

## Tratamiento de la leucemia mieloide aguda del niño en Cuba

### Treatment of children acute myeloid leukemia in Cuba

Dra. Andrea Menéndez Veitía<sup>I</sup>, Dr. Alejandro González Otero<sup>I</sup>, Dra. Eva Svarch<sup>I</sup>, Dra. Edelis Rosell Monzón<sup>II</sup>, Dra. Mirta Campo Díaz<sup>III</sup>, Dr. Alberto Arencibia Núñez<sup>I</sup>, Dr. Sergio Machín García<sup>I</sup>, Dra. Liliana Martínez Cárdenas<sup>IV</sup>, Dr. Juan Carlos Jaime Fagundo<sup>I</sup>, Dr. Esteban Márquez Hernández<sup>V</sup>, Dra. Rosa María Lam Díaz<sup>I</sup>

<sup>I</sup> Instituto de Hematología e Inmunología La Habana, Cuba

<sup>II</sup> Hospital Pediátrico "Juan M. Márquez" La Habana, Cuba

<sup>III</sup> Hospital Pediátrico "Pepe Portilla, Pinar del Río, Pinar del Río

<sup>IV</sup> Hospital Pediátrico "José Luis Miranda" Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>V</sup> Hospital Pediátrico Centro Habana, La Habana, Cuba

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la leucemia mieloide aguda representa alrededor del 20 % de las leucemias agudas de la niñez con una respuesta al tratamiento y supervivencia menores que la leucemia linfocítica aguda.

**Objetivo:** describir los resultados obtenidos con el tratamiento de la leucemia mieloide aguda del niño en algunos centros de Cuba en el período 2000-2008.

**Métodos:** se trataron 46 pacientes con leucemia mieloide aguda, se excluyeron los casos con leucemia promielocítica, diagnosticados a partir del año 2000 en las provincias occidentales, Sancti Spiritus y Villa Clara. Se aplicaron dos esquemas de tratamiento tipo BFM en dos períodos: en el primero (2000 -2003) se incluyeron 27 enfermos y en el segundo (2004-2008), 19. La diferencia fundamental entre los dos períodos consistió en la consolidación que en la segunda etapa fue de ciclos más intensos y cortos.

**Resultados:** predominó el sexo masculino (n = 32) y la mediana de edad fue de 9 años. La remisión inicial fue del 71 % en la primera etapa y 89 % en la segunda. La supervivencia libre de eventos (SLE) en todos los pacientes fue del 40 % a los 5 años y

la supervivencia global (SV) fue del 44 % en igual período. En la SLE en las dos etapas se encontraron diferencias significativas siendo mayor en la segunda. En los años comprendidos entre el 2000 y el 2003 la SV a los 5 años fue del 31 %, mientras que entre 2004 y 2008 fue del 63 %. No se empleó el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de forma sistemática.

**Conclusiones:** estos resultados muestran un nivel comparable a los alcanzados a internacionalmente, lo que representa un importante logro del Sistema Nacional de Salud de Cuba.

**Palabras clave:** leucemia mieloide aguda, tratamiento.

---

## ABSTRACT

**Introduction.** acute myeloid leukemia represents about 20 % of all leukemias in childhood with results and survival smaller than in acute lymphoid leukemia.

**Objectives:** to describe the results obtained with the treatment of acute myeloid leukemia in children in some Cuban centers in from 2000 to 2008.

**Methods:** forty-six patients from Western provinces of Cuba including Sancti Spiritus and Villa Clara were treated. The majority of the patients were males. The median age was 9 years old. Two periods of treatment were applied, the first from 2000 to 2003 with 27 patients; and the second from 2004 to 2008 with 19 cases. The difference between the two periods was that in the second one the consolidation had short and intensive cycles.

**Results:** the initial remission was 71 % in the first period and 89 % in the second. Free survival was 40 % in 5 years and the overall survival (OS) was 44 %, but in the first period the OS was 30,8 % and in the second it was 63,2 %. Immunophenotype and cytogenetic and molecular alterations were studied only in 10 children. Hematopoietic transplantation was not performed systematically.

**Conclusions:** these results show a level comparable to those achieved internationally, representing a major achievement of the Cuban National Health System.

**Key words:** acute myeloid leukemia, treatment.

---

## INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) representa alrededor del 20 % de las leucemias agudas de la niñez. La respuesta al tratamiento y la supervivencia son menores que en la leucemia linfocítica aguda (LLA).<sup>1</sup>

Los factores pronósticos pueden ser divididos en los que están relacionados con la posibilidad de mortalidad durante el tratamiento antes que pueda evaluarse la respuesta, y otros asociados con la resistencia al tratamiento. En el primer caso, los elementos principales son el estado clínico, la edad en el momento del diagnóstico y

los niveles de albúmina y creatinina séricas, entre otros índices de morbilidad.<sup>2,3</sup> Entre los relacionados con la resistencia al tratamiento se encuentran: los antecedentes de padecer de un síndrome mielodisplástico y las alteraciones genéticas y moleculares de las células blásticas.<sup>4</sup>

Existe una clasificación morfológica ampliamente utilizada, que es la del grupo franco-americano-británico (FAB). Esta se basa en las características citomorfológicas y citoquímicas de las células blásticas, que incluyen desde la M<sub>0</sub> a la M<sub>5</sub>.<sup>5</sup> Alrededor del 80 % de los niños menores de 2 años presentan los subtipos M<sub>4</sub> y M<sub>5</sub>.<sup>6,7</sup> En el año 2008 y posteriormente en el 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró un sistema más amplio de clasificación de las leucemias agudas.<sup>8,9</sup>

Hasta finales de la década de los años 80 del siglo pasado no se obtenían resultados favorables en el tratamiento de la LMA en Cuba. Gracias a los conocimientos sobre las características biológicas de la enfermedad, la mejoría progresiva del tratamiento de soporte y la incorporación de nuestro país a los protocolos de tratamiento del Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas (GLATHEM), protocolos basados en los esquemas del grupo Berlin-Frankfur-Müster (BFM)<sup>6,10</sup> se logró mejorar la supervivencia de los pacientes solamente con la quimioterapia. La supervivencia puede aumentar cuando se realiza el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) después de obtenida la remisión inicial.

En la década actual se emplea en Cuba un protocolo original del grupo BFM. La leucemia promielocítica aguda (LPM) o M<sub>3</sub> de la clasificación FAB, representa una categoría especial dentro de las leucemias mieloides con características biológicas y terapéuticas particulares, por lo que en la actualidad se trata de manera diferente.<sup>10</sup> Por este motivo en este trabajo no se analiza este tipo particular de leucemia.

Nuestros objetivos son describir los resultados obtenidos en los últimos años con el tratamiento de la leucemia mieloide aguda del niño en algunos centros asistenciales cubanos.

## **MÉTODOS**

Se trataron 46 niños con LMA diagnosticados en el periodo comprendido entre los años 2000 y 2008; no se incluyeron los enfermos con LPM. Los pacientes fueron diagnosticados y clasificados de acuerdo con la clasificación FAB.<sup>5,11</sup> En 10 pacientes se realizaron los estudios citogenéticos y moleculares.

Los grupos de riesgo se establecieron por la variedad morfológica, la respuesta al tratamiento de inducción y por el estudio citogenético y molecular en los casos en que éstos estuvieron disponibles.<sup>4,12</sup> Se consideraron de riesgo estándar todos los pacientes con variantes M<sub>1</sub> o M<sub>2</sub>; el resto de las variantes fueron consideradas de alto riesgo. Otro criterio para considerar a un paciente de alto riesgo fue que no estuviera en remisión entre los días 15 y 20 después de terminar el esquema de inducción 3-8-3. La remisión se consideró de acuerdo con las definiciones tradicionalmente establecidas.<sup>13</sup> La presencia de translocaciones o reordenamientos desfavorables, como la duplicación del gen FLT 3, hicieron también que se considerara a esos enfermos como de alto riesgo

Se aplicaron dos tipos de tratamientos del tipo BFM en dos períodos: en el primero (2000 -2003) se incluyeron 27 enfermos y en el segundo (2004-2008), 19 pacientes.

En la primera etapa el tratamiento consistió en una inducción de 8 días (3-8-3) con una antraciclina, preferiblemente idarrubicina, los días 3, 5 y 7; etopósido (VP-16) los días 6, 7 y 8; citarabina (Ara-C) 8 días. Para los pacientes de alto riesgo y los que no obtuvieron la remisión inicial se utilizaron altas dosis de Ara-C y mitoxantrona (HAM). El tratamiento post-remisión consistió en una consolidación larga que utilizaba drogas citostáticas; posterior a esto, una intensificación con medicamentos en altas dosis, similares a los empleados en la inducción; y finalmente, un mantenimiento de año y medio con 6-mercaptopurina (6-MP) oral y refuerzos mensuales de Ara-C en dosis bajas.

En la segunda etapa, el tratamiento fue similar: inducción y el HAM para los altos riesgos, con excepción de la consolidación que se cambió a dos ciclos cortos e intensos con Ara-C alternando antraciclina y mitoxantrona. La intensificación se mantuvo igual y el mantenimiento se redujo a un año.<sup>14, 15</sup>

En ambos periodos se efectuó profilaxis de la infiltración del sistema nervioso central (SNC) durante todas las etapas de tratamiento.

Se comparó la evolución en los dos períodos de tratamiento según la fecha de diagnóstico: desde el año 2000 al 2003 y del 2004 al 2008.

Con los datos obtenidos se confeccionó una base de datos con soporte en programa *Excel*. El análisis estadístico se realizó con el programa SSPS versión 15.0. La supervivencia libre de eventos (SLE) y la supervivencia global (SV) a los 60 meses se determinaron por el método de *Kaplan Meier*; las diferencias entre curvas se analizaron por la prueba de *Log rank*. Cuando hubo entrecruzamiento entre las curvas se aplicó el test de Breslow para analizar significación estadística. Como nivel de significación se consideró  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se trataron 46 pacientes con LMA no M<sub>3</sub>, de los que 32 eran del sexo masculino. Las edades estuvieron comprendidas entre 6 meses y 17 años con una mediana de 9 años. Los resultados de los estudios citogenéticos y moleculares fueron: 7 con t (8;21), 2 con anomalía del FLT- 3 y uno con ambas alteraciones. Del total de casos, 29 (63,1 %) se clasificaron como de alto riesgo. El porcentaje de remisión fue del 71,4 % en el primer grupo (2000-2003) y 89,4 % en el segundo (2004-2008). En general, la remisión se logró en 37 enfermos (80,4 %) ([tablas 1 y 2](#)).

La SLE en todos los pacientes fue del 40 % y la SV fue del 44 % ([figura 1](#)). Al compararla por períodos de tratamiento, la SLE en el primer período fue del 30,8 % y en el segundo, 51,3 % ( $p = 0,038$ ) ([figura 2](#)). La SV global en el primer período fue del 30,8 %, mientras en el período del 2004 al 2008 fue del 63,2 %, con una diferencia significativa ( $p = 0,017$ ) ([figura 3](#)).

## DISCUSIÓN

En los pacientes de riesgo estándar se señala que la posibilidad de SV se encuentra en un rango del 60 al 75 %, <sup>47,48</sup> mientras que en los de riesgo alto la respuesta por lo general es pobre, alrededor del 10 %, aún con el empleo del TCPH. <sup>16</sup> En este trabajo, la SV se acerca a la media reportada por la mayoría de los autores. <sup>6,17</sup>

El porcentaje de remisión, aunque sin diferencias significativas, fue mayor en el segundo período de tratamiento en relación con el primero, lo que puede deberse a la mayor experiencia adquirida por el equipo médico que atiende a estos pacientes y también como consecuencia de un tratamiento de sostén más eficiente, ya que algunos pacientes en la primera etapa fallecieron en la inducción.

La mejoría observada entre los dos periodos de tratamiento, tanto para la SV como para la SLE, puede ser debida a que en la última etapa la mayoría de los pacientes recibieron una consolidación de ciclos cortos e intensos, diferente a la anterior más prolongada, que fue el momento en que se produjeron la mayor parte de las recaídas. En los últimos años se preconiza el tratamiento de post remisión con ciclos cortos e intensos siempre con el Ara-C como parte indispensable. <sup>6,17</sup>

No hubo diferencias significativas en los resultados de la SV o la SLE en relación con la clasificación morfológica.

Los enfermos fueron tratados en centros seleccionados, pues los requerimientos para el tratamiento de soporte y las medidas de aislamiento son mayores que los necesarios en la terapéutica de la LLA. Se ha planteado que los niños y adolescentes con cáncer, y en este caso con LMA, deben ser remitidos a centros que cuenten con personal médico de diversas especialidades con amplia experiencia en el manejo de esta enfermedad. <sup>14-16</sup>

Al igual que ocurre con la LLA, es necesario poder realizar los estudios del inmunofenotipo y moleculares en mayor número de pacientes y también el estudio de la enfermedad mínima residual (EMR), que sin dudas es de gran importancia, <sup>3, 4,13</sup> En la mayoría de los pacientes no se pudo efectuar ninguno de estos estudios. La utilización del TCPH, que es casi imprescindible en los pacientes de alto riesgo en primera remisión, ha estado muy limitada debido a las características de la población cubana, donde las familias tienen uno o dos hijos solamente, lo que dificulta la aparición de donantes familiares, y debido a la composición étnica con un alto grado de mestizaje se hace difícil poder realizar un TCPH no relacionado fuera del área del Caribe donde se mezclan los genes europeos y africanos.

Los resultados obtenidos en el tratamiento de la LMA en la edad pediátrica muestran un nivel comparable a los alcanzados a nivel internacional, lo que representa un importante logro del Sistema Nacional de Salud cubano.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pui CH. Childhood leukemias. N Engl J Med. 1995 Jun 15; 332(24): 1618-30.

2. Löwenberg B, Griffing JD, Tallman MS. Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia . Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003:82-101.
3. Lane SW, Scadden DT, Gilliland DG. The leukemic stem cell niche: current concepts and therapeutic opportunities. Blood.2009;114(6):1150-7.
4. Puig H, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. J Clin Oncol. 2011 Feb 10;29(5):551-65.
5. Bennett JC, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med. 1985 Oct;103(4):620-5.
6. Rubinitz JE. How I treat pediatric acute myeloid leukemia.Blood.2012;119(25):5980-8.
7. Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. Pediatrics. 1997 Jan;99(1):139-41.
8. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al :The 2008 revision of the World Health Organization ( WHO) classification of myeloid neoplasm and acute leukemias and important changes . Blood. 2009 Jul 30;114(5):937-51.
9. Fellini B, Tiacci E, Martelli MP, Ascani S, Pileri SA. New classification of acute myeloid leukemia and precursor- related neoplasms: changes and unsolved issues. Discov Med. 2010 Oct; 10 (53): 281-92.
10. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. Blood. 2009;114(25):5126-35.
11. Creutzig U, Ritter J, Schellong G. Identification of two risk group in childhood acute myelogenous leukaemia after therapy intensification in study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78 AML-BFM Study Group . Blood. 1990 May 15;75(10):1932-40.
12. Shook D, Coustan-Smith E, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Campana D. Minimal residual disease quantitation in acute myeloid leukemia. Clin Lymphoma Myeloma.2009;9(suppl 3):S281-5.
13. Ebb DH, Weinstein HJ. Diagnosis and treatment of childhood acute myelogenous leukaemia . Pediatr Clin North Am. 1997 Aug;44(4):847-62.
14. Creutzig U, Van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, De Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood. 2012 Aug 9;120:3187-205.

15. Creutzig U. Risk adapted treatment in Pediatric AML. 3<sup>rd</sup> International Congress on Leukemia Lymphoma Myeloma. 2011 may 11-14 Istanbul, Turkey. Proceedings & Abstract Book. p. 210-2.

16. Gibson B. The place of stem cell transplantation in 1<sup>st</sup> remission in Pediatric AML. 3<sup>rd</sup> International Congress on Leukemia Lymphoma Myeloma. 2011 may 11-14 Istanbul, Turkey. Proceedings & Abstract Book. p 200-3.

17. Creutzig U; Zimmermann M; Bourquin J P; Dworzak MN; Kremens B; Lehrnbecher; et al. Favorable outcome in infants with AML after intensive first-and second- line treatment: an AML-BFM study group report. Leukemia 2012 apr; 26(4): 654-61.

Recibido: Agosto 24, 2012  
Aceptado: Octubre 12, 2012

**Dra. Andrea Menéndez Veitía.**

Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334  
Email: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu) Website: [www.sld.cu/sitios/ih](http://www.sld.cu/sitios/ih)