

Resultados del protocolo GATLA 8-LMAP'07. Nuevos desafíos clínicos en leucemia mieloide aguda pediátrica *de novo*



Results of protocol GATLA 8-AML'07. Clinical challenges in *de novo* pediatric acute myeloid leukemia

PEDIATRÍA
ARTÍCULO ORIGINAL

Deana A¹, Moran L², Fynn A³

¹ Sección Hematología-Oncología Infantil, Hospital Nacional Alejandro Posadas,
El Palomar, Provincia Buenos Aires

² Unidad Hematología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez,
Buenos Aires

³ Chairman de la Comisión GATLA LMA Pediátrica

adeana@intramed.net

Fecha recepción: 05/08/2019

Fecha aprobación: 19/08/2019

HEMATOLOGÍA

Volumen 23 n° 2: 82-91

Mayo - Agosto 2019

Palabras claves: leucemia mieloide aguda pediátrica. **Keywords:** childhood acute myeloid leukemia.

Resumen

La leucemia mieloide aguda (LMA) pediátrica representa el 20% de las leucemias agudas de la infancia. La tasa de incidencia de LMA en los niños es sustancialmente menor que en los adultos, pero las probabilidades de sobrevida a largo plazo son mayores. En las últimas décadas la aplicación de protocolos intensivos de quimioterapia, indicaciones más precisas de trasplante de médula ósea (TMO) y el soporte clínico lograron mejorar la sobrevida de estos pacientes, alrededor del 50 al 75% según los reportes internacionales. Sin embargo, las tasas de recaídas siguen siendo elevadas (25 al 40%) después del tratamiento primario. El GATLA ha realizado diferentes protocolos para la LMA siguiendo esquemas del grupo BFM a partir del año 1983. Presentamos los resultados del protocolo GATLA 8-LMAP'07, activo agosto 2007 hasta agosto 2017, fueron evaluables 226 pacientes, mediana edad 8 años (r:0,1 a 18 a). La leucemia promielocítica aguda (LPA) y LMA y síndrome de Down se evaluaron por separado. Se divi-

dieron en 2 grupos de riesgo: riesgo estándar (RE) y riesgo alto (RA) según citogenético/molecular y respuesta al día 15 de la inducción. El tratamiento consistió en una doble inducción: AIE+ HAM, consolidación: Ai + haM, intensificación: etopósido y citarabina y mantenimiento sólo para los RA que no eran candidatos a trasplante. Los avances en biología molecular, citogenética junto con la experiencia internacional de otros grupos cooperativos han definido actualmente nuevos desafíos (diagnósticos, de estratificación de riesgos, régimen de tratamiento y soporte clínico) para la LMA. Teniendo esto en cuenta, el GATLA pediátrico diseñó una nueva Guía de Tratamiento, activa desde abril 2018.

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) accounts for 20% of the pediatric acute leukemias. The incidence rate of AML among children is substantially lower than in adults, but probabilities of long-term survival are

evidently better. Over the past decades, the application of intensive chemotherapy protocols, more precise indications of bone marrow transplantation (BMT) and the best clinical support managed to improve the survival of these patients, around 50% to 75%. However, relapse rates remain high (25 to 40%) after primary treatment. GATLA has carried BFM-based protocols for AML since 1983. The protocol form AMLP 8-GATLA '07, from August 2007 to August 2017, 226 evaluable AML patients were accrued, median age 8 years (r: 0.1 to 18 a). acute promyelocytic leukemia (LPA) and AML and Down syndrome were evaluated separately. It is divided into 2 risk groups: standard risk (SR) and high risk (HR) according to cytogenetic / molecular and response at day 15 of the induction. The treatment was double induction: AIE + HAM, consolidation: Ai + haM, intensification: etoposide and cytarabine and maintenance only for HR is that were not candidates for transplantation. Advances in molecular, cytogenetic biology together with the international experience of other cooperative groups have currently defined new challenges (diagnosis, risk stratification, treatment regimen and clinical support) for AML, taking this into account, the pediatric group GATLA designed a new Treatment Guide, active since April 2018.

Introducción

La leucemia es la forma más común de cáncer en niños y comprende el 36,8% de las neoplasias según lo reportado por el Registro Onco-Hematológico Argentino (ROHA) en Argentina entre los años 2000 y 2016. La LMA representa el 20% de las leucemias agudas en pediatría, con una tasa de incidencia de 0,8:100.000, sustancialmente menor que en los adultos. Sin embargo las probabilidades de sobrevida a largo plazo son mayores. En la última década, con el desarrollo de métodos diagnósticos como la inmunomarcación, el estudio citogenético y la biología molecular al alcance de la práctica diaria, se ha podido lograr una estratificación con bases biológica permitiendo diseñar protocolos más a medida para cada subtipo de leucemias. Esto, junto a los avances en materia de soporte clínico para los periodos prolongados de neutropenia, han sido los pilares fundamentales que han permitido mejorar la sobrevida global (SG) y sobrevida libre de eventos (SLE) en los niños con LMA.

Material y métodos

Desde hace más de 40 años el GATLA ha desarrollado protocolos, y a partir de 1983 adoptó la estrategia del grupo BFM para el tratamiento de la LMA. A partir de allí, dado los resultados obtenidos, se ha mantenido esta estrategia, realizando diferentes modificaciones adaptadas a los resultados y a la experiencia local.

El protocolo LMA '83, basado en AML-BFM '78, fue el primer protocolo desarrollado por el grupo para una población exclusivamente pediátrica. Consistía en una fase de inducción-consolidación de 8 semanas de duración con 6 drogas seguida de un mantenimiento no mieloablativo con citarabina, mercaptopurina y adriamicina por 2 años. La prevención del SNC era con quimioterapia IT (metotrexate-dexametasona). La pSLE a 5 años fue 26% en menores de 15 años.

El protocolo siguiente LMA '90, basado en AML-BFM '87, consistió en una fase con citarabina, idarubicina y etopósido de 8 días de duración. Este protocolo contempló la combinación de citarabina por 7 días con un antraciclínico. La inducción fue considerada la asociación estándar para el tratamiento de inducción en LMA desde los estudios realizados por el Cancer and Leukemia Group B (CALGB) en adultos. Se reemplazó, del protocolo original alemán, daunorrubicina por idarubicina, ya que estudios previos habían demostrado su efectividad con menor cardiotoxicidad. Además, en comparación con la daunorrubicina, estudios in vitro y preclínicos mostraban una captación celular más rápida, menor resistencia a múltiples drogas, vida media de su metabolito (idarubicinol) más prolongada y actividad antileucémica en LCR. Lograda la remisión completa (RC), se efectuaba una consolidación similar a la etapa de inducción/consolidación del protocolo anterior.

Terminada esta fase, si había donante HLA idéntico, se realizaba trasplante de médula ósea (TMO) en 1ª RC. Si no tenía donante, continuaba la intensificación con dos ciclos de altas dosis de citarabina y etopósido. El mantenimiento con mercaptopurina y citarabina continuaba hasta completar 18 meses. La prevención del SNC era con quimioterapia IT (citarabina/ dexametasona). La pSLE a 5 años fue 31% en menores de 15 años.

En el protocolo LMA '97, basado en AML-BFM '93, la inducción continuó como en el protocolo anterior

con AIE (citarabina, idarrubicina y etopósido) y se agregó una segunda inducción HAM (altas dosis de citarabina y mitoxantrona) en los pacientes de riesgo alto (RA). Los pacientes de riesgo estándar (RE) eran aquellos con FAB M1 y M2 con bastones de Auer (al menos uno en 1000 células leucémicas), todos los pacientes con M3 y los pacientes M4Eo (con >3% de eosinófilos en médula ósea).

Todos los pacientes debían tener <5% de blastos en médula ósea del día 15 (excepto en la M3). Todos los pacientes que no presentaban estos criterios se consideraban RA. En el comienzo del protocolo se establecieron sólo estos criterios para definir los pacientes RE, dadas las dificultades de realizar estudios citogenéticos de algunos centros. Con el mayor acceso a los mismos a fines del 2004, el 69% de los pacientes tenía estudio citogenético. Según la bibliografía internacional se consideraron RE la presencia de las alteraciones citogenéticas características: t(8;21), t(15;17) e inv(16).

En diciembre de 2002, en base a los resultados parciales obtenidos hasta ese momento y la experiencia del grupo BFM con la doble inducción, se modificó el tratamiento y los pacientes RE comenzaron a recibir HAM, excepto pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) y las LMA con síndrome de Down. La consolidación era con un esquema idéntico al del GATLA '90.

En la intensificación se respetaba el esquema del anterior protocolo, pero se administraba un solo ciclo. Los pacientes RA con hermano HLA idéntico recibían TMO en 1ª RC antes de la intensificación. El mantenimiento era con tioguanina diaria y ciclos mensuales de citarabina por 4 días durante 12 meses. La profilaxis del SNC era con quimioterapia IT (citarabina + dexametasona). La RC fue 77% (RE 84% y RA 70%), la pSLE a 3 años 43% (RE 51% y RA 34%; p= 0.007).

Los pacientes con LPA recibieron ATRA en la inducción o hasta un máximo de 90 días, obteniéndose disminución de las muertes tempranas del 27.2% (LMA '90) al 13.3% (LMA '97) en este subgrupo. La SG a 3 años fue 73% vs otros subgrupos FAB 44% (p=0.03) y la pSLE fue 59% vs 40%.

Por otra parte, desde enero '95 se realizaron dos estudios multicéntricos (Hospitales Garrahan, Posadas y de Niños R. Gutiérrez), también basados en la estrategia del grupo BFM, el 1-LMA '95 y el 4-LMA '99. El protocolo 4-LMA '99 agregó una do-

ble inducción (AIE/HAM) con el objetivo de mejorar la tasa de RC. Todos los pacientes realizaron el mismo tratamiento, con excepción de las LPA, que se trataron con el protocolo AIDA del Grupo Italiano (AIEOP) y los pacientes considerados de RA con donante HLA idéntico eran trasplantados en 1ª RC. Las conclusiones más importantes de este estudio fueron la definición de grupos de riesgo en base al estudio citogenético/molecular y respuesta temprana al tratamiento, la mejoría de la SLE en el RE con el agregado de la doble inducción y la eficacia de un tratamiento diferencial para las LPA, basado en el uso de ATRA.

Considerando en conjunto estas experiencias, se decidió continuar en el siguiente protocolo con el esquema de tratamiento basado en el grupo BFM. Así, pareció adecuado mantener sin modificaciones las definiciones de RE y RA según la clasificación citogenética/molecular y respuesta a la inducción.

Si bien en el BFM '93, el agregado del HAM como doble inducción no había mejorado los resultados en el RA, se decidió mantener dicho bloque para los dos grupos de riesgo, ya que se demostró en el protocolo LMA '99 una diferencia significativa en la pSLE en el RE (RE 78% vs RA 36% p: 0,001), por lo que no se modificó el esquema inicial de doble inducción.

Por otro lado, basándonos en la experiencia del BFM, se evaluó en forma randomizada si la etapa de consolidación de seis drogas podía ser remplazada con el uso de una consolidación basada en drogas de probada eficacia en LMA, con el objetivo de disminuir la enfermedad residual y la toxicidad de esta etapa. Así, se randomizaron los pacientes concluida la doble inducción en fase de consolidación convencional y una rama experimental con la combinación de altas dosis de citarabina y dos diferentes antraciclínicos en forma secuencial, cerrándose a los 5 años la rama convencional debido a la mayor toxicidad.

Con respecto al mantenimiento, varios grupos demostraron que, con el uso de una terapia post-remisión agresiva, la prolongación del tratamiento con una fase no mieloablative no mejora los resultados finales. (CGSG, MRC, POG). El grupo BFM sostuvo en sus protocolos la etapa de mantenimiento modificado sucesivamente el tiempo de duración de la misma. El próximo protocolo de este grupo, sin embargo, no contempla el mantenimiento para el RE. El GATLA decidió, en base a estos datos, en el pro-

toloco 8-LMAP'07 no continuar el mantenimiento no mieloablato para los pacientes RE y en los pacientes RA con dador HLA relacionado trasplantarlo en 1ª RC antes de la fase de intensificación, de no presentar dador HLA relacionado continuaban con mantenimiento por 12 meses.

En la prevención del SNC, si bien el grupo BFM continúa administrando radioterapia craneal, para prevenir no sólo la recaída en SNC sino medular, otros grupos, entre los que se incluye el GATLA, obtienen similares resultados sin la utilización de la radioterapia (CCSG; POG; MRC), por lo tanto, la Guía de Tratamiento activa en abril 2018 usa para prevención del SNC quimioterapia TIT (citarabina / metotrexate / dexametasona).

Un grupo especial son las LMA y síndrome de Down. Estos niños tienen mayor incidencia de LMA en los tres primeros años de vida. En general, existe mayor incidencia de síndrome mieloproliferativo transitorio y mielodisplasia previos a la LMA, pero poseen mejor SLE y mayor tasa de muertes en inducción (MI). En los dos protocolos del estudio multicéntrico ('95 y '99), han sido tratados con menor intensidad de dosis (sin doble inducción) basados en la mayor susceptibilidad a la quimioterapia y en los buenos resultados en cuanto a la SLE en

estos pacientes donde el evento más importante es la muerte por toxicidad relacionada al tratamiento más que las recaídas. En estos protocolos la tasa de RC es 86.6%, MI 13.3% y pSLE 72.7%. Por lo tanto, pueden ser tratados con protocolos intensivos y una terapia de soporte agresiva especialmente en la etapa de inducción.

Respecto a las LPA, tanto los resultados internacionales como los del grupo multicéntrico han demostrado que este grupo de pacientes necesitan una terapia diferente. Así, recibieron tratamiento basado en la estrategia del Grupo Italiano. Actualmente, las LPA del GATLA se tratan según la Guía de Tratamiento del Grupo CLEHOP (Consortio Latinoamericano para Enfermedades Hemato-Oncológicas Pediátricas)

Resultados

El protocolo 8-GATLA LMAP'07 se activó en agosto 2007. Por diez años se reclutaron 282 pacientes (pts), < 18 años con LMA de novo, evaluables 226 (M 117/F 109), no evaluables 56 (Tablas 1 y 2). Por primera vez en la experiencia del GATLA las LPA y los pacientes con síndrome de Down recibieron protocolos diferentes y dosis adaptadas que se analizaron por separado y fueron denunciados a bases de datos internacionales.

Tabla 1. Distribución por edad y sexo según grupo de riesgo

| | Riesgo estándar (t 8;21 (q22;q22) o AML-1-ETO e inv. 16 (p13;q22) o CBFβ-MYII) | Riesgo alto |
|--------------|--|--------------------|
| Pacientes | 47 (21%) | 179 (79%) |
| Sexo (M/F) | 26/21 | 82/97 |
| Edad (años) | 10,4 (1,2-14) | 5,8 (0-18) |

Tabla 2. Pacientes no evaluables

| | |
|---|------------|
| Total de pacientes | 282 |
| Evaluables | 226 |
| No evaluables | 56 |
| 2ª enfermedad | 5 |
| Fallecidos antes del tratamiento | 3 |
| Síndromes mielodisplásicos | 7 |
| Cambio de linaje | 2 |
| Violación del tratamiento | 4 |
| No Informados | 13 |
| Perdidos en inducción | 1 |

En el protocolo 8-LMAP'07, se agruparon según clasificación FAB y, si bien esta clasificación no se usó para estratificarlos o cambiar conductas terapéuticas, sirvió para observar la alta incidencia de LMA-M7, que contrasta con la casuística mundial. Tuvimos M0 11 pts, M1 25 pts M2 91 pts, M4 27 pts, M5 38 pts, M6 6 pts, y M7 27 pts y un paciente no informado (Tabla 3).

Los estudios citogenéticos fueron obligatorios, pacientes con t(8,21) o su equivalente por biología molecular AML/ETO e inversión del cromosoma 16 (inv16) o su equivalente CEBPA, con <5% blastos en MO día 15 eran RE. Presentaron citogenéticos normales 73 pts, t(8,21) 38 pts, inv16 8 pts, complejos 22 pts, monosomía 7 4 pts, t(9,11) 5 pts, +8 4 pts, +21 2 pts, t(11,19) 1 pts, otros 28 pts, sin desarrollo 16 pts, no informado 22 pts

Los estudios moleculares fueron positivos para el AML/ETO 37 pts, CEBPA 6 pts, MLL 4 pts El estudio de FLT3 fue realizado solo en 38 pts y positivo en 8 pts en el último período del protocolo sin que se tomaran conductas (Tabla 4).

El tratamiento consistió en fase de doble inducción:

AIE (citarabina, idarrubicina y etopósido) + HAM (altas dosis citarabina y mitoxantrona), fase de consolidación: Ai (citarabina e idarrubicina) + haM (mitoxantrona y citarabina), fase de intensificación: etopósido y citarabina y fase de mantenimiento por 12 meses para los ptes RA sin dador HLA relacionado. (Gráfico 1)

La profilaxis del SNC fue con citarabina intratecal según edad y radioterapia craneal sólo para el SNC + (observado sólo en 9% pts).

Se dividió en dos grupos de riesgo: RE (47 pts) y RA (179 pts). Ambos realizaron el mismo tratamiento hasta la fase de intensificación, el RE no recibió fase de mantenimiento y el RA se le ofreció la posibilidad de TMO en 1ª RC con donante HLA idéntico finalizada la etapa de consolidación. Sin dador, el RA recibió terapia de mantenimiento con tioguanina diaria y citarabina por cuatro días, ciclos mensuales durante 12 meses + quimioterapia IT bimensuales con citarabina (total del protocolo 12 PL).

La profilaxis del SNC fue con citarabina intratecal según edad y radioterapia craneal sólo para el SNC + (observado sólo en 9% pts).

Tabla 3. Distribución según FAB

| FAB | M0 | M1 | M2 | M4 | M5 | M6 | M7 |
|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------------|
| Pts (n) 226 | 11 (5%) | 25 (11%) | 91 (40%) | 27 (12%) | 38 (17%) | 6 (3%) | 27 (12%) |

Tabla 4. Citogenéticos y biología molecular

| Citogenetico | RE | RA | TOTAL |
|------------------------------|----|----|-------|
| Normal | 6 | 67 | 73 |
| T (8;21) | 36 | 2 | 38 |
| Inv16 | 8 | 0 | 8 |
| Complejos | 5 | 17 | 22 |
| Otros | 0 | 47 | 47 |
| Sin datos | 2 | 20 | 22 |
| Fracasos | 0 | 16 | 16 |
| Biología molecular | | | |
| AML-1-ETO | 37 | | 37 |
| CBFβ | 6 | | 6 |
| MLL | | 4 | 4 |
| FLT3 (se efectuó en 38 ptes) | | 8 | 8 |

Se dividió en dos grupos de riesgo: RE (47 pts) y RA (179 pts). Ambos realizaron el mismo tratamiento hasta la fase de intensificación, el RE no recibió fase de mantenimiento y el RA se le ofreció la posibilidad de TMO en 1ª RC con donante HLA idéntico finalizada la etapa de consolidación. Sin dador, el RA recibió terapia de mantenimiento con tioguanina diaria y citarabina por cuatro días, ciclos mensuales durante 12 meses + quimioterapia IT bimensuales con citarabina (total del protocolo 12 PL).

La RC fue 90.7% (205 pts), MI 5.7% (13 pts): 11 ptes sepsis y 2 sangrado, respuesta nula (RN) 3.5% (8 pts). Los porcentajes de RC mejoraron del 80.1% (protocolo anterior) al 90.7%, MI del 15.4% al 5.75%, RN del 6.3% al 3.53%. Comparando el porcentaje de RC y MI con protocolos anteriores del GATLA (Tabla 5), observamos mejoría en el soporte de los centros denunciadores y vemos que, a lo largo del tiempo, estos índices de calidad fueron mejorando debido al

entrenamiento continuo de los equipos nacionales para el tratamiento.

Los eventos en RC fueron: fallecimiento por sepsis 23 pts (11.2%): 2 pts de RE y 21 pts de RA. Las recaídas se observaron en un 37% (RE 7.3% y RA 30.2%), siendo las recaídas el principal obstáculo en la curación de estos pacientes.

El TMO fue realizado en 1ª RC en 29 pts, de los cuales 18 permanecen en RC y 11 fallecieron, mientras que en 2ª RC se realizaron 19 TMO, de los cuales 9 permanecen en RC y 10 fallecieron. Creemos que estos valores no son representativos, ya que la denuncia de los pacientes trasplantados fue errática y, si bien sabemos el evento final, desconocemos muchas veces la causa del fallecimiento, con lo cual no podemos extraer conclusiones sustentables.

La pSG a 5 años 51% y pSLE 45% (Figuras 1 y 2), lo cual está dentro de parámetros esperables para la LMA teniendo en consideración que en los diez

Gráfico 1. Esquema de tratamiento
Protocolo GATLA 8-LMA'07

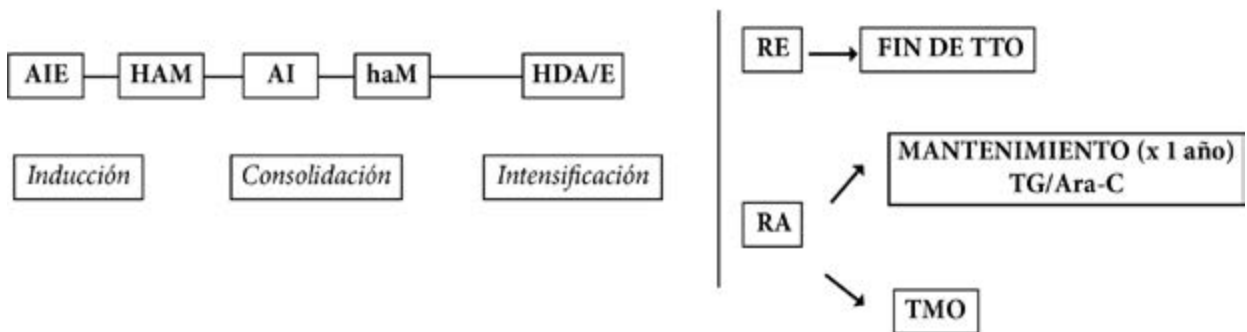


Tabla 5. Resultados comparativos de los diferentes protocolos GATLA LMA

| | LMA '83 | LMA '90 | LMA '97 | LMA '07 |
|-------------------------|---------|---------|---------|-------------|
| Evaluables | 155 | 179 | 202 | 226 |
| % RC | 69.7 | 71.2 | 80.1 | 90.7 |
| % MI | 16.1 | 18.4 | 15.4 | 5.75 |
| % RN | 12.9 | 10.3 | 6.3 | 3.53 |
| % SG (a 5 años) | 43 | 48 | 52 | 51 |
| % SLE (a 5 años) | 37 | 38 | 44 | 45 |

años que estuvo activo el protocolo hubo mejoras en la terapia de soporte.

Tanto SG y SLE no son comparables con protocolos anteriores, ya que estaban incluidas las LPA y los pacientes con síndrome de Down, con los cual los grupos dejan de ser homologables.

Discusión

Los resultados de la LMA en pediatría, según lo re-

portado en la bibliografía internacional, evidencian SG entre 50 al 75% (siendo 75% para los países de mayores ingresos); sin embargo las tasas de recaída siguen siendo elevadas (25-40%) después del tratamiento primario. Los avances en biología molecular y estudios citogenéticos junto con la experiencia internacional de otros grupos cooperativos han definido en la actualidad nuevos grupos de riesgo para la LMA y la nueva clasificación WHO. Esto determinó

Figura 1. Sobrevida global

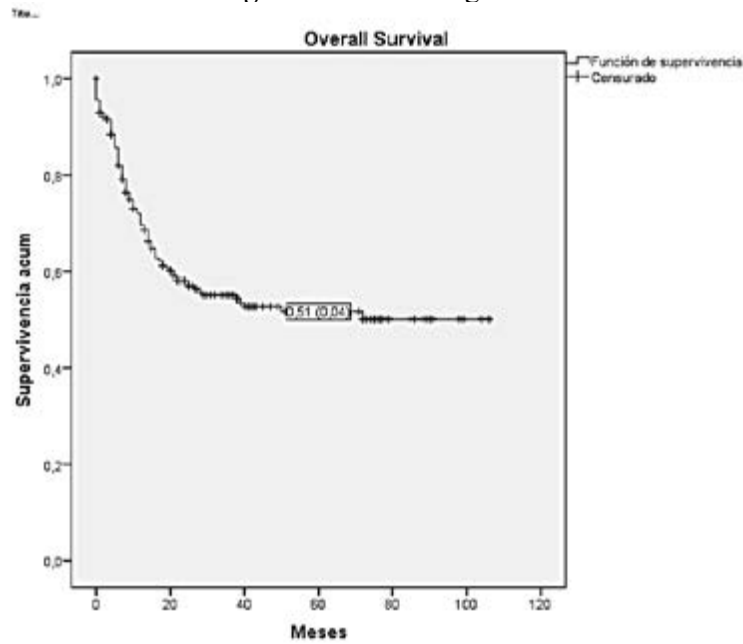
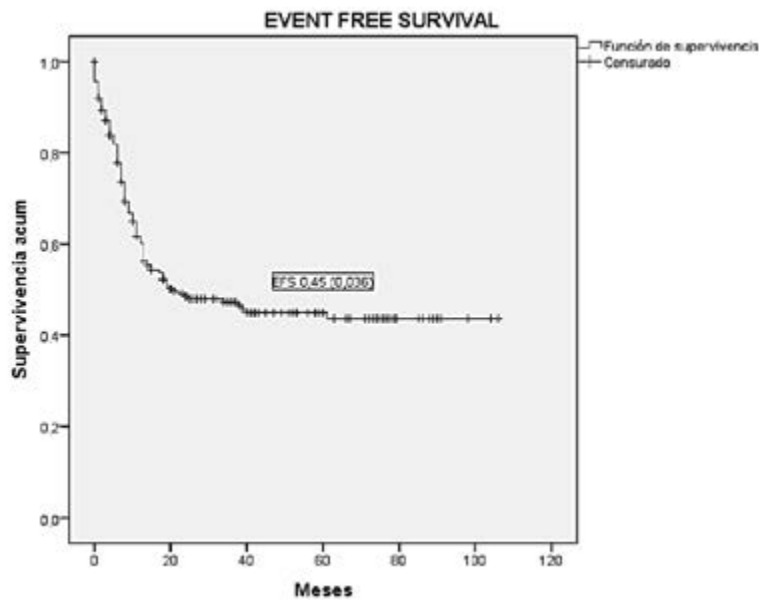


Figura 2. Sobrevida libre de eventos (SLE)



que el GATLA diseñe, a partir de estos avances y de acuerdo con la bibliografía internacional, una nueva estratificación y tratamiento para la LMA pediátrica. La nueva Guía de Tratamiento activa en abril 2018 divide a los pacientes en 3 grupos de riesgo: estándar (RE), alto (RA) y muy alto (VHR) según hallazgos citogenéticos, biología molecular y respuesta individual al tratamiento (Tabla 6).

Durante décadas el eje del tratamiento de la LMA fue la combinación de citarabina y antraciclínicos. Entendiendo que el uso de antraciclínicos es importante en el tratamiento, y basándonos en las toxicidades y dosis acumuladas reportadas, en la nueva Guía de Tratamiento priorizamos el uso de mitoxan-

trona e idarrubicina. Además, la continuidad en la utilización del etopósido en inducción, ya que parece ser notablemente efectivo en la mayoría de los reportes internacionales, y sumamos la incorporación de fludarabina en primera línea dado que, según lo publicado, es una droga con alta respuesta en esta patología.

Siguiendo la línea del protocolo 8-LMAP'07, los pacientes de RE continúan sin terapia de mantenimiento y, teniendo en cuenta la bibliografía internacional, hemos decidido suspender dicha fase para los riesgos RA y VHR. Sin embargo, los enfoques más específicos para la terapia de mantenimiento, con los inhibidores de la tirosina quinasa, por ejem-

Tabla 6. Nueva clasificación de grupos de riesgos

| Riesgo estándar (RE) 20% | Riesgo alto (RA) 50-55% | Riesgo muy alto (VHR) 25-30% |
|---|--|---|
| t(8;21) (q22;q22) e inv. 16 (p13;q22) con buena respuesta luego de la doble inducción | t(8;21) con +4 | FLT3/ITD+ y NPM1- |
| t(16;16) (p23;q22) con buena respuesta luego de la doble inducción | FLT3/ITD+ y NPM1+ | t(9;11) (p22; q23) asociada a otra anomalía t(6;11)(q27;q23), t(10;11) (p12;q23), t(11;17)(q23;q21), t(4;11) (q21;q23), t(5;11), t(X;11), t(6;9)(p23;q34), t(7;12), 12p-, t(8;16)(p11;p13), t(9;22) (q34;q11) t(3,3), inv 3, FAB M0-M6-M7 sin t(1;22) cariotipo monosomal (-7, -5 y otros) cariotipo complejo (≥ 3 anomalías numéricas o estructurales) |
| Citogenéticos no incluidos en RA y VHR con NPM1+ y FLT3/ITD-, con buena respuesta luego de la doble inducción | t(9;11) (p22; q23) sin otra anomalía, t(1;11)(p32;q23), t(11;19)(p23;q23), t(16;21)(p11;q22), t(3,5)(q25;q34), M7 con t(1,22) | Todos los pacientes con mala respuesta a la inducción (MAE+HAM) |
| CEBPα+/+ | Todos los otros no RE y no VHR | |

plo, están siendo estudiados actualmente por varios grupos internacionales.

Con respecto al compromiso del SNC, la experiencia del GATLA coincide con las publicaciones internacionales, por lo cual en la nueva Guía se disminuyeron el número total de PL y se agregó TIT (citarabina+ metotrexate + dexametasona)

El rol del trasplante en 1ª RC también ha sido un punto de debate durante décadas de los diferentes grupos internacionales. Hasta la fecha, la mayoría de los grupos de estudio acuerdan no trasplantar a los pacientes RE en 1ª RC. Para los pacientes restantes, estudios más recientes muestran un beneficio del TMO en SG y SLE en pacientes VHR.

Conclusión

Mientras los nuevos agentes dirigidos son estudiados cada vez más con el fin de reducir la necesidad de altas dosis de quimioterapia convencional con disminución posterior de la toxicidad, el consenso por parte de los grupos cooperativos sobre la nueva clasificación de grupos de riesgo (basado en la respuesta al tratamiento, citogenética y biología molecular), una quimioterapia común y las pautas de atención clínicas, son pilares necesarios para facilitar la toma de decisiones para mejorar las tasas de supervivencia y calidad de vida óptima de los niños con LMA.

Agradecemos a los investigadores del GATLA por el compromiso en la denuncia y reporte de datos.

Conflictos de interés: Las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M et al. 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: 2705-2713.
2. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M et al. Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: results of study AML-BFM-93. *Leukemia.* 2001; 15: 348-354.
3. Xiao Z, Greaves MF, Buffler P et al. Molecular characterization of genomic AML1-ETO fusions in childhood leukemia. *Leukemia.* 2001; 15: 1906-1913.
4. Ursula Creutzig, Martin Zimmermann, Dick Reinhardt et al. Early Deaths and Treatment-Related in Children Undergoing Therapy from Acute Myeloid Leukemia: Analysis of the Multicenter Clinical Trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol.* 2004; 22 (21); November 1.
5. Bals E and Kaspers GJ. Treatment of childhood acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* Oct 2005; 5(5): 917-29.
6. Lange B, Smith F, Feusner J, D Barnard et al. Outcomes in CCG-2961, a Children s Oncology Group Phase 3 Trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: are port from the Children´s Oncology Group. *Blood.* 1 February 2008; 11(3).
7. Harrison Christine J, Hills R, Moorman A et al. Cytogenetics of Childhood Acute Myeloid Leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12. *J. Clin. Oncol.* Jun 2010; 28: 2674-2681.
8. Niewerth D, Creutzig U, Bierings M et al. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood.* Sep 2010; 116: 2205-2214.
9. Grimwade D, Hills R, Moorman A et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood.* 2010; 116(3):354-65.
10. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink M, Gibson B et al. Diagnosis and management of acute myeloid leu-

- kemia in children and adolescents: recommendations from and international expert panel. *Blood*. 2012; 120 (16): 3187-3205.
11. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(20): 2441-2448.
 12. Pession A, Masetti R, Rizzari C et al for the AIEOP AML Study Group. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leucemia. *Blood*. 2013; 122 (2):170-8.
 13. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373(12):1136-52.
 14. Zwann M, Kolb E, Abrahamsson J, Adachi S et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2949-2962.
 15. Feijen EA, Leisenring WM, Stratton KL et al. Equivalence Ratio for Daunorubicin to Doxorubicin in Relation to Late Heart Failure in Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3774-80.
 16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 1.2016 NCCN.org.
 17. Estey E. Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2016; 91 (8): 824-46.
 18. Van Dalen EC, Van der Pal HJH, Kremer LCM. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; Issue 3. Art N°: CD005008.
 19. Rubio P, B. Campos JA, Digiorge M S et al. NPM1, FLT3 and CEBPA mutations in pediatric patients with AML from Argentina: incidence and prognostic value. *Int J Hematol*. 2016. DOI 10.1007/S12185-016-2064-5.
 20. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D et al. Changes in cytogenetics and Molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. *Cancer*. 2016 Dec 15;122(24):3821-3830.
 21. Heath EM, Chan SM, Minden MD et al. Biological and clinical consequences of NPM1 mutations in AML. *Leukemia*. 2017; 31: 798–807
 22. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. 2017 European Leukemia Net (ELN) recommendations for AML. *Blood*. 2017; 129: 424-447.
 23. Ardrielo E, Cazp N, Fernández I et al. Leucemias Agudas. En: Zerga M, Palmer S, Stemmelin G et al editores. Guías de diagnóstico y tratamiento. Edición 2017. 1° ed. revisada. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Sociedad Argentina de Hematología. Estudio Sigma SRL, 2017. p327-391.
 24. Klein K, de Haas V, Bank IEM et al. Clinical and prognostic significance of eosinophilia and inv(16)/t(16;16) in pediatric acute myelomonocytic leukemia (AML-M4). *Pediatric Blood & Cancer*. 2017 Oct;64(10). doi: 10.1002/pbc.26512.
 25. Hasle H, Kaspers GJ. Strategies for reducing the treatment-related physical burden of childhood acute myeloid leukaemia - a review. *British Journal of Haematology*. 2017 Jan;176(2):168-178



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.