

## Tratamiento de la leucemia aguda no promielocítica en niños. Experiencia de diez años

Menéndez- Veitía A<sup>1</sup>, González-Otero A<sup>1</sup>, García-Carballoso MB<sup>2</sup>, Gil- Agramonte M<sup>1</sup>, Machín-García S<sup>1</sup>, Marsan-Suarez V<sup>1</sup>, Amor-Vigil AM<sup>1</sup>, Garrote-Santana H<sup>1</sup>, Lam-Díaz RM<sup>1</sup>, Svarch E<sup>1</sup>, Serrano-Mirabal J<sup>1</sup>, Valdés -Cabrera F<sup>1</sup>, Delgado-Vargas T<sup>1</sup>, Arencibia- Núñez A<sup>1</sup>, Gutierrez-Díaz A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana; <sup>2</sup>Hospital Pediátrico José Luis Miranda, Villa Clara, Cuba

Email: andrea.menendez@infomed.sld.cu

### RESUMEN

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad muy heterogénea tanto desde el punto de vista morfológico, genético y de linaje. Representa el 20 % de las leucemias en los niños y adolescentes. A pesar de que existen terapias dianas para algunos tipos como la promielocítica, el resto de las variantes carecen de nuevas drogas lo que hace que la supervivencia alcance solo el 60 % en países desarrollados. El objetivo de nuestro trabajo es analizar los resultados del tratamiento de la Leucemia aguda no promielocítica con protocolo tipo BFM (Berlin-Frankfurt-Muenster) 2004/2009 en un periodo de diez años en 2 instituciones del país, el Instituto de Hematología e inmunología y el Hospital Pediátrico José Luis Miranda de Villa Clara. Fueron tratados 50 pacientes en el periodo desde el 2006 y 2016. Las edades estaban comprendidas entre 0 y 18 años con una mediana de 8,3. Veintiséis pacientes (52 %) eran del sexo masculino. Cuarenta y seis pacientes fueron de riesgo alto según lo establecido en nuestro protocolo. Hicieron remisión 40 (80 %) niños, de ellos 12 (30 %) hicieron recaída de localización medular. Fallecieron 28 pacientes fundamentalmente por progresión de la enfermedad o sepsis. Actualmente están vivos 22 niños (44 %). La supervivencia global a los diez años fue 43 % y la supervivencia libre de eventos 39 %. Aunque los resultados han mejorado en comparación con el periodo anterior a estos protocolos pensamos que debe mejorarse sobre todo en el tratamiento de sostén, la implementación del estudio de la enfermedad mínima residual así como la aplicación más efectiva del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

**Palabras clave:** leucemia mieloide aguda, sobrevida global, tratamiento

## INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad muy heterogénea. Representa el 20 % de las leucemias en los niños y adolescentes. Este tipo de leucemia está compuesta por un grupo heterogéneo de enfermedades que pueden ser clasificadas por la morfología, su linaje y su genética. Esta heterogeneidad refleja la diversidad de precursores mieloides que son susceptibles a la transformación maligna. Se producen diferentes anormalidades que afectan a las vías que regulan la proliferación, diferenciación y la muerte celular programada, como son la activación de proteínas kinasas, daño en las señales de supervivencia y proliferación celular, translocaciones que crean proteínas de fusión que bloquean la diferenciación, mutaciones que permiten anormalidades en la auto renovación entre otras. La Leucemia mieloide aguda se clasifica desde el punto de vista morfológico según la clasificación FAB (Franco- Americano- Británica) desde la variedad M<sub>0</sub> a M<sub>7</sub>. Pero existe una clasificación más moderna y completa que es la clasificación de la OMS, que tiene en cuenta la variedad morfológica, incluyendo las alteraciones citogenéticas y moleculares, así también las secundarias, las que evolucionan de un síndrome mielodisplástico y la leucemia del síndrome de Down. En la actualidad se ha avanzado en los estudios en la fisiopatología de la enfermedad y a pesar de de carencia de terapéuticas “diana” y de nuevos agentes quimioterapéuticos, el rango de supervivencia ha alcanzado un 60 % en países desarrollados, no así en los países en vías de desarrollo. <sup>1-5</sup>

## OBJETIVOS

*General:* Analizar los resultados del tratamiento de la leucemia aguda no promielocítica con protocolo tipo BFM 2004/2009 en un periodo de diez años en 2 instituciones del país, el Instituto de Hematología e inmunología y el Hospital Pediátrico José Luis Miranda de Villa Clara.

*Específicos:*

- 1- Caracterizar los pacientes según el riesgo por la clasificación morfológica establecida por la FAB y según las alteraciones moleculares
- 2- Determinar el porcentaje de remisión inicial
- 3- Describir la causas de fallecimiento
- 4- Determinar la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos

## MATERIALES Y MÉTODOS

Universo de estudios: todos los pacientes diagnosticados y tratados con el protocolo tipo BFM 2004/2009 en el periodo comprendido entre el año 2006 y 2016 en el Instituto de Hematología y Hospital Pediátrico José Luis Miranda de Villa Clara.

El diagnóstico se estableció por los métodos establecidos morfológicos, citogenéticos y biología molecular.

Se definió como riesgo estándar los pacientes con morfología según la clasificación FAB M<sub>1</sub> o M<sub>2</sub> con bastones de Auer, t8;21, inv (16). Riesgo alto: M<sub>4</sub> a M<sub>7</sub> o con presencia del FLT-3 o aquellos que no hicieron remisión inicial con la inducción .

El tratamiento consistió en una inducción (3-8-3): Citarabina, idarrubicina y etopósido, posteriormente a los pacientes de alto riesgo se le aplicó un bloque HAM: citarabina altas dosis y mitoxantrone. Luego 3 consolidaciones con citarabina en combinación con idarrubicina, mitoxantrone y etopósido la ultima. En todos los bloques profilaxis del SNC. El mantenimiento por un año con 6-mercaptopurina oral diaria y citarabina a 40 mg/m<sup>2</sup> subcutáneo 4 días cada 4 semanas.

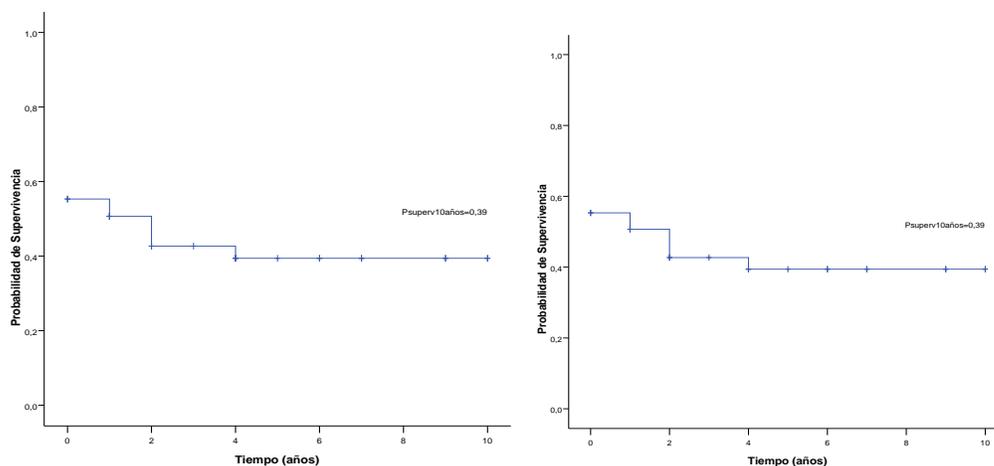
## RESULTADOS

Se estudiaron 52 pacientes, de los cuales 50 fueron evaluables, Las edades estaban comprendidas entre 0 y 18 años con una mediana de 8,3. Veintiséis pacientes (52 %) eran del sexo masculino. Cuarenta y tres pacientes fueron de riesgo alto según lo establecido en nuestro protocolo. Hicieron remisión 40 (80 %) niños. De estos pacientes 12 hicieron recaída de localización medular, que representa el 30 % de los que alcanzaron la remisión, estos no pudieron rescatarse con un segundo tratamiento y fallecieron en progresión de su enfermedad. Fallecieron en total 28 niños, lo que significa que hubo 6 niños fallecidos en remisión la mayoría a consecuencia de sepsis provocada por la aplasia postquimioterapia, lo que nos hace determinar que el tratamiento de sostén no fue el óptimo. Actualmente se mantienen vivos 22 pacientes.

La supervivencia global (SG) fue 43 % en los diez años analizados y la supervivencia libre de eventos (SLE) fue 39 % en esa misma etapa (figura). Estas cifras aunque han mejorado en relación a etapas anteriores a este protocolo aun se mantiene por debajo de otros centros en países desarrollados.

Se reportan datos de resultados del tratamiento de los principales centros como el St Jude donde aplican tratamientos basados en terapia aplicada al riesgo con SG 71 % y SLE 63 % y teniendo como parámetros el estudio de la enfermedad mínima residual (EMR), sin embargo el grupo NOPHO de los países nórdicos SG 69 % y SLE 57 % aplicando 4 y 5 cursos de bloques intensivos según respuesta inicial. El COG (Children Oncology Group) realizó un tratamiento entre 2002 a 2005 donde se añadía a la terapéutica habitual el uso de anticuerpo monoclonal gentuzumab ozogamicin en el primero y cuarto bloque. Actualmente se han realizado ensayos con terapias "diana" como por ejemplo los inhibidores del FLT 3- ITD: lestaurtinib, mirostaurin, sorafenib, sobre todo este último se ha usado solo o en combinación con la citarabina y la clofarabina.

En el tratamiento de sostén básicamente se plantea el uso de antibióticos profilácticos en niños con cierta controversia. Se ha aplicado tratamiento con cefepime y vancomicina por el St Jude, también el grupo COG ha utilizado tratamiento profiláctico de infecciones de hongos: voriconazole, pazaconazole, caspofugin.



**Figura.** Supervivencia global y libre de eventos en la leucemia aguda no promielocítica en niños.

## CONCLUSIONES

El porcentaje de remisión fue del 80 %, hubo 12 % de recaídas que no pudieron rescatarse. La SG y la SLE aunque han mejorado en relación a etapas anteriores a este protocolo, aun se mantiene por debajo de otros centros en países desarrollados.

## RECOMENDACIONES

- Continuar ampliando el diagnóstico citogenético y molecular.
- Aplicar la implementación de la determinación de la EMR
- Mejorar el tratamiento de sostén.
- Aplicar el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) sobre todo en primera remisión a los pacientes con alto riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hartmut D, MD, Weisdorf DJ, MD, Bloomfield C, MD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl Med 2015; 373: 1136-52. DOI :10.1056/NEJMral 406184
2. Rubnizt JE. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. Blood. 2012; 119(25): 5980-8
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz H, Le Beau MM, et al. The 2016 revision of World Health Organization (WHO) Classification myeloid neoplasm and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
4. Annesley CE and Brown P. Novel agents for treatment of Childhood acute leukemia. Ther Adv Hematol. 2015 Apr;6(2): 61-79. Doi 10.1177/2040620714 565903
5. El Rassi Fand Arellano M. Update on optimal management of acute myeloid leukemia. Clin Med Insights Oncol. 2013; 7: 181-197. Doi 10.4137/S8528