

# Gaceta Médica de México

Volumen  
Volume **139**

Suplemento  
Supplement **2**

Marzo-Abril  
March-April **2003**

*Artículo:*

## Leucemias agudas en niños

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

## Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

## *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**

## I. Introducción

Rogelio Paredes-Aguilera

Con el proyecto Genoma Humano ha surgido un renovado interés en la investigación Biomédica. Hace apenas algunos años los Biólogos creían que los genes que se habían descubierto a través de mutaciones, selecciones y esquemas de clonación representaban una buena aproximación al universo total de genes, y que las proteínas ya descubiertas en base a su abundancia, localización o actividad, bien representaban el universo total de proteínas. Una de las contribuciones del proyecto Genoma Humano ha sido hacernos apparente qué tan poco de ese mundo nos era realmente conocido y qué tanto falta por explorar de este campo. El advenimiento de la tecnología de microarreglos de DNA, la cual proveyó una técnica útil para la comparación de los patrones globales de expresión génica entre los tejidos normales y anormales, evidentemente ha significado un avance importante en nuestra comprensión de los procesos proliferativos malignos. La formación de un tumor es el resultado de la regulación aberrante de la proliferación celular con cambios asociados en la expresión génica. Esta metodología que permite el análisis de la expresión simultánea de cientos o miles de genes en un solo experimento, sin duda permitirán en un futuro cercano un enfoque más racional de la patogenia de las enfermedades, su progresión y la respuesta a la terapia. De hecho ha surgido la rama de la Farmacogenómica cuya función fundamental es traducir la genómica funcional en una terapéutica racional en base a la identificación de polimorfismos genéticos en enzimas que metabolizan las drogas, los receptores, transportadores y otros blancos de las drogas que se han vinculado a diferencias interindividuales en la eficacia y toxicidad de muchos

medicamentos. La tecnología de microarreglos de DNA ha sido aplicada exitosamente a muchos procesos malignos, incluyendo leucemias, linfomas, cáncer de mama, melanoma, rhabdomiosarcoma y carcinomas de diversos órganos y sistemas. Otras aplicaciones clínicas han sido en el diseño de nuevos modelos de clasificación de enfermedades, identificación de nuevos factores de riesgo, respuesta a tratamiento y progresión de tumores.

A pesar de los notables progresos en el tratamiento de la LAL, entre 20-30% de los pacientes todavía experimentan recurrencia de la enfermedad. En la actualidad no contamos con una explicación plausible para muchas de estas recaídas, pues se ha constatado el valor predictivo bajo de los factores pronósticos convencionales, lo que indica que es necesario refinar los criterios de clasificación de riesgo, a lo cual contribuirán sin duda técnicas o metodologías más sofisticadas que nos permitan predecir la respuesta a la terapia.

En los últimos años ha surgido una enorme controversia respecto al tratamiento de elección para niños con LAM en primera remisión, algunos estudios sugieren una mejor tasa de curación en pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea, aunque una objeción a los mejores resultados obtenidos en estos estudios era que incluían un mayor porcentaje de niños con LAM con características favorables. Algunos otros autores han obtenido resultados comparables con el trasplante autólogo de médula ósea, por lo cual no existe en la actualidad un consenso unánime respecto al tratamiento de elección en LAM en niños. Todos estos temas van a ser tratados por un grupo de expertos en el Simposium sobre Leucemia Aguda en Niños.



## II. Tratamiento de las leucemias agudas mieloblásticas en niños

Juan J Ortega-Aramburu\*

Actualmente, mediante uno o dos ciclos de quimioterapia de inducción con arabinósido de citosina (Ara-C) (100 mg/m<sup>2</sup>/día) en infusión continua i.v. durante 7 días, una antraciclina [daunorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>/día) o idarubicina (12 mg/m<sup>2</sup>/día)] i.v. durante 3 días + etopósido (100-150 mg/m<sup>2</sup>/día) i.v. durante 3 días o tioguanina (100 mg/m<sup>2</sup>/día oral x 7 días), entre 80% y 90% de los niños afectos de leucemia aguda mieloide (LAM) alcanzan remisión completa (RC). Los tratamientos de soporte juegan un papel importante para reducir el mínimo la morbi-mortalidad. Está ampliamente aceptado que es preciso administrar a continuación al menos dos ciclos de quimioterapia de intensificación consistente en Ara-C a dosis intermedias o altas asociado a otro fármaco (mitoxantrona, amsacrina, etopósido, fludarabina). La efectividad de añadir más ciclos de intensificación no ha sido demostrada como tampoco la de una quimioterapia de «mantenimiento». El tratamiento preventivo sobre SNC consiste en la administración intratecal de Ara-C + metotrexato excepto el grupo BFM que sigue empleando la radioterapia craneal.

Mediante el tratamiento de quimioterapia descrito, un 40% de los pacientes pueden alcanzar una larga sobrevida. El principal problema sigue siendo cómo prevenir las recaídas. Para ello se han ensayado tres tipos de estrategia: 1) Quimioterapia intensiva adicional hasta completar 5 ó 6 ciclos. 2) Tratamiento supraintensivo de quimioterapia con o sin radioterapia corporal total y trasplante de médula ósea alogénico o autólogo. 3) Tratamientos diferenciados en función de distintos subtipos o grupos de riesgo.

1. Mediante **quimioterapia intensiva** como tratamiento de consolidación, los mejores resultados obtenidos y publicados están en torno a una supervivencia libre de eventos (SLE) a los 5 años cercana al 50%. (CCG-2891: 37%; BFM-93: 49%; NOPHO-88: 47%; MRC-AML-10: 48%)
2. El **trasplante de médula ósea alogénico** (TMO) de un hermano histocompatible en niños afectos de LAM en primera remisión completa (RC-1) ha demostrado ser el procedimiento más eficaz para disminuir la proporción de pacientes que recaen

dando lugar a SLE post-trasplante entre 60% y 70%. En tres recientes estudios prospectivos cooperativos de Francia, Gran Bretaña y EEUU comparando la eficacia del TMO frente a la quimioterapia adicional se demostró la superior eficacia del TMO. La limitación de este procedimiento en los pacientes con donante familiar (un 30% aproximadamente) dio lugar al empleo del **trasplante autólogo** (ATMO) con o sin purgado de la médula «ex vivo» con agentes farmacológicos (mafostamida o 4-HPC). Una serie de estudios de diversas instituciones y grupos han demostrado que pueden alcanzarse resultados similares a los obtenidos con el TMO pero los resultados de tres estudios prospectivos aleatorizados son contradictorios; en dos estudios realizados en EEUU el ATMO dio lugar a resultados similares a los de una quimioterapia intensiva adicional en tanto que en el estudio británico (MRC-AML 10) fueron superiores en términos de frecuencia de recidivas y de SLE.

En un estudio realizado en nuestro centro entre 1988 y 2002, sobre 83 pacientes consecutivos de edad menor de 15 años, los que carecían de un donante familiar HLA idéntico recibieron un ATMO con médula «purgada» con mafostamida y los resultados se compararon con los que recibieron un TMO de hermano idéntico. La SLE post-trasplante fue igual en ambos grupos (78%) compensándose la mayor incidencia de recidivas en el grupo de ATMO con la mayor mortalidad por complicaciones en el grupo de TMO. La supervivencia global de todo el grupo fue de 71%.

3. La estrategia actual de tratamiento post-consolidación contempla, por un lado, la existencia de subtipos de LAM que requieren un tratamiento específico y, por otro lado, la identificación de grupos de riesgo diferenciados con distinta respuesta a la quimioterapia

Los pacientes afectos de LAM subtipo M3 o leucemia aguda promielocítica, que muestran una alteración cromosómica característica lat(15;17) con un gen de fusión PML/RAR $\alpha$ , responden de un modo excepcionalmente favorable a la asociación de antraciclinas con el ácido

\* Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

transretinoico (ATRA) tanto para la inducción de RC como para la consolidación, obteniéndose SLE cercanas al 90% en niños según la experiencia del grupo español PETHEMA. Por tanto, este tipo de pacientes no es tributario de TMO ni ATMO en primera RC.

Asimismo, los niños afectos de síndrome de Down y el subtipo de LAM-M7 responden de modo particularmente favorable a la asociación de Ara-C y antraciclinas con resultados superiores a los del trasplante.

En relación a los grupos de riesgo, el grupo alemán BFM, tras el análisis de los resultados obtenidos con los estudios AML-83 y AML-87 pudo delimitar claramente dos grupos de riesgo en función del subtipo morfológico, citogenética y respuesta temprana al tratamiento. Los pacientes con morfología M1 y M2 con presencia de bastones de Auer, M3 y M4 Eo y su contrapartida de alteraciones citogenéticas: t(8;21), t(15;17) e inv 16, respectivamente, y que además presentaban menos de un 5% de blastos en el aspirado de médula ósea el día +15, formaban un grupo de buen pronóstico con una SLE de 68% frente a los restantes pacientes que presentan una SLE de 33%. La frecuencia relativa de ambos grupos fue de un tercio para el grupo de riesgo más favorable y dos tercios para el de alto riesgo. En el siguiente estudio AML-93 del grupo BFM, con la adición de un nuevo ciclo de intensificación la SLE del grupo de alto riesgo se elevó al 45%.

El grupo británico del MRC, por su parte, estableció para niños y adultos una clasificación en tres grupos de riesgo (bueno, standard y alto) en función de la citogenética y de la respuesta al primer ciclo de tratamiento de inducción. La SLE en el grupo de alto riesgo fue de 32%. Hasta ahora no se han publicado estudios comparando el TMO y ATMO con quimioterapia exclusivamente en el grupo de alto riesgo. Recientemente hemos analizado los resultados obtenidos en nuestro centro con TMO y ATMO en un grupo de 50 niños con LAM de alto riesgo según los criterios del grupo BFM; estos 50 pacientes representaban el 63% del total incluido en el estudio LAM-88. Alcanzaron RC después de 1 o 2 ciclos 80%; durante la quimioterapia de intensificación otros 6 pacientes alcanzaron RC con lo cual 92% del total alcanzaron RC. De los 48 pacientes, 17 recibieron un TMO y 41 un ATMO. La SLE fue de 74% sin diferencias entre las modalidades de trasplantes y la supervivencia global de los 50 pacientes con LAM de alto riesgo fue de 71% a los 10 años.

En consecuencia, proponemos para los pacientes de bajo riesgo un tratamiento de intensificación y para los de alto riesgo, dos ciclos de intensificación seguidas de TMO o ATMO con «purgado» previo. Un problema del ATMO es la lenta reconstitución hematológica,

circunstancia que posiblemente pueda mejorarse con el empleo de progenitores hemopoyéticos de sangre periférica.

#### *TMO y ATMO en RC-2 y estadios avanzados*

La indicación del TMO en pacientes en RC-2 está bien establecida. Cuando no hay un donante familiar adecuado las alternativas son un donante no emparentado (médula o sangre de cordón umbilical) o un ATMO. Los resultados parecen ser similares pero no existe ningún estudio comparativo y la decisión debe hacerse individualmente según las circunstancias de cada caso.

#### **Referencias**

- Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Henze G, Graf N, Schellong G. Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol* 1999;104:630-9
- Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F et al, for the AML-BFM study group. 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* 2001;19:2705-13
- Stevens RF, Hann MI, Wheatley K, Gray RG on behalf of the MRC Childhood Leukaemia Working Party. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukaemia : results of the United Kingdom Medical Research Council's 10<sup>th</sup> AML trial. *Br J Haematol* 1998;101:130-40.
- Michel G, Leverger G, Leblanc T, Nelken B, Baruchel A, Landman Parker et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs aggressive post-remission chemotherapy for children with acute myeloid leukemia on first complete remission. A prospective study from the French Society of Pediatric Hematology and Immunology. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:191-6
- Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR et al. 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;97:56-62.
- Gorin NC (review article). Autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood* 1998;92:1073-90.
- Miller CB, Rowlings RA, Zhang MJ, Jones RJ, Piantadosi S, Keating A et al. The effect of graft purging with 4-hydroperoxyclophosphamide in autologous bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. *Exper. Hematology* 2001;29:1336-46
- Sanz MA, Martin G, Rayon C, Esteve J, González M, Díaz-Mediavilla J et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR-alpha-positive acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;94:3015-21

### III. Cese electivo de la quimioterapia en LAL

Rogelio Paredes-Aguilera

Hasta hace unos 40 años se pensaba que la leucemia aguda (LA) era una enfermedad incurable, ya que apenas el 5% de los niños afectados tenían una supervivencia prolongada sin evidencia manifiesta de la recidiva de la enfermedad. En los últimos 25 años la aplicación de métodos inmunológicos, citogenéticos y moleculares al estudio de la leucemia aguda linfoblástica (LAL), permitió una mejor caracterización de las células leucémicas y la información obtenida a partir de tales estudios, contribuyeron a la demostración de que la enfermedad era heterogénea desde el punto de vista biológico y sirvieron para aclarar porqué en algunos subtipos de leucemia los tratamientos empleados no eran capaces de proveer un control efectivo a largo plazo.

El hecho de saber que algunas características demográficas, clínicas, hematológicas, así como los rasgos biológicos de las células leucémicas, evidentes en el momento del diagnóstico tenían capacidad predictiva en cuanto al pronóstico sirvieron para definir grupos de riesgo y para adaptar los protocolos de tratamiento de acuerdo a los diferentes grupos de riesgo. Estos conocimientos proporcionaron además la fuerza motriz para proponer nuevas hipótesis probar ideas y desarrollar nuevos programas terapéuticos. Dos enfoques que tuvieron un profundo impacto en los resultados del tratamiento de la LAL en los años subsecuentes fueron el diseño de tratamientos estirpe-específicos y la confirmación del postulado de que era posible prolongar el periodo de remisión y aumentar la probabilidad de extender la supervivencia libre de enfermedad mediante la administración de quimioterapia intensiva. Estos enfoques modificaron de manera radical el pronóstico en las LAL-T y B e incrementaron la tasa de curación global del 40 al 50% informado a finales de la década de 1970<sup>1-5</sup> a 70 – 80 % informado a finales del 2000.<sup>6-11</sup> Actualmente se sabe, que el impacto pronóstico de prácticamente todos los factores de riesgo, depende del tipo e intensidad del tratamiento, y que muchas variables clínicas, hematológicas y biológicas perdieron su capacidad predictiva en cuanto al pronóstico cuando se modificó la terapia, por lo que ha sido difícil la comparación de resultados entre los grupos debido a las diferencias en la clasificación de riesgo, criterios de selección, y composición étnica o racial de las poblaciones estudiadas.

A pesar de los notables progresos en el tratamiento de la LAL, entre 20 a 30 % de los pacientes todavía experimentan recurrencia de la enfermedad

El sitio más frecuente de recidiva de la LAL es la médula ósea, siguiéndole en orden de frecuencia el sistema nervioso central (SNC) y los testículos. En la mayor parte de los casos es posible lograr una segunda remisión, sin embargo la mayoría de los pacientes sufren una recidiva subsiguiente y acaban por sucumbir eventualmente a la enfermedad. La probabilidad de lograr una segunda remisión completa prolongada depende del sitio de la recaída y de la duración de la primera remisión. Estos criterios se han utilizado para estratificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo, siendo los factores de riesgo de mayor impacto negativo, la recidiva a la médula ósea y la brevedad de la primera remisión completa. Otros factores de riesgo asociados con un pronóstico desfavorable son: una mayor edad en el momento de la recaída, ser del género masculino y padecer LAL-T. Los resultados obtenidos de varios estudios indican que los pacientes que recaen a la médula ósea en los primeros 24 meses después del diagnóstico, tienen por lo general un pronóstico excepcionalmente malo. La supervivencia libre de evento (SLEv) en pacientes con recaída temprana es menor al 5% a los 5 años de seguimiento, independientemente del tipo de la modalidad terapéutica utilizada después de la recaída. La abrumadora mayoría de estos pacientes recaen meses o años después de la obtención de la segunda remisión completa. Con cada recaída medular siguiente, las probabilidades de lograr una nueva remisión completa así como la duración de la remisión irán disminuyendo paulatinamente. Aunque actualmente se acepta que los pacientes con recaída extramedular aislada, suelen tener también recaída a la médula ósea de tipo críptico, su pronóstico es mejor que en los pacientes con recaída manifiesta a la médula ósea. También se ha informado un mejor pronóstico en los pacientes con recaída simultánea, a la médula ósea y extramedular, que en los pacientes con recaída manifiesta aislada a la médula ósea, pero este hallazgo parece haber estado relacionado, a diferencias en la duración de la primera remisión entre los grupos. Debido al pronóstico tan reservado de las recidivas en médula ósea para la mayor parte de los pacientes, los trasplantes de médula ósea

están ocupando un lugar cada vez más importante en el tratamiento de la recidiva.<sup>12</sup> La recidiva aislada al SNC que se presentaba en 10 % aproximadamente de los pacientes en la década de los ochenta, ha descendido significativamente en los 2000 y se reporta actualmente en alrededor de 2 a 3 % de los pacientes.

La proporción de pacientes que permanecen en remisión completa ininterrumpida después del cese electivo de la quimioterapia, es tal vez el mejor indicador de la eficacia del tratamiento antileucémico utilizado.

Los niños que después de terminar un tratamiento completo recaen en algún momento mientras ya no reciben quimioterapia, tienen mayores probabilidades de lograr una segunda remisión completa que si su recaída hubiera ocurrido mientras estaban sometidos a quimioterapia. Es más fácil lograr segundas remisiones en pacientes que recibieron quimioterapia subóptima de inducción primaria o que suspendieron en forma arbitraria el tratamiento en la etapa de inducción o pocos meses después de haber iniciado el tratamiento de mantenimiento y que recaen posteriormente o en los que tuvieron remisiones más prolongadas. El mejor pronóstico en general suele observarse en pacientes cuya primera recidiva ocurre en un plazo mayor de 12 meses después del cese electivo de la quimioterapia. Sin embargo los enfermos cuya recaída aparece en un plazo mayor de 6 meses después del cese electivo del tratamiento inicial, también tienen mejor pronóstico que los que recaen estando en tratamiento o poco después de su interrupción.

Para los pacientes cuya recidiva medular ocurrió mientras eran sometidos a quimioterapia, las probabilidades de lograr una segunda remisión prolongada son bastante más bajas. Los pacientes que recidivan necesitan un régimen de reinducción con varios fármacos y quimioterapia sistémica intensiva, además de un segundo régimen de tratamiento profiláctico al SNC. Este último está indicado porque sin él el riesgo de recidiva al SNC es importante. Cuando se trata de pacientes que fueron sometidos inicialmente a radiación craneal como terapia preventiva, para el SNC, la mayor parte de los centros especializados emplean quimioterapia intratecal como una segunda forma de tratamiento profiláctico para el SNC.

**Cuadro I. Cese electivo de la quimioterapia en LAL**

Pacientes que alcanzaron la etapa de CEQT		Pacientes que recidivaron post-CEQT	
73/01	33/106	31	12/33
78/02	44/105	41.9	14/44
84/03	90/138	61.3	25/90
91/04	114/162	70	24/114
97/05	69*/126	-	-

\*44 pacientes se encuentran aún en tratamiento en RCC

**Cuadro II. Cese electivo de la quimioterapia en LAL**

Sítio de recaída		
	No.	%
MO	51	66.2
SNC	14	18.2
T	8	10.4
Útero y anexos	2	2.6
Cámara anterior de ojo	2	2.6

**Cuadro III. Cese electivo de la quimioterapia en LAL**

Intervalo entre el CEQT y la recaída						
Años	MO	SNC	T	REM	Total	%
0 - 1	38	11	4	2	55	5.3
1 - 2	8	1	0	0	9	2.3
2 - 3	2	1	0	0	3	4.1
3 - 4	2	0	4	0	6	8.2
Total	50	13	8	2	73	99.9

**Cuadro IV. Cese electivo de la quimioterapia en LAL**

Recaídas en los años siguientes post-CEQT					
	MO	SNC	T	REM	Total
1 a.	38 (69)	11 (20)	4 (7.3)	2 (3.6)	55
2 a.	8 (88.9)	1 (11.1)	0	0	9
3 a.	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	3
4 a.	2 (33.3)	0	4 (66.7)	0	6
Tota	50	13	8	2	73

En los cuadros I al IV se señalan el número de pacientes que alcanzaron la etapa de cese electivo de la quimioterapia en el Servicio de Hematología del INP en el periodo 1973-1997, el intervalo entre el cese electivo de la quimioterapia y la recidiva y los sitios de recidiva más frecuentes.

#### Referencias

1. George SL, Rhomes JA, Mauer AM, Simone JV. A reappraisal of the results of stopping therapy in childhood leukemia. *N Engl J Med* 1979;300:269-273.
2. Land VJ, Berry DH, Herson J, et al. Long -term survival in childhood acute leukemia. *Med Ped Oncol* 1979;7:19-24.

3. **Baum E, Sather H, Nachman J, et al.** Relapse rates following cessation of chemotherapy during complete remission of acute lymphocytic leukemia. *Med Ped Oncol* 1979;7:25-34.
4. **253 Mandelli F, Amadori S, Cantu-Rajnoldi A, et al.** Discontinuing therapy in childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1980;46:1319-1323.
5. **Hardisty RM, Till MM, Peto J.** Acute lymphoblastic leukaemia: four-year survivals old and new. *J Clin Pathol* 1981;34:249-253.
6. **Conter V, Arico M, Valsecchi MG, et al.** Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Acute Lymphoblastic Leukemia Studies, 1982-1995. *Leukemia* (2000) 14;2196-2204.
7. **Shrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al.** Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* (2000) 14;2205-2222.
8. **Gaynon PS, Trigg ME, Neerema NA, et al.** Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia* (2000) 14;2223-2233.
9. **Maloney KW, Shuster JJ, Murphy S, et al.** Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994. *Leukemia* (2000) 14;2276-2285.
10. **Pui C-H, Boyett JM, Rivera GK, et al.** Long-term results of Total Therapy studies 11, 12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *Leukemia* (2000) 14;2286-2294.
11. **Silverman LB, Declerck L, Gelber RD, et al.** Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995) *Leukemia* (2000);14:2247-2256.
12. **Chessells J.** Relapsed acute lymphoblastic leukemia: Bone marrow transplant or conventional treatment? *Hematology ASH*;2000:291-302.

