

Trasplante de médula ósea en el tratamiento de la leucemia aguda mieloide en pediatría. Controversias del tratamiento actual

Dr. Alberto Olaya Vargas,*** QFB Rocío Coronel Morán,** Dra. Julieta Robles Castro**

RESUMEN

La leucemia aguda mieloide (LAM) representa aproximadamente 15 a 20% de todas las leucemias en la edad pediátrica. Durante la década pasada, se incrementaron los avances sobre las bases moleculares de la LAM, lo que aumentó nuestro conocimiento de la patogénesis y biología de esta enfermedad. Estos avances, en conjunto con el uso de quimioterapia intensiva postremisión vs trasplante de médula ósea (TMO) y los avances en la terapia de soporte, han mejorado la expectativa de vida de los niños con LAM. Sin embargo, sólo 40% de los niños con diagnóstico nuevo de LAM tiene esperanza de curación. El reto para la siguiente década es el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de pacientes pediátricos con LAM.

Palabras clave: Leucemia aguda mieloide, leucemia aguda no linfoblástica, trasplante alogénico de médula ósea, trasplante autólogo, quimioterapia intensiva.

ABSTRACT

Acute myelogenous leukemia (AML) accounts for approximately 15% to 20% of all leukemias seen in childhood. During the last decade, new insights into the molecular basis of AML have increased our understanding of the pathogenesis and biology of this disease. These advances, in conjunction with intensive postremission chemotherapy vs bone marrow transplantation (BMT), and advances in supportive care, have led to an improved outlook for children with AML. Nevertheless, only 40% of newly diagnosed children with AML can be expected to be cured. The challenge for the next decade is the development of novel therapeutic strategies for the treatment of childhood AML.

Key words: Acute myelogenous leukemia, non-lymphoblastic acute leukemia, allogeneic bone marrow transplant, autologous bone marrow transplant.

La leucemia es una proliferación neoplásica de las células hematopoyéticas. La célula en la que ocurre la transformación leucémica (blasto) puede ser un precursor linfoide, mieloide o bien una célula capaz de diferenciarse en ambos linajes. Las leucemias mieloides o no linfoblásticas pueden originarse en una célula madre o progenitora capaz de diferenciarse en células de origen eritroide, granulocítico, monocítico y megacariocítico.¹

La leucemia aguda mieloide (LAM), representa 15 a 20% de todas las leucemias en pediatría². En los EE.UU. hay aproximadamente 2500 nuevos casos de niños con leucemia y el índice de LAM y LAL en toda la niñez es de aproximadamente 1 a 4 excepto en leucemias que se presentan en las primeras cuatro semanas de vida, que son generalmente LAM.

En México la frecuencia de LAM se ha calculado en 1.3×10^6 y se ha mantenido estable, a diferencia de la LAL, que ha mostrado un incremento de 7.75×10^6 en 1982 a 22.19×10^6 en 1991³. En el Instituto Nacional de Pediatría se registraron 4,076 niños con cáncer en el periodo de 1986 a 1996, de los cuales 1,427 (35%) fueron leucemias agudas y 258 (18%) del total de las leucemias agudas, fueron leucemia aguda mieloblástica⁴.

Aunque la causa de LAM en humanos se desconoce, algunos factores y agentes predisponentes están bien establecidos como el síndrome de Down, la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom, el de Diamond-

* Coordinador del Programa de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

** Servicio de Oncología. Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Alberto Olaya Vargas. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F.

Recibido: noviembre, 2004. Aceptado: enero, 2005.

Blackfan, el de Li-Fraumeni, la neurofibromatosis, la radiación ionizante, los síndromes mielodisplásicos, la anemia aplásica después de terapia inmunesupresora, la exposición a benceno y la acción de las drogas como los alquilantes y las epipodofilotoxinas^{2,5}.

Las alteraciones cromosómicas específicas se correlacionan con subtipos particulares de LAM de la clasificación de la FAB⁶. Por ejemplo, la t(8;21) es la translocación más frecuente que existe de novo en la LAM y frecuentemente se asocia al subtipo M2. La t(8;21) también se asocia con frecuencia a la pérdida del cromosoma sexual X (en mujeres y en hombres). La t(15;17) se asocia a la LAM M3 y se encuentra en más del 90% de estos pacientes⁷. La t(1;22) se asocia con los subtipos M7 en lactantes menores de 1 año. Las translocaciones que comprometen al cromosoma 11q23 se han asociado al uso de epipodofilotoxinas; el otro cromosoma implicado en la translocación del cromosoma 11q varía, pero la del 9q23 puede tener un pronóstico favorable. La inversión del cromosoma 16, t(16;16), se ha visto asociada a una variedad de M4 con eosinófilos displásicos; estos pacientes tienen pronóstico favorable; sin embargo, presentan mayor frecuencia de recaídas al SNC en comparación con otras LAM, exceptuando LAM M5⁸.

Las delecciones de todo o parte del cromosoma 5 o 7 y la trisomía 8 generalmente no acompañan a los subtipos específicos de la FAB; se presentan con mayor frecuencia en pacientes adultos y son más comunes en pacientes con síndromes mielodisplásicos previos, leucemia secundaria y sospecha de exposición a carcinógenos del ambiente^{7,9}.

El cromosoma Philadelphia, t(9;22) se observa en más del 90% de los pacientes con leucemia granulocítica crónica (LGC): en 20 a 30% de los adultos con LAL; en el 5% de los niños con LAL y en 1 a 2% de los pacientes con LAM. El cromosoma Philadelphia es resultado de una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, y transcripción del gen c-abl de la mitad 3' a la 5' al gen bcr en el cromosoma 22, creando un nuevo gen híbrido llamado bcr-abl. La fusión del gen bcr-abl puede dar origen a un RNAm híbrido que codifica para una proteína de 210Kd (p210) similar a las que se ven en la LGC, o una proteína de 190Kd (p190) similar a la que ocurre en la LAL⁹.

CONTROVERSIAS DEL TRATAMIENTO ACTUAL

Durante la década pasada los avances tecnológicos en cultivo de médula ósea "in vitro", en biología molecular, en inmunología y en citogenética, han aumentado considerablemente el conocimiento de estas leucemias. A pesar de estos logros, sólo 30 a 40% de los niños con diagnóstico nuevo de LAM pueden lograr remisión completa continua y curar².

Los objetivos del tratamiento de niños con LAM son lograr una remisión prolongada y mantener una calidad de vida adecuada. La intensificación de la terapia, y las medidas de sostén han mejorado gradualmente el pronóstico de niños con LAM. Los índices recientes de éxito para los niños tratados sólo con quimioterapia han variado de 30 a 45%. El paso inicial para lograr una sobrevida prolongada es lograr una inducción a la remisión temprana (con uno o dos cursos de inducción); el siguiente paso, una vez lograda la inducción a la remisión, es evitar la recurrencia.

En las últimas décadas se han desarrollado múltiples esquemas de tratamiento para las LAM; los más significativos son los de St. Jude's AML-87 que logran una sobrevida libre de enfermedad a dos años del 29%; el del Instituto Dana Farber, con un esquema de quimioterapia (VAPA 76-79) que da una sobrevida del 38% a cuatro años¹⁰; y el del grupo Berlin-Frankfurt-Munster (BFM), que en 1987 inició un esquema denominado FMN87LAM y da una sobrevida de 41% a cinco años¹¹.

Desde 1988 en el Instituto Nacional de Pediatría se utiliza el esquema del Instituto Dana Farber modificado por el servicio de Oncología; en 1998 se informaron sus resultados sobre 35 pacientes, con una media de edad de 72 meses (seis años), edad mínima de seis meses y máxima de 204 meses; el 40% fueron del sexo femenino y el 60% del sexo masculino con una relación de 1:1.5. De acuerdo a la clasificación de la FAB 14.3% fueron M1; 31.4%, M2; 20%, M3; 25.7% M4, 2.9%, M5; y el 5.7%, M7. Llama la atención que no hubo ningún caso de M6. De los 35 pacientes, sólo 24 fueron evaluables; sólo en uno no se logró la inducción a la remisión (4.16%); el 62.5% tuvo inducción a la remisión con el primer curso de VAPA (vincristina, Ara C, Prednisona, Adriamicina), y el 33.3% con el segundo

curso de VAPA, o sea, que se logró la inducción a la remisión en el 95.8% de estos pacientes. La sobrevida global fue del 34% a dos años¹². En este estudio como en otros informes internacionales se comprobó que en la LAM la dificultad no radica en lograr una inducción a la remisión completa en el tratamiento inicial, sino mantener esta remisión por un tiempo prolongado (Cuadro 1).

Una alternativa para consolidar la remisión secundaria a la inducción inicial es someter a los pacientes con LAM a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (trasplante de médula ósea)¹³. Los estudios realizados en cultivos celulares han demostrado que después de la quimioterapia de inducción a la remisión, las células leucémicas se reclutan en el ciclo celular, lo que las hace susceptibles de recibir terapia de consolidación¹⁰. Otra alternativa de consolidación es el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. Sin embargo, existe gran controversia sobre la utilidad del trasplante después de la primera remisión. Se han realizado múltiples intentos por contestar esta pregunta. En 1993 la Asociación Italiana de Hemato-Oncología Pediátrica informó que en 161 pacientes con LAM a quienes se realizó trasplante alogénico de MO la sobrevida global fue de 58% en comparación con el 21% con quimioterapia convencional¹⁴.

En 1996 el Grupo de Oncología Pediátrica (POG) en su protocolo 8821 obtuvo una sobrevida del 52% en pacientes trasplantados en comparación con el 38% de sobrevida en los tratados con quimioterapia convencional¹⁵. Ese mismo año el Childrens' Cancer Group informó una sobrevida del 70% en pacientes de LAM con trasplante alogénico en comparación con el 40% de sobrevida de los pacientes tratados con quimioterapia¹⁶. La Sociedad Francesa para el Estudio de la Hematología y la Inmunología informó una sobrevida del 72% en pacientes trasplantados¹⁷, (Cuadro 2).

Los resultados de los estudios multicéntricos anteriores parecen indicar que el trasplante alogénico es la mejor opción para el tratamiento de las LAM de alto riesgo. Sin embargo, un problema es que sólo el 30% de los pacientes con LAM que requieren trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas tienen un donador histocompatible, lo que ha requerido buscar nuevas alternativas de consolidación. Algunos autores han intentado utilizar el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas para consolidar el tratamiento de niños con LAM, y logran sobrevidas de 37 a 55%; sin embargo, no se aclara si existe diferencia entre el uso de un trasplante autólogo vs uno alogénico en la primera remisión; o si el uso de trasplante autólogo es superior al uso de quimioterapia convencional.

Cuadro 1. Comparación de los resultados del tratamiento con esquemas intensos de quimioterapia en leucemias agudas mieloídes

Institución	Protocolo de tratamiento	Sobrevida libre de evento
St. Jude's	AML 87	29% a 2 años
Dana Farber	VAPA	38% a 4 años
Berlin-Frankfurt-Muster	FMN 87 LAM	41% a 5 años
Instituto Nacional de Pediatría	INPLAM	34% a 2 años

Cuadro 2. Comparación de los resultados del tratamiento posterior a la remisión con quimioterapia vs alotrasplante de médula ósea en niños con LAM

Institución	Alotrasplante (sobrevida global)	Quimioterapia (sobrevida global)
Asociación Italiana de Hemato-Oncología (1993)	58%	21%
P.O.G.	52%	38%
E.U.A. (1996)		
C.C.G.	70%	40%
E.U.A. (1996)		
Grupo de estudio de la LANL	72%	

Existen estudios que comparan las tres modalidades terapéuticas como el de Zittoun et al ¹⁸ en el que se halló una sobrevida libre de enfermedad a tres años para los pacientes con trasplante alogénico del $55\% \pm 4$; del $48\% \pm 5$ en la población con trasplante autólogo y $30\% \pm 4$ para el grupo con quimioterapia con una p del 0.05. Sin embargo, Goelman ¹⁹ para el grupo de trasplante alogénico encontró una sobrevida libre de enfermedad a cinco años de 45%; de 47% para el grupo de trasplante autólogo y de 53% para el grupo de quimioterapia; no hubo diferencia entre los tres grupos. Reiffers ²⁰ obtuvo 66% de sobrevida para el grupo de trasplante alogénico; para el grupo de trasplante autólogo la sobrevida libre de enfermedad fue del 41% en contraste con el grupo de quimioterapia convencional, en el que la sobrevida libre de enfermedad fue de 16% con una p 0.004 (Cuadro 3).

Ninguno de estos estudios mostró diferencia entre la sobrevida de los pacientes transplantados con trasplante alogénico vs trasplante autólogo, según el informe del Childrens' Cancer Group en su estudio piloto que comparó dos grupos de pacientes con LAM y síndromes mielodisplásicos. El estudio fue multicéntrico; se revisaron los resultados en 142 pacientes con LAM o con síndrome mielodisplásico; todos los pacientes recibieron un esquema para eliminar los datos clínicos y de laboratorio de la enfermedad (inducción a la remisión) con cinco drogas (dexametasona, Ara C, tioguanina, etopósido y daunorubicina) por cuatro días; seis días después se repitió el mismo esquema en los pacientes que no lograron inducción a la remisión completa. Quienes después de dos cursos sí lograron la inducción a la remisión recibieron un esquema de mantenimiento; en el transcurso de los siguientes seis meses de lograr la inducción a la remisión, se sometieron a trasplante de médula ósea autólogo, ya que no se contó con un donador histocompatible. Del grupo original, el 76%

logró la remisión con el esquema indicado; 13% murió por complicaciones secundarios a aplasia medular causada por la quimioterapia; en 15% falló el esquema de inducción.

En 74 pacientes se realizó consolidación con trasplante de médula ósea; en 58, con trasplante autólogo y en 16, con trasplante alogénico. Los que recibieron trasplante autólogo fueron sometidos a "purga in vitro" (tratamiento que se realiza en el laboratorio con células que se extraen de la médula) con 4 hidroxiciclofosfamida. La sobrevida libre de enfermedad actual para este grupo a tres años fue del 51% comparado con 55% para los pacientes que recibieron trasplante alogénico (p=0.92). El Childrens' Cancer Group concluyó que el uso de una terapia intensa que logra la remisión, seguida de la consolidación del tratamiento con trasplante autólogo o alogénico, es factible y eficaz para el tratamiento de estos pacientes ²¹.

De los datos anteriores se infiere que a pesar de que los pacientes con LAM tienen alta probabilidad de lograr la inducción a la remisión, no existe una estrategia terapéutica bien definida que ofrezca un mayor porcentaje de éxito que el descrito en otros estudios ya mencionados.

En el año 2000 el Childrens' Cancer Group ²², informó los resultados de su estudio multicéntrico en 652 pacientes, que comparó tres esquemas de tratamiento agresivo en niños y adolescentes con LAM después de la remisión. Todos recibieron un esquema de inducción a la remisión similar; posteriormente se les separó en dos grandes grupos; al primero ingresaron todos los que contaban con un donador relacionado histocompatible (familiar consanguíneo, generalmente hermano) de acuerdo al sistema de HLA (n=181); a su vez, los pacientes que no tuvieron un donador genéticamente idéntico, se separaron en forma aleatoria en dos grupos. El primero recibió

Cuadro 3. Comparación de los resultados del tratamiento posterior a la remisión entre quimioterapia intensa, alotrasplante y trasplante autólogo

Autor	Alotrasplante SLE	Autotrasplante SLE	Quimioterapia SLE	p
Zittoun	55%±4 a 3 años	48%±5 a 3 años	30%±4 a 3 años	0.005
Goelman	45% a 5 años	45% a 3 años	53% a 5 años	0.5
Reiffers	66% a 5 años	41% a 5 años	16% a 5 años	0.004

Cuadro 4. Toxicidad postremisión grado 3 y 4 de acuerdo a los criterios de la OMS del estudio del CCG-2891

Órgano o sistema afectado	Alotrasplante N=161		P	Autotrasplante N=177		P	Quimioterapia N=179		P	P Homogeneidad
	NO%	ALO VS AUT		NO%	AUTO VS QT		NO%	QT VS ALO		
Tubo digestivo	47(28)	0.04		30(17)	0.01		15(8)	0.0001		0.01
Hígado	59(33)	0.0001		16(9)	0.82		15(8)	0.0001		0.01
Pulmones	6(3)	0.16		2(1)	0.0002		19(14)	0.006		0.01
Corazón	4(2)	0.72		3(2)	0.03		11(6)	0.06		0.04
SNC	3(2)	0.54		3(2)	0.64		2(1)	0.66		0.09
Infeción	72(76)	0.19		76(43)	0.0001		116(65)	0.0001		0.001

trasplante autólogo (n=179) y el segundo, tratamiento con quimioterapia, citarabina (n=179). La sobrevida global para todos fue de 90%; con sobrevida actuarial a los ocho años de $54\% \pm 4$ (Intervalo de Confianza de 95%). Los resultados por tratamiento asignado fueron: Para el grupo que recibió trasplante alogénico la sobrevida fue de $60\% \pm 9$; para los que recibieron trasplante autólogo, $48\% \pm 8$; para los que recibieron quimioterapia a dosis altas, $53\% \pm 8$. Se concluyó que la sobrevida libre de eventos (tiempo en el que no hay recaídas) en pacientes con LAM que recibieron trasplante alogénico fue superior a la de los que recibieron trasplante autólogo ($p=0.002$) y quimioterapia ($p=0.05$); sin embargo, no hubo diferencia entre los pacientes sometidos a trasplante autólogo y los que recibieron quimioterapia ($p=0.21$), sin que el tipo de leucemia, la edad, el tipo de trasplante, etc. (factores confusores) intervinieran en los resultados.

En este mismo estudio se evaluó la toxicidad orgánica de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud de las tres modalidades terapéuticas. Se encontró que los pacientes que recibieron trasplante alogénico sufrieron mayor toxicidad hepática grado 3-4 con más frecuencia; los pacientes con trasplante autólogo, mayor frecuencia de toxicidad gastrointestinal grado 3-4, así como infecciones por bacterias y sepsis y el grupo de pacientes tratados sólo con quimioterapia tuvieron mayor toxicidad en general debido a lo prolongado del tratamiento (Cuadro 4).

CONCLUSIÓN

A pesar de los múltiples adelantos en el conocimiento de la génesis de las leucemias agudas no linfoblásticas, así como los factores pronósticos al momento del

diagnóstico, la sobrevida a largo plazo de pacientes con LAM no es superior al 65% y el uso de quimioterapia convencional a altas dosis incluso con rescate de médula ósea autóloga no muestran ser una alternativa que mejore esta situación. El trasplante alogénico de médula ósea durante la primera remisión en los pacientes con factores de mal pronóstico parece ser la mejor opción de tratamiento; sin embargo, una de sus principales limitantes es la toxicidad secundaria, sobre todo cuando se trata de trasplantes de donadores no relacionados.

De la información de este estudio multicéntrico se puede concluir que los tratamientos con trasplante autólogo, con quimioterapia convencional o con ambos métodos, no ofrecen la mejor sobrevida e incluso producen mayor morbilidad.

El trasplante alogénico parece ser la mejor opción terapéutica; sin embargo, los efectos secundarios como la enfermedad aguda de injerto contra huésped, las infecciones, así como la falta de donadores histocompatibles son limitantes importantes.

El reto en la próxima década será desarrollar nuevas estrategias terapéuticas más específicas a nivel molecular que ofrezcan la mayor probabilidad de curación con la menor toxicidad posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cárdenas Cardós R. Leucemia aguda no linfoblástica, en: Rivera Luna. Diagnóstico del niño con cáncer. Mosby 1994;pp137-42.
2. Golub TR, Weinstein HF, Gerier HE. Acute myelogenous leukemia In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia. Lipincott-Raven Press, 1997;pp463-82.
3. Mejía AJ, Fajardo GA, Bernaldez RR, Farfan CJ, Ortiz FA, Martínez GM. Incidence trends of acute leukemia among the children of México City: 1982-1991. Arch Med Res (México) 1996;27(2):223-7.

4. Rivera LR, Leal LC, Cárdenas CR, Martínez AA. Survey of 4076 children with cancer. Certain epidemiological aspects from a single institution. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1996;53(12):598-604.
5. Rsky RA, Smith AB, Hournung R. Benzene and leukemias. An epidemiologic risk assessment. *N Engl J Med* 1987;316:1044-50.
6. Yunis JJ, Bloomfield CD, Ensrud K. All patients with nonlymphoblastic leukemia may have a chromosomal defect. *N Engl J Med* 1981;305:135-45.
7. Larson RA, Kondo K, Vandiman JW. Evidence for a 15-17 traslocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *Am J Med* 1984;76:827-35.
8. Le Brau MM, Larson RA, Bitter MA. Association of inv (16) (p13q22) with abnormal marrow eosinophilis in acute myelomonocytic leukemia. A unique cytogenetic clinicopathologic association. *N Engl J Med* 1983;309:630-7.
9. Jeffrey E, Rubnitz PD, Look T. Molecular genetics of childhood leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:1-11.
10. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT. Proposed revised criteria for the classification of acute leukemias. *Br Med Hematol* 1976;33:451.
11. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). *Ann Intern Med* 1985;103:450-63.
12. Cárdenas CR, López FA. Factores pronósticos en niños con leucemia aguda no linfoblástica. Experiencia del INP en el período 1990-1997 (tesis). 1998;pp18-24.
13. Forman AJ, Krance RA, O'Donell MD. Bone marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia during complete remission. *Transplantation* 1987;43:6509-53.
14. Amadori S, Testi AM, Arico M. Prospective comparative study of bone marrow transplantation and postremission chemotherapy for childhood acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1993;11:1046-54.
15. Ravindranath Y, Yeager AM, Chang MN, et al. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1996;333:1438-9.
16. Woog WG, Neufeld F, Gold J. Aggressive post remission (REM) chemotherapy is better than autologous bone marrow transplantation (BMT) and allogeneic BMT is superior to both in children with acute myeloid leukemia (AML). *Proc ASCO* 1996;15:1091.
17. Michel G, Leverger G, Lablanc T, et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs aggressive postremission chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in first complete remission. A prospective study of the French Society of Pediatric Hematology and Immunology (SHIP). *Bone Marrow Transplant* 1996;17:191-6.
18. Zitoun RA, Mandelli F, Willemze R. Autologous and allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995;332:217-23.
19. Goelam JL, Chan JY, Pignon B. Comparison of autologous bone marrow transplantation, allogeneic bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 1997;90:2978-86.
20. Reiffers J, Gaspard MH, Maraninch D. Comparison of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission: A prospective controlled trial. *Br J Hematol* 1989;72:57-63.
21. Woods WG, Nobrinsky N, Buckley J, Neudorf S, Sanders L, Miller L, Bernard D. Intensively timed induction therapy followed by autologous or allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: A Children Cancer Group Pilot Study. *J Clin Oncol* 1993;11:1448-57.
22. Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley J. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2001;97:56-60.