCG 2891 la SLE fue superior en los que recibieron alo-transplante que en los que recibieron auto-transplante.

El Medical Research Council en el estudio AML 10 y AML 12, luego de la RC siguió aproximaciones diferentes. En el AML 10, los niños con un hermano compatible recibieron un trasplante de MO en primera remisión, los restantes fueron distribuidos aleatoriamente entre trasplante autólogo de MO y ninguna terapia de mantenimiento. En el AML 12 se siguió una terapia post-remisión adaptada a tres categorías de riesgos: bueno, malo y estándar. Los resultados obtenidos con ambos protocolos fueron similares: SLEv 52%, SLE 58%, ST 61% a los 5 años, 9% muertes en remisión y 37% recaídas acumuladas. El análisis multivariado detectó peor sobrevida en los pacientes mayores, con leucocitosis y anomalías citogenéticas de mal pronóstico y el factor más importante para las recaídas fue la persistencia de más de 15 % de blastos después del primer ciclo de QT(12).

El grupo cooperativo francés LAME utilizó una terapia post-remisión similar en la fase de consolidación en los tres protocolos (LAME 89, LAME 91 y LAME SP). Los pacientes que recibieron los protocolos LAME 89 y 91 tuvieron una SLEv, SLE y ST a los 5 años de 48%, 53% y 60% respectivamente, con una incidencia acumulada de muertes en RC de 4% y 6% respectivamente. Los pacientes que recibieron el protocolo LAME SP tuvieron una SLEv, SLE y ST de 55%, 62% y 72% respectivamente, con una disminución a 3% de las muertes en RC. La SLE y la ST fue similar entre los que recibieron o no mantenimiento, pero la probabilidad de adquirir una segunda RC fue significativamente más alta en los que no recibieron mantenimiento ($p = 0,004$), lo cual se atribuyó, al igual que en otros estudios(19), al incremento del gen de resistencia multi-droga (MDR1) en las células inmaduras de los que recibieron mantenimiento por la exposición prolongada a Ara C a bajas dosis.

El grupo de la Associazione Italiana Di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) en sus cuatro estudios multicéntricos consecutivos previamente descritos (ALM-82, ALM-87, ALM-87M y ALM-92), utilizó como estrategia para aumentar la SLE un programa de quimioterapia para potenciar la citorreducción y disminuir la emergencia de clones leucémicos resistentes a las drogas. En el ALM-82 a los 10 años, la SLEv fue 29%, la SLE 35% y la ST 37%, con una incidencia acumulada de muertes en RC de 6,4%. En el ALM-87 aumentaron las muertes en RC a 9,6%, la SLEv a los 10 años fue 26%, la SLE 32% y la ST 41%. Concluyeron que el alo-trasplante HLA idéntico fue la mejor estrategia post-consolidación. En el ALM-87M se observó un aumento en el número de pacientes menores de 25 años que permanecía en primera remisión a los 3,5 años (83%), pero con recaídas progresivas produciendo a los 10 años una SLEv de 16%, SLE de 24%, ST de 31% y 6,5% muertes acumuladas en RC. En el ALM-92 la SLEv fue 52%, la SLE 58% y la ST 55% a los 10 años y la incidencia acumulada de muertes en RC de 7,1%(16).

La estrategia post-remisión que empleó el St Jude Children's Research Hospital de Memphis en sus estudios consecutivos entre 1980 y 2000 varió igualmente entre quimioterapia y trasplantes. En el estudio AML-80, la SLEv fue 26,8% a los 15 años para los que recibieron solo quimioterapia secuencial y 44,4% para el grupo trasplantado. En el estudio AML-83 que utilizó solo quimioterapia intensiva la SLEv a los 10 años fue 9% y la SLE y ST estimada a los 10 años, de 19,2%. En este estudio se observó un aumento de las recaídas en el SNC con respecto al AML-80. En el estudio AML-87 el cual se basó en tratamiento con quimioterapia con adaptación a las concentraciones plasmáticas de las drogas, el resultado fue una tasa de muerte en remisión relativamente alta (10%) con SLEv a los 10 años de 33%, SLE 43,5% y ST estimada 49%. En el Protocolo AML-91 se cambió el esquema de inducción tradicional por 2CDA solo, contemplo dos brazos de terapia post-remisión, uno para trasplante y el otro para quimioterapia. La probabilidad de SLEv a los 10 años fue 44%, SLE 56% y ST 53%, similar en ambos grupos. El protocolo AML-97 que combinó 2CDA con ARA-C para el momento del análisis estimó la SLEv en 45%, SLE en 58% y ST en 48% a los 5 años.

La conclusión que se extrae de los diferentes estudios analizados es que en los momentos actuales las curvas de sobrevida de los pacientes pediátricos con LMA presentan una etapa de meseta, a pesar del aumento en la intensidad de los esquemas de quimioterapia y aún del trasplante y que la resistencia de la enfermedad sigue siendo la principal causa de falla terapéutica ya que más de 50% de los pacientes finalmente sucumben a consecuencia de la enfermedad. Sin embargo, nuestra observación es que aún cuando los resultados a nivel mundial continúan siendo desesperanzadores, son superiores a los obtenidos en el presente estudio con el P94 y el Protocolo Modificado, lo cual debe llevar a implementar algunas medidas que contemplen bien sea la incorporación en la rutina de los estudios de biología molecular y citogenética para conocer la presencia de oncogenes o las alteraciones cromosómicas a fin de realizar una adecuada estratificación en categorías de riesgo que permita el ajuste de la quimioterapia a cada categoría incluyendo el uso de nuevas drogas o bien el empleo de trasplantes de MO en casos particulares con donantes compatibles, para intentar acercarse a los mejores resultados publicados. Es necesario intentar disminuir la mortalidad en inducción a través de medidas de soporte más adecuadas que incluyan una terapia transfusional disponible en el momento preciso con el componente sanguíneo adecuado, un manejo de las complicaciones infecciosas con la antibióticoterapia óptima, factores estimulantes de colonias, manejo adecuado de las complicaciones metabólicas y apoyo de las unidades de cuidados intensivos en los casos requeridos. También es importante fortalecer los equipos de estudios en protocolos nacionales para el tratamiento de LMA.

A manera de resumen se presenta los resultados obtenidos con ambos protocolos en comparación a los presentados en la literatura. Es de hacer notar que debido al abandono de tratamiento de un paciente en nuestro centro y a la muerte de otro en RC, en el P94 los resultados en las curvas de supervivencia impresionan relativamente altos.

REFERENCIAS:

1. Appelbaum F, Gilliland G. The biology and treatment of acute myeloid leukemia. In: Janine L. Editor. American Society of Hematology: Education Program Book. San Diego, California; ASH 2003; p 15-36.
2. Stock W, Thirman M. Pathobiology of acute myeloid leukemia. In: Hoffman R, Benz E, editors. Hematology: basic principles and practice. 3rd ed. Philadelphia; 2000. p. 979-1018.
3. Miller KB, Daoust PR. Clinical manifestations of acute myeloid leukemia. In: Hoffman R, Benz E, editors. Hematology: basic principles and practice. 3rd ed. Philadelphia: Pennsylvania; 2000. p. 999-1018.
4. Bhatia S, Ross JA, Greaves MF, Robison L. Epidemiology and etiology. In: Pui CH. Editor. Childhood leukemias. 1th ed, Cambridge; 1999.p. 38-49.
5. Kimby E, Nygren P, Glimelius B. A Systematic overview of chemotherapy effects in acute myeloid leukaemia. *Acta Oncol* 2001;40(2/3):231-252.
6. Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA. Acute myeloid leukemia. In: Janine L. Editor. American Society of Hematology: Education Program Book. San Diego, California; 2004; p. 98-117.
7. Insausti CL, Guevara JM, De Lara D. Leucemia mieloblástica aguda, evaluación del Protocolo Nacional 80. *Progresos en Ciencias Médicas*. 1991;5(5):37-43.
8. Insausti CL, Guevara JM, Inaty JL. Evaluación del Protocolo 86 para el tratamiento de las leucemias mieloblásticas agudas (P86 L.M.A.). *Progresos en Ciencias Médicas*. 1991;6(6):12-17.
9. Guevara JM, Inaty JL, Insausti CL. Evaluación del protocolo P90 para el tratamiento de las Leucemias Mieloblásticas agudas (P90 L.M.A.) en el Hospital Universitario de Caracas. *Hospital Universitario de Caracas*. 2001;28(3):13-16.
10. Greer JP, Baer MR, Kinney MC. Acute myelogenous leukemia. In: Lee RG, Foerster J, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 10th ed, Baltimore: Meryland; 1998.p. 2272-2304.
11. Guevara JM, Insausti CL, Inaty JL, De Lara D, Guevara JI. Leucemia mieloide aguda en niños del Hospital Universitario de Caracas (periodo 1979-1989). *Arch Venez Puer Ped* 1992;55:48-54.
12. Webb DK, 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* 2001;98:1714-1720.
13. Pinkel D, Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood* 1994;84:355-366
14. Creutzung U, Zimmermann M, Ritter J, Reihardt D, Hermann J, Henze G, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005;19:2030-2042.
15. 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 and CCG 2891. *Leukemia* 2005;19:2054-2062.
16. Pession A, Rondelli R, Basso G, Rizzari C, Testi AM, Fagioli F, et al. Treatment and long-term results in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP AML protocols. *Leukemia* 2005;19:2043-2053
17. Ribeiro RC, Razzouk BI, Pounds S, Pui CH, Rubnitz JE. Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000. *Leukemia* 2005;19:2125-2129.
18. Creutzung U, Zimmermann M, Ritter J, Reihardt D, Hermann J, Henze G, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005;19:2030-2042.
19. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Michel G, Reguerre Y, Vannier JP, et al. Treatment of childhood acute myeloblastic leucemia: dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit - multicenter studies of the French LAME (Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. *Leukemia* 2005;19:2082-2089.