

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO**  
**“Federico Gomez”**

**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA:**  
**EXPERIENCIA DE 6 AÑOS EN EL**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO**  
**“FEDERICO GÓMEZ”.**

**Presenta**

*Dra. Carla Lorena Echevarría Céspedes.*

286122

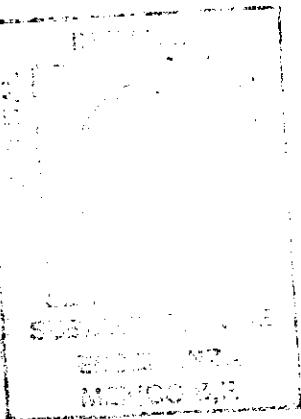
**Para obtener el grado de Pediatría Médica**

**Asesor**

*Dr. Sergio Gallegos Castorena.*



México, D.F. Noviembre de 2000





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Investigador principal**

*Dra. Carla Lorena Echevarría Céspedes.*

*Residente de 3º grado Pediatría Médica.*

*Hospital Infantil de México "Federico Gómez"*

## **Investigador responsable ante el Hospital**

*Dr. Sergio Gallegos Castorena.*

*Médico adscrito al servicio de*

*Oncología Pediátrica del Hospital Infantil de México*

*"Federico Gómez"*

## **Jefe del Departamento**

*Dr. Armando Martínez Ávalos.*

*Médico Jefe del Departamento de*

*Oncología Pediátrica del Hospital Infantil de México*

*"Federico Gómez"*

Alcanzar un sueño es una de las mayores satisfacciones  
Que la vida puede brindarte...

Y alcanzar el mío constituye el inicio de una nueva vida  
e iluminar mi senda con un nuevo brillo.

Quiero agradecer a todas y cada una de las personas que  
permitieron plasmar mi esperanza en una realidad

- A Dios por guiar mis pasos y protegerme en su regazo.
- A mis padres por ser el ejemplo que me impulsó a seguir adelante, por la fe y confianza infinita que depositaron en mí y que desde la distancia se convirtió en el aliciente para continuar día a día.
- A mis hermanos por el cariño y solidaridad siempre presentes.
- A ti Humberto porque tu amor, apoyo y confianza iluminaron mi vida permitiendo que el trabajo y el esfuerzo dieran frutos.
- A la niñez mexicana por constituirse en el libro de páginas abiertas en el cual aprendí cada día.
- A mis compañeros por compartir alegrías y tristezas logrando que estos años fueran una experiencia digna de recordarla.
- Al Dr. Sergio Gallegos por su amistad incondicional y sus enseñanzas... gracias.

## INDICE

I. ANTECEDENTES	4
II. EPIDEMIOLOGIA	4
III. FACTORES DE RIESGO	6
IV. CLASIFICACION MORFOLÓGICA	10
V. CUADRO CLINICO	12
VI. DIAGNOSTICO	15
VII. FACTORES PRONOSTICOS	16
VIII. TRATAMIENTO	17
IX. JUSTIFICACIÓN	20
X. MATERIAL Y METODOS	21
1) Tipo de estudio	21
2) Objetivos específicos	21
3) Definición del universo	22
4) Tamaño de la muestra	22
5) Criterios de inclusión	22
6) Criterios de exclusión	23
7) Definición de variables	23
8) Fuentes de información	24
XI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
XII. RESULTADOS	25
XIII. DISCUSIÓN	42
XIV. CONCLUSIONES	51
XV. BIBLIOGRAFÍA	53

**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA:  
EXPERIENCIA DE 6 AÑOS EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
“FEDERICO GÓMEZ”.**

**I. ANTECEDENTES**

La leucemia es una afectación difusa del sistema hematopoyético que motiva hiperplasia celular patológica, pasando generalmente a la sangre periférica gran número de formas atípicas o anormales.

**II. EPIDEMIOLOGÍA**

Se constituye como la primera patología en orden de frecuencia en el campo de la oncología pediátrica con una incidencia del 30 al 35 % según diferentes reportes en la literatura mundial con una incidencia de 42.1 por millón de niños de raza blanca y de 24.3 por millón de niños de raza negra (1 y 2 ).

Los criterios de clasificación han experimentado una progresiva complejidad en base a los avances efectuados en las distintas técnicas e investigaciones acerca del origen de las células

blásticas que incluyen: estudio morfológico, citoquímico, histología, inmunología, enzimas y citogenética.

La clasificación morfológica de las leucemias agudas según la FAB (sistema Franco-Americano-Británico) las divide en linfoblásticas y no linfoblásticas o mieloides, la cual constituye el motivo de nuestro estudio siendo la segunda leucemia más común en niños con una incidencia de 15 al 20% (1y2) con una relación de 4:1 entre leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la leucemia mielóide aguda (LMA).

Debemos realizar una consideración especial al referirnos a la leucemia congénita (que es aquella que se presenta dentro de las primeras cuatro semanas de vida) donde es más frecuente la leucemia mielóide aguda con una relación de 9:1 entre LMA y LLA (3). En relación a la distribución geográfica Asia reporta la frecuencia más alta, seguidos de Norte América, Europa y Australia. La incidencia más baja se presenta en Sur América y la India.

En Estados Unidos de Norte América se reportan aproximadamente 400 nuevos casos anuales (2). Varios estudios sugieren que la leucemia mielóide aguda es más frecuente en el sexo masculino con una relación hombres:mujeres de 0.8 hasta 2,6 aunque este predominio no es tan marcado ni consistente como en la leucemia linfoblástica aguda (1).

En cuanto a la raza los estudios en Estados Unidos reportan una prevalencia de los hispanos y los blancos.

La edad no es una variante importante en esta patología sin embargo aunque todos los estudios coinciden que la etapa neonatal es la edad de presentación más frecuente (2), sin embargo existen algunos estudios que reportan un ligero incremento entre los 5 y 6 años y la adolescencia con una posterior distribución homogénea en el resto de los grupos etáreos.

La historia se remonta hasta Friedreich a quién se le atribuye el primer caso bien documentado de LMA, pero fue Ebstein quién uso el termino de aguda en 1889 para diferenciarla de la crónica.

### III. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo o predisponentes son múltiples con reportes importantes en diferentes series mundiales; sin embargo con fines didácticos los clasificaremos en cinco grupos:

1. El primer grupo constituyen los factores demográficos ya previamente comentados, de los cuales sin embargo no se han reportado datos específicos y completos que expliquen esta prevalencia demográfica, aunque se puede inferir que los lugares que reportan una mayor casuística son también

aquellos en los cuales se han realizado mayores estudios lo cual podría estar directamente relacionado.

2. El segundo grupo esta constituido por la exposición prenatal a determinados agentes asociados al desarrollo ulterior de LMA, tales como exposición materna a rayos X, ultrasonido, tabaco (4 y 5), alcohol, pesticidas, herbicidas, solventes y derivados del petróleo. La exposición a ionización esta ampliamente descrita en forma global en relación a la leucemia (Hiroshima y Nagasaki). El uso de medicamentos durante la etapa prenatal también se ha relacionado con la presentación de LMA dentro de los cuales se considera estadísticamente significativo el uso de Bendectin u otros antieméticos por tiempo prolongado (mayor de 10 semanas) con incremento reportado del riesgo de 1.75 (2). El consumo de marihuana también esta relacionado con la presentación de esta patología aunque últimos estudios de pacientes con historia materna positiva se han reportado con alteraciones cromosómicas asociadas detectadas por el método de FISH (hibridación in situ por análisis molecular e inmunofluorescencia ) que anteriormente no eran detectadas por el método convencional de determinación de cariotipo, de tal forma que el hallazgo de anomalías cromosómicas numéricas y estructurales pueden ser detectadas en 80 a 85% de los niños con diagnóstico de leucemia mieloide aguda esto juega un papel importante a la hora de establecer una

relación entre las alteraciones cromosómicas y los diferentes subtipos de LMA (6).

3. Otro grupo de factores de riesgo están constituidos por la exposición postnatal a ionización, a derivados del petróleo, pesticidas y el uso de quimioterapéuticos tales como agentes alquilantes e epipodofilotoxinas (5), siendo la LMA el proceso neoplásico secundario más frecuente, relacionándose con la dosis acumulativa de los agentes alquilantes. Actualmente se han reportado cada vez más casos de pacientes con LMA que recibieron tratamiento con epipodofilotoxinas (etoposido y tenoposido) particularmente con dosis altas con esquemas intensivos para el manejo de LLA encontrándose que la LMA secundaria dentro de los primeros 6 años posteriores a la remisión hematológica inicial se ha reportado una frecuencia de hasta el 5% (2).

Se ha reportado LMA secundaria a la quimioterapia de tumores germinales que recibieron agentes alquilantes que tienen potencial leucemóide relacionado con la capacidad de producir ruptura o inestabilidad cromosómica (8).

4. Las patologías predisponentes sobretodo a las hematológicas como la anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis idiopática, hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia de Diamond-Blackfan, síndrome de

Kostman y otros. También debemos considerar a las patologías genéticas como el síndrome de Down (9 y 10), o la trisomía del par 21. Los niños con este síndrome tienen la probabilidad de desarrollar LMA 10 o 15 veces más que el resto de la población (9). No existe prevalencia significativa de presentar LLA o LMA, sin embargo la edad de presentación de LMA en niños Down menores de 2 años va del 62 al 83% en contraste con los no Down que tienen una frecuencia de presentación de 15 a 24% en menores de 2 años. Se presenta con mayor frecuencia la eritroleucemia y la leucemia mieloide megacariocítica con una frecuencia de 31 y 25 a 42% respectivamente (9 y 10). Entre otros tenemos al síndrome de Fanconi , síndrome de Bloom , síndrome de Klinefelter y ataxia-telangiectasia. Un aspecto que ha cobrado real importancia en los últimos años lo constituye las deleciones cromosómicas, principalmente gracias al progreso en la comprensión de la hematopoyesis humana, nos ha permitido conocer la relevancia de los potenciales mecanismos que inducen a la transformación neoplásica de las células hematopoyéticas, aplicados principalmente al rol de los oncogenes virales, protooncogenes celulares y al rol de los genes supresores del tumor como factores de leucemogénesis, los cuales en la actualidad constituyen todo un capítulo en el estudio de la LMA, considerándose como el futuro que abrirá nuevos horizontes tanto en el manejo como pronóstico de estos pacientes (6). La mutación del gen RAS es la anomalía más comúnmente detectada en la LMA sin

embargo existen muchos otros ampliamente descritos encontrándose en diferentes locaciones cromosómicas tales como 12q, 4q, 6q, 11q, 21q, 8q, 1q y 14q. Actualmente se ha visto por estudio citogenético y mapeo molecular que la delección del cromosoma 7 en los desordenes mieloides se presenta en dos diferentes regiones de 7q, 7q22 y 7q32-33 siendo esta delección y la del cromosoma 5 particularmente comunes en las leucemias mieloides.

5. También se debe considerar la predisposición familiar siendo lo más frecuente el desarrollo de AML en gemelos idénticos (23).

#### **IV. CLASIFICACION MORFOLOGICA**

Es ampliamente conocido que la leucemia mioleide aguda se caracteriza por su heterogenicidad morfológica, por lo cual en 1976 la FAB unifico criterios y propuso primero el punto de corte que diferencia el síndrome mielodisplásico del al AML determinado por la presencia de 30 % o más de células mieloblásticas para establecer el diagnostico, y propuso la clasificación basada en las características morfológicas que corresponde en forma laxa con las estirpes hematopoyéticas normales, ya sean estos granulocitos, eritrocitos o megacariocitos,

estableciendo de esta forma 8 grupos que van de M0 a M7 (23).  
Estos criterios fueron revisados nuevamente en 1985.

- M0** Leucemia mieloide sin diferenciación.
- M1** Leucemia mieloide con pequeña diferenciación granulocítica o monocítica menor del 10%.
- M2** Leucemia mieloide con maduración parcial mayor al 10% de células granulocíticas y menor del 20% de células monocíticas.
- M3** Leucemia promielocítica caracterizada por presencia de células con gran cantidad de gránulos que asemejan promielocitos, existe una variante de este subtipo que es la microgranular.
- M4** Leucemia mielomonocítica que presenta características de células monocíticas y mielomonocíticas y de 20 a 80% de células no eritroides.
- M5** Leucemia monocítica, se diferencia de la M4 por la presencia de más de 80% de células no eritroides en medula de la estripe hematológica de monocitos.
- M6** Eritroleucemia; el 50% de las células son eritroblastos.
- M7** Leucemia mieloide megacarioblastica.

Existe una mayor incidencia de M4 y M5 en niños menores de 2 años, 39% y 52% respectivamente y en niños mayores de 2 años es más frecuente la M1 y M2; las formas más raras son la M3 y M7 (24).

## V. CUADRO CLINICO

Los síntomas y signos clínicos de la leucemia mieloide aguda son diversos e inespecíficos pero ellos resultan de la infiltración leucémica a la medula ósea.

El cuadro clínico general se caracteriza por fatiga, palidez, palpitaciones, debilidad y disnea que no es más que la expresión clínica de la anemia; también los paciente presentan signos hemorrágíparos tales como epistaxis, petequias, hemorragias gingivales y con menor frecuencia sangrado a nivel de SNC, gastrointestinal y genitourinario. Además los pacientes refieren pérdida de peso, anorexia, mal estado general. Al examen físico podemos encontrar aparte de lo ya mencionado hepatoesplenomegalia, que no siempre esta presente, hiperplasia gingival y tumefacción de parotidas; el hallazgo de linfadenopatía es infrecuente excepto en la variante monocítica (23).

La afectación extramedular está descrita de preferencia en las formas monocíticas y mielomonocíticas caracterizándose por afección de:

- *Piel*: con tres tipos de afecciones:

- lesiones no específicas que incluyen maculas, pápulas, vesículas, hipoderma gangrenoso, dermatitis neutrofílica (síndrome de Sweet ) (16), eritema multiforme y nodoso,
- leucemia cutis que se caracteriza por lesiones de color asalmonelado, rash papular y nódulos subcutáneos (16y17).
- sarcoma granulocítico que esta compuesto por acumulo de mielomonoblastos que se encuentran preferentemente en piel pero que actualmente se sabe que no es más que lo que antiguamente se designaba como *cloroma* y que podemos encontrar a nivel retrorbitario, senos paranasales, tracto genitourinario, nódulos linfáticos y en otras localizaciones menos frecuentes pudiendo encontrarse hasta en 5% de los pacientes que cursan con esta patología y están asociados con alteraciones cromosómicas a nivel de 8:21.

- *Gastrointestinal*: puede afectar desde la boca hasta el esfínter anal simulando muchas patología tales como la

apendicitis, enfermedad inflamatoria intestinal, y aunque es aún mas infrecuente se han descrito proctitis en LMA monocítica.

- Del mismo modo están descritas alteraciones osteoarticulares, renales y cardiacas.
  
- La afectación del sistema nervioso central amerita una consideración especial, ya que se ha descrito una frecuencia de 5 hasta 15 %, pero son niños generalmente asintomáticos realizándose el diagnóstico por liquido cefalorraquídeo en la mayoría de los casos; en casos muy selectos se ha encontrado afectación e infiltración a leptomeninges y en este caso el sujeto presentara cefalea, vómitos e incluso hasta papiledema y parálisis de pares craneales afectándose con mayor frecuencia el VII, se ha asociado con M4 y M5 y es importante especificar que al detectarse en el momento del diagnóstico no tiene un impacto adverso en el pronostico (20).
  
- La afectación testicular es muy rara.

## VI. DIAGNOSTICO.

Para establecer el diagnostico es necesario la presencia de 30% o más de células blásticas mieloides en medula ósea, y para diferenciarla de la linfoide existen tres diferencias sustanciales en las que se basa el diagnostico certero (4 y 23):

1. Tinción positiva para mieloperoxidasa, sudan negro y estereasa.
2. Presencia de cuerpos de Auer.
3. Reactividad con anticuerpos monoclonales específicos contra epítomos presentes en mieloblastos (CD33, CD11 y CD13 ).

A nivel periférico la anemia que es un hallazgo constante es de tipo normocítica, normocrómica, con un recuento reticulocitario de 0.5 a 2% de la misma forma que la trombocitopenia que es el resultado de la producción inadecuada y el menor tiempo de vida media de la plaqueta y en algunos casos presencia de plaquetas con función alterada.

Aproximadamente el 50% de los niños con diagnostico reciente de LMA tienen un recuento plaquetario menor de lo esperado por la edad, y generalmente por debajo de 50,000. En cuanto al recuento de leucocitos al momento del diagnostico es menor de 50,000. Solo el 20% de los pacientes presenta un recuento leucocitario superior a 100,000. Como parte del

diagnostico se realiza el estudio citogenético determinándose alteraciones cromosómicas tanto en la estructura como en el número.

En el momento del diagnostico también pueden encontrarse alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas.

## VII. FACTORES PRONOSTICOS

Numerosos estudios han intentado definir los factores predictivos o pronósticos relevantes en esta patología.

El primer factor considerado es la edad al momento del diagnóstico, cuanto menor sea el paciente tiene menor posibilidad de remisión y en caso de lograrlo la duración de la misma es independiente.

Otro aspecto tomado en cuenta es el antecedente de síndromes preleucémicos o evidencia extramedular de enfermedad exceptuando a nivel de sistema nervioso central ya comentadas.

Las anormalidades citogenéticas tales como  $t(8;21)$ ,  $(9;1)$  asociado al subtipo M3 e inversión  $(16)$  asociado a M4 se considera posibles factores predictivos positivos del mismo modo que el subtipo M1 con presencia de cuerpos de Auer.

La forma promielocítica que alcanza remisión tiene una duración mayor y mayor sobrevida aunque esto es aún controversial.

Se consideran factores de mal pronóstico los siguientes:

- Recuento de leucocitos mayor de 100,000.
- Monosomía 7.
- Subtipos M6 y M7
- Por la alta asociación de M3 con coagulopatía de consumo se considera como factor desfavorable (21).

## VIII. TRATAMIENTO

El tratamiento en los pasados años se realizaba en base a antracíclicos usualmente daunorubicina o doxorubicina y arabinósido de citosina y combina con menor frecuencia con 6 tioguanina, etopósido, dexametsona, ciclofosfamida y busulfán. En este periodo las mejoras del pronóstico y sobrevida eran lentas y graduales debido a que la estrategia se fundamentaba en la intensificación de los esquemas terapéuticos; afortunadamente esta situación ha cambiado en los últimos años con el uso de nuevos agentes que han mostrado un alto nivel de actividad tanto en

adultos como en niños con diagnóstico de LMA, lo cual justificó el uso de estos agentes en reemplazo de los ya estandarizados (24).

Sin embargo previo a comentar los agentes quimioterapéuticos es importante considerar que el niño con reciente diagnóstico de LMA tiene alto riesgo de presentar serias complicaciones tanto en el momento del diagnóstico o durante los primeros meses de la quimioterapia dentro de los que debemos considerar:

- Leucostasia
- Síndrome de lisis tumoral
- Complicaciones hemorrágicas
- Procesos infecciosos (2 y 24).

Cada uno de estos tópicos pueden constituirse *per se* en todo un tema de revisión por lo cual solo se mencionará algunas consideraciones inherentes a la patología en estudio.

Las complicaciones hemorrágicas son relacionadas generalmente con la trombocitopenia por los mecanismos ya previamente comentados, sin embargo los subtipos M3 y M5 (FAB) se asocian particularmente a coagulopatía intravascular diseminada., cuyo mecanismo principal esta dado por la liberación de proteasas provenientes de los promielocitos leucémicos inactivando los inhibidores de fibrinólisis como la plasmina alfa 2 (21).

Se ha postulado el uso profiláctico de heparina y ácido aminocaproico. El factor de riesgo centinela en el desarrollo de una infección seria en niños con LMA es la neutropenia severa (recuento total de neutrófilos menor de 200), debiendo considerarse esto como un factor importante porque son niños que reciben quimioterapia mielosupresora, que determina en muchos de los casos retrasos importantes en la quimioterapia debido a los múltiples procesos infecciosos, por lo tanto para un manejo integral se deberá tener un amplio conocimiento del manejo del paciente neutropénico infectado (22).

En cuanto a los nuevos agentes quimioterapéuticos que tenemos son también de la familia de los antracíclicos, pero con menor efecto cardiotóxico como la idarrubicina que es un análogo de la daunorrubicina con un mecanismo de acción similar pero 4 a 5 veces más potente y menos toxico (24).

Los antracíclicos se utilizan en forma combinada con el arabinósido de citosina, se han reportado estudios comparativos en adultos entre esquemas de daunorrubicina versus idarrubicina con mejores resultados con este ultimo esquema; sin embargo esto es aún controversial (15).

Existen otros quimioterápicos de segunda linea tales como mitoxantrona, amsacrina, carboplatino, VP16 y otros. Es importante mencionarlos por la alta incidencia de resistencia a los esquemas terapéuticos convencionales.

## **IX. JUSTIFICACIÓN**

Se realizará este estudio para conocer la epidemiología de la leucemia mieloide aguda y así establecer los lineamientos idóneos en base a la experiencia obtenida en los últimos 6 años, dado que nuestra Institución se constituye en un centro de referencia para este tipo de patologías y de esta forma poder contar con resultados propios que apoyen la ruta crítica utilizada hasta el momento para establecer el diagnóstico y tratamiento temprano y oportuno.

## **X. MATERIAL Y METODOS**

### ***1. TIPO DE INVESTIGACIÓN***

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo.

### ***2. OBJETIVOS ESPECIFICOS***

1. Determinar las características epidemiológicas y clínicas de la leucemia mieloide aguda en el Hospital Infantil de México "Federico Gomez".
2. Describir los esquemas de tratamiento usados y su impacto en la sobrevida.
3. Determinar las complicaciones secundarias al tratamiento de los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda.
4. En caso de existir determinación de cariotipos establecer prevalencia de alteraciones cromosómicas.
5. Determinar los métodos utilizados en establecer el diagnóstico.
6. Identificar la existencia de los factores predisponentes conocidos y de riesgo encontrados en los pacientes en los cuales se estableció el diagnóstico de leucemia mieloide aguda.

## **6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Expedientes clínicos incompletos.
2. Pacientes con diagnóstico de leucemia bifenotípica.

## **7. DEFINICIÓN DE VARIABLES**

1. Variables epidemiológicas:
  - Edad en el momento del diagnóstico
  - Sexo
  - Procedencia
2. Características clínicas en el momento del diagnóstico
3. Métodos para establecer el diagnóstico:
  - Biometría hemática.
  - Aspirado de médula ósea.
    - Estudio morfológico.
    - Estudio citoquímico.
    - Estudio citogenético.
  - Biopsia de médula ósea.
  - Estudio de líquido cefalorraquídeo.
  - Química sanguínea.
  - Electrolitos séricos
    - Potasio
    - Calcio
    - Magnesio
    - Fósforo

- Determinación de marcadores tumorales
    - Deshidrogenasa láctica
    - Fosfatasa alcalina
  - Ácido úrico
4. Clasificación morfológica de la leucemia mieloide de acuerdo a la FAB ( Franco-Americano\_británico) y se establecerá la incidencia en cuanto a frecuencia de subtipos.
  5. Factores de riesgo según datos estandarizados
    - Factores demográficos.
    - Patologías hematológicas y genéticas predisponentes.
    - Exposición a determinados agentes en etapa prenatal y postnatal (comentados ya previamente en antecedentes ).
  6. Cariotipo si se encuentra determinado.
  7. Esquemas terapéuticos utilizados.
  8. Respuesta al tratamiento
  9. Complicaciones.
  10. Sobrevida.

## **8. FUENTES DE INFORMACIÓN**

Expedientes clínicos.

## **XI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizará estadística descriptiva para las variables de edad, sexo, factores pronósticos conocidos, citogenético, cuadro clínico, subtipo histológico, etc.

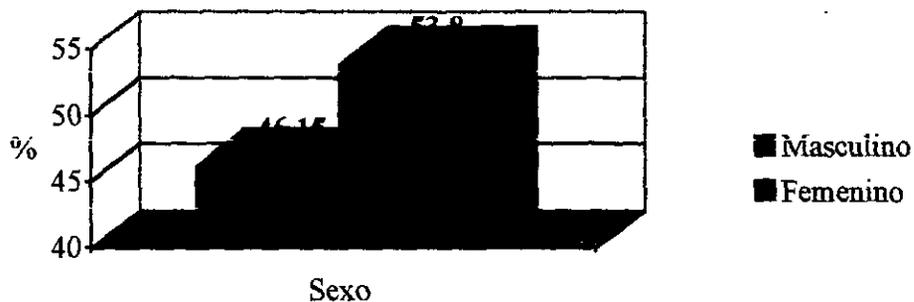
## **XII. RESULTADOS**

Se revisaron 85 expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda durante el período comprendido entre 1994 a 1999 de los cuales se excluyeron 4 por corresponder a leucemia bifenotípica y 3 más por encontrarse incompletos; por lo tanto en el estudio se incluyeron 78 pacientes de los cuales 36 son del sexo masculino y 42 del sexo femenino, lo que representó el 46.15% y el 53.80% respectivamente, con una relación hombre:mujer de 1:1.19 (Cuadro 1).

**Cuadro 1**  
**DISTRIBUCIÓN POR SEXO EN PACIENTES CON**  
**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE 1994 A 1999.**

<i>Sexo</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Masculino	36	46.15
Femenino	42	53.80
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>

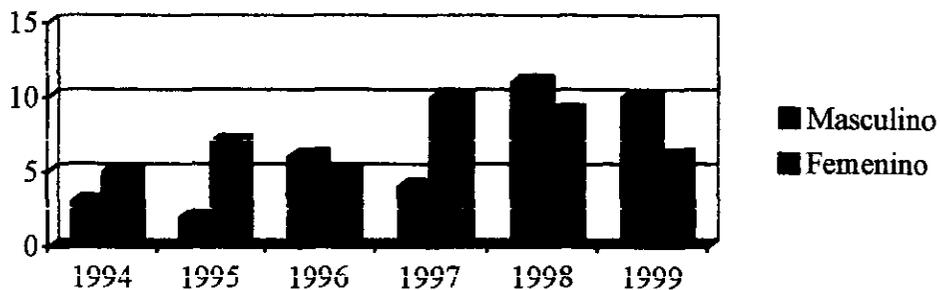
**Gráfica 1**  
**DISTRIBUCIÓN POR SEXO EN PACIENTES CON**  
**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE 1994 A 1999.**



**Cuadro 2**  
**DISTRIBUCIÓN POR SEXO EN PACIENTES CON**  
**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE 1994 A 1999.**

<i>Año</i>	<i>Masculino</i>	<i>%</i>	<i>Femenino</i>	<i>%</i>	<i>Total (%)</i>
1994	3	37.5	5	62.5	100
1995	2	22.3	7	77.7	100
1996	6	54.6	5	45.4	100
1997	4	28.6	10	71.4	100
1998	11	55	9	45	100
1999	10	62.5	6	37.5	100
<b>Total</b>	<b>36</b>		<b>42</b>		

**Gráfica 2**  
**DISTRIBUCIÓN POR SEXO EN PACIENTES CON**  
**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE 1994 A 1999.**



La edad más frecuente en el momento del diagnóstico fue entre los 5 y los 6 años, con una distribución relativamente homogénea en el resto de los grupos etáreos aunque se observó disminución de la frecuencia en la adolescencia (Cuadro 3).

### Cuadro 3

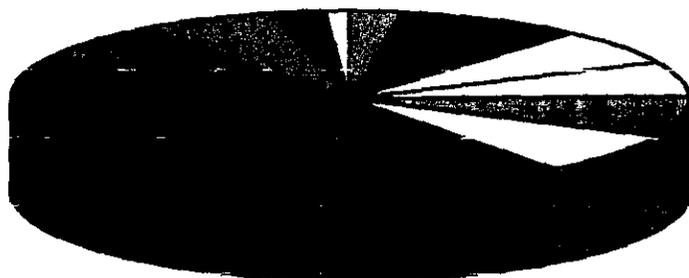
#### DISTRIBUCIÓN ETAREA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE 1994 A 1999

<i>Edad (años)</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Congénita	2	2.5
Menor de 1	7	8.9
1	5	6.4
2	5	6.4
3	6	7.6
4	6	7.6
5	9	11.5
6	10	12.8
7	6	7.6
8	8	10.2
9	3	3.8
10	3	3.9
11	5	6.5
12	0	0
13	2	2.5
14	1	1.4
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>

### Gráfica 3

## DISTRIBUCIÓN ETAREA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE 1994 A 1999

Grupos etáreos



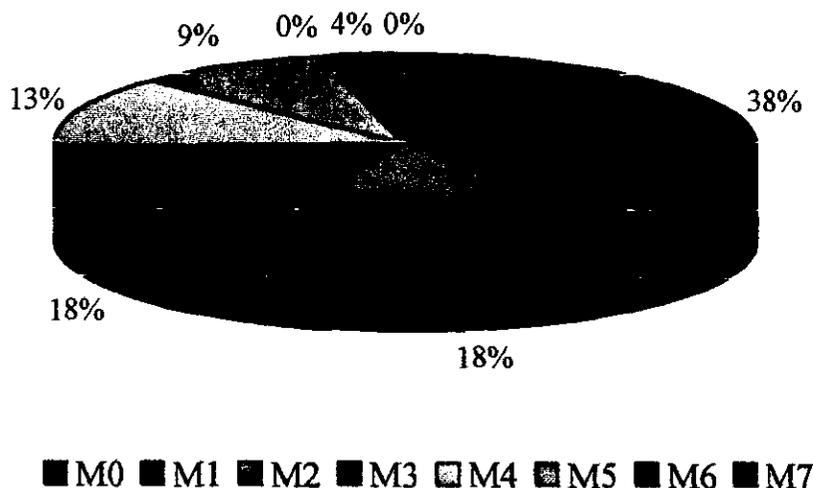
En cuanto a los factores de riesgo se encontraron los siguientes: 4 pacientes con síndrome de Down, 3 pacientes con antecedente de anemia aplásica, un paciente con diagnóstico previo de leucemia linfocítica aguda L1, 4 pacientes cuyas madres ingirieron alcohol durante el embarazo y 1 paciente que tuvo contacto con insecticidas.

Los tres subtipos morfológicos encontrados según la clasificación de la FAB con mayor frecuencia fueron en primer lugar la leucemia mieloide con pequeña diferenciación (M1) con 30 pacientes (37.97%), en segundo lugar la leucemia mieloide con maduración parcial (M2) con 14 pacientes (17.72%) y en tercero la leucemia promielocítica con 14 pacientes (17.72%) No se reportaron casos de eritroleucemia y la frecuencia de leucemia megacarioblástica se reportó en el 3.79%. (Cuadro 4).

**Cuadro 4**  
**FRECUENCIA DE SUBTIPOS MORFOLÓGICOS DE**  
**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (FAB)**

<i>Subtipo</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
M0	0	0
M1	30	37.97
M2	14	17.75
M3	14	17.75
M4	10	12.65
M5	7	8.86
M6	0	0
M7	3	3.79
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>

**Gráfico 4**  
**FRECUENCIA DE SUBTIPOS MORFOLÓGICOS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (FAB)**



De los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide M1,12 fueron menores de 2 años y 18 mayores de 2 años de edad; de los casos de leucemia mieloide M5, 2 correspondieron a leucemia mieloide congénita.

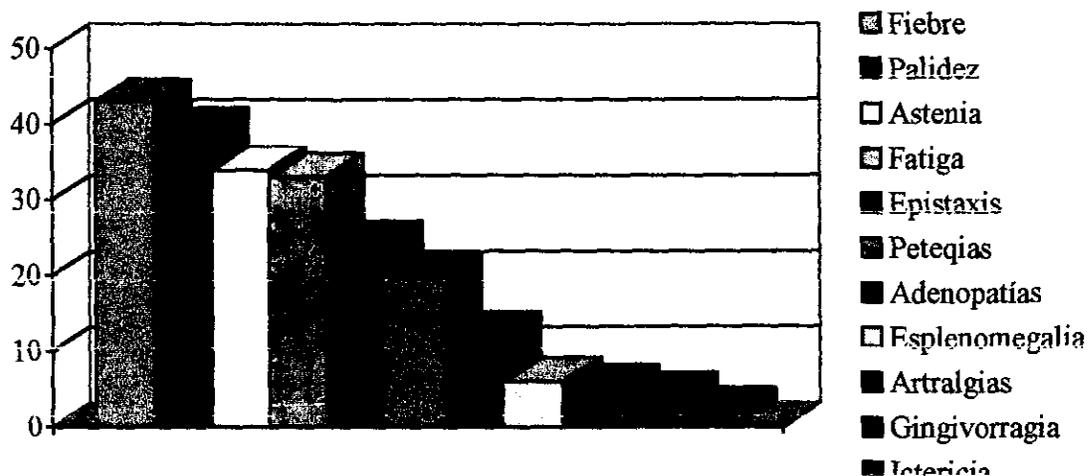
Los signos y síntomas clínicos fueron diversos encontrándose en orden de frecuencia los siguientes: fiebre, palidez, astenia, epistaxis, petequias, adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, artralgias y otros (Cuadro 5).

**Cuadro 5**  
SIGNOSINTOMATOLOGÍA DE LA  
LEUCEMIA MIELOIDE.

<i>Signosintomatología</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Fiebre	43	55.0
Palidez	39	51.0
Astenia	34	43.5
Fatiga	33	42.5
Epistaxis	24	30.7
Petequias	20	25.6
Adenopatías	12	15.0
Hepatomegalia	12	15.0
Esplenomegalia	6	7.0
Artralgias	5	6.0
Gingivorragia	4	5.1
Ictericia	2	2.5

### Gráfica 5

## SIGNOSINTOMATOLOGÍA DE LA LEUCEMIA MIELOIDE.



La afectación extramedular que se encontró en la presente revisión fue la siguiente: 8 pacientes (10%) tuvieron infiltración a sistema nervioso central en el momento del diagnóstico, de los cuales 4 pacientes pertenecían al subtipo de leucemia mielomonocítica (M4), 1 paciente a la leucemia promielocítica (M3), 1 a la leucemia monocítica (M5), 1 a la leucemia con pequeña diferenciación granulocítica o monocítica menor del 10% (M1) y 1 a la leucemia con maduración parcial mayor al 10% (M2). Se encontró un paciente con leucemia cutis y un paciente con sarcoma granulocítico.

**Cuadro 6**  
**AFECTACIÓN EXTRAMEDULAR DE**  
**LEUCEMIA MIELOIDE**

<i>Sitio infiltrado</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Sistema nervioso central	8	10
Piel	2	2.5

Los hallazgos laboratoriales mostraron que en la biometría hemática el 65% de los pacientes presentaron anemia, 46% trombocitopenia y el 11% con hiperleucocitosis mayor de 100,000. En la química sanguínea el 4% de los pacientes presentaron alteraciones hidroelectrolíticas tales como hiperkalemia (2 pacientes) e hiperfosfatemia (1 paciente); 25% de los pacientes presentaron valores de fosfatasa alcalina por arriba de lo normal para la edad y 9% incremento de lactato deshidrogenasa. (Cuadro 7).

**Cuadro 7**  
**HALLAZGOS LABORATORIALES EN PACIENTES CON**  
**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

<i>Hallazgo</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
<b>Biometría hemática:</b>		
• Anemia	51	65
• Trombocitopenia	36	46
• Leucocitosis	29	22.6
• Hiperleucocitosis	9	11
• Leucopenia	4	5.1
<b>Química sanguínea:</b>		
• Hiperkalemia	2	2.56
• Hiperfosfatemia	1	1.28
• Fosfatasa alcalina	19	25
• Lactato deshidrogenasa	7	8.9

Es importante mencionar que no todos los pacientes contaban con la determinación de marcadores tumorales (fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa), por lo que los valores antes citados son en base a 48 pacientes.

Se encontraron cinco diferentes esquemas de tratamiento para la leucemia mieloide aguda, los cuales presentan diferencias en los medicamentos que combinan; por ello se dividieron en cinco grandes grupos de la siguiente manera (Cuadro 8):

### Cuadro 8

#### ESQUEMAS TERAPÉUTICOS EMPLEADOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

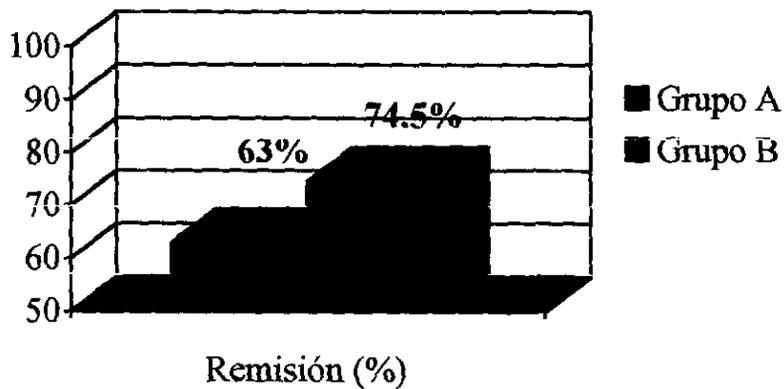
<i>Tipo de esquema</i>	<i>Medicamentos</i>
Esquema I:	Vincristina, adriamicina, prednisona y alexán
Esquema II:	Daunorrubicina, arabinósido-C y esteroide.
Esquema III	Esquema I + VP-16.
Esquema IV:	Esquema II + VP-16
Esquema V:	Combinación de algún esquema con mitoxantrona, 6-mercaptopurina, etopósido o ácido holotransretinoico.

De 1994 a 1996 el esquema quimioterapéutico más utilizado en los pacientes fue el I y de 1997 a 1999 el esquema más empleado fue el II; debido a lo anterior los pacientes se dividieron en 2 grupos que comprenden 3 años cada uno: el grupo A que abarcó los años 1994, 1995 y 1996 y el grupo B abarcó 1997, 1998 y 1999. En el primer grupo 63% de los pacientes alcanzaron remisión y en el segundo grupo la alcanzaron 74.5% de los pacientes (Cuadro 9).

**Cuadro 9**  
**REMISION EN PACIENTES CON**  
**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

<i>Grupo</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
A	17	63
B	38	74.5

**Gráfica 9**  
**REMISION EN PACIENTES CON**  
**LEUCEMIA MIELOIDE**  
**AGUDA**



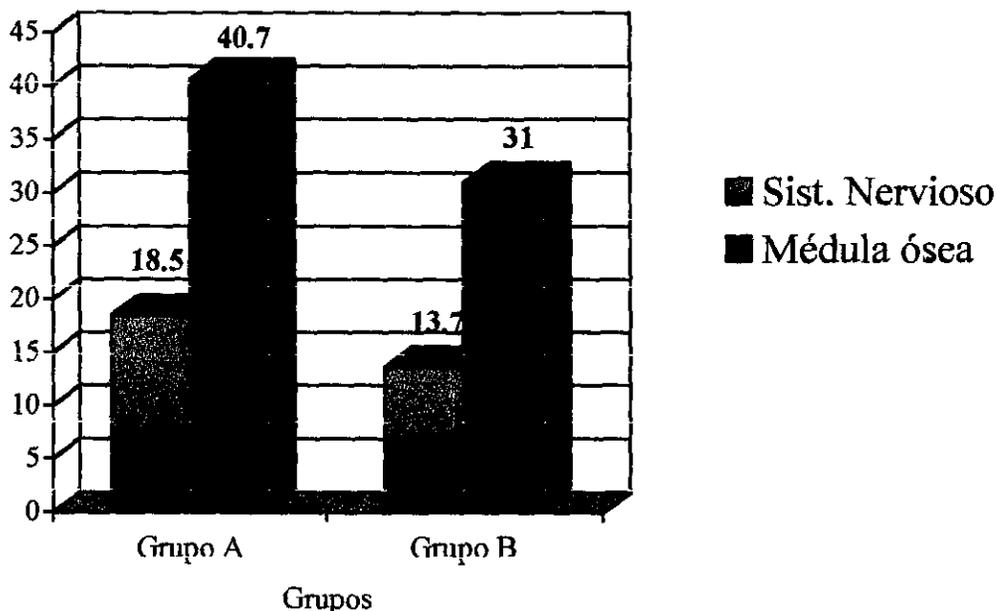
Del grupo A, 27 pacientes recibieron el esquema I, alcanzando remisión 16 pacientes (59%), presentando recaída a médula ósea 11 pacientes y 5 a sistema nervioso central, por lo cual requirieron el uso de nuevos esquemas terapéuticos: 3 de ellos emplearon el esquema III y 1 el esquema V alcanzando remisión solo uno.

Del grupo B, 51 pacientes fueron tratados con el esquema II; de ellos 34 alcanzaron remisión (67%), recayeron 23 pacientes, 16 a médula ósea y 7 a sistema nervioso central. Por ello, 6 pacientes recibieron el esquema IV y 7 recibieron el esquema V. De estos, 4 alcanzaron remisión.

**Cuadro 10**  
**RECAIDA EN PACIENTES CON**  
**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

<i>Grupo</i>	<i>Sistema nervioso central</i>	<i>%</i>	<i>Médula ósea</i>	<i>%</i>
A	5	18.5	11	40.7
B	7	13.7	16	31

**Gráfica 10**  
**RECAIDA EN PACIENTES CON**  
**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**



En cuanto a la sobrevida, en el grupo B fallecieron 14 pacientes (52%). 6 pacientes con actividad tumoral y 8 pacientes sin actividad tumoral; la causa directa de la muerte fue: choque séptico en 11 pacientes, 2 pacientes con coagulación intravascular diseminada y 2 con choque mixto.

En el grupo A 10 pacientes fallecieron durante el primer año del diagnóstico, 2 en el segundo año y 2 en el tercer año. Los pacientes que cuentan con último reporte en el expediente como vivos fueron 13 de los cuales 3 se encontraban en vigilancia, 2 en fase de consolidación y el resto con actividad tumoral.

Del grupo B fallecieron 23 pacientes, 21 con actividad tumoral y 2 sin actividad tumoral. La causa directa de la muerte fue en 19 pacientes choque séptico y en 4 coagulación intravascular diseminada. En este grupo se reportaron vivos 36 pacientes, de los cuales 12 presentaban actividad tumoral en la última consulta registrada y 14 sin actividad tumoral, de los cuales 2 son pacientes con antecedente de trasplante de médula ósea, 7 se encontraron en fase de consolidación y 7 en fase de vigilancia.

Dentro del primer año del diagnóstico fallecieron 16 pacientes, 9 en el segundo año y 2 al iniciar el tercer año.

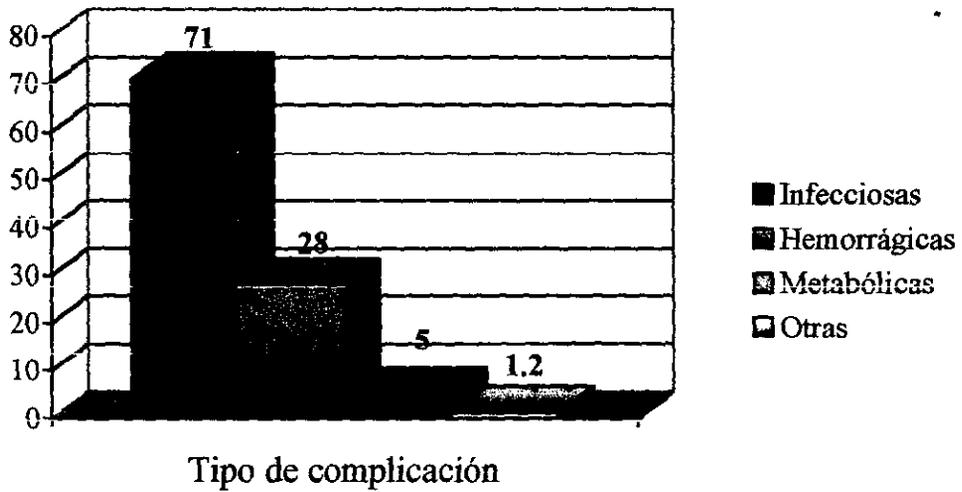
Las complicaciones que presentaron los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide en este estudio fueron las siguientes: las infecciosas constituyen la más frecuente tanto en el momento del diagnóstico como posterior a este, seguidas de las complicaciones hemorrágicas y con una incidencia mucho menor las complicaciones metabólicas (Cuadro 11).

### Cuadro 11

#### PRINCIPALES COMPLICACIONES EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

<i>Tipo</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Infeciosas	55	71
Hemorrágicas	22	28
Metabólicas	4	5
Otras	1	1.2

**Gráfico 11**  
**PRINCIPALES COMPLICACIONES EN**  
**PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**



Se realizó determinación de cariotipo en 12 pacientes de los cuales 4 presentaron trisomía 21 y el resto fueron normales.

### XIII. DISCUSIÓN

La leucemia mieloide aguda se constituye en una de las patologías más importantes en el campo de la oncología pediátrica tanto por la incidencia como por el reto que constituye mejorar el porcentaje de sobrevida.

En el estudio realizado destaca una mayor incidencia del sexo femenino (relación hombre:mujer 1:1.19) alcanzando un porcentaje de 55.12% contrario a lo que se ha reportado en la literatura mundial donde existe predominio del sexo masculino, aunque se menciona que no es marcado ni consistente (relación hombre:mujer de 0.8 hasta 2.6) según lo reportado por Bhatia y cols. (1).

La edad aunque es una variable no relevante fue reportada en el estudio con una mayor incidencia entre los 5 a 6 años, coincidiendo con otros reportes a nivel mundial, pero caso contrario en este estudio se encontró una disminución de presentación en la adolescencia.

En cuanto a los factores de riesgo encontrados en el estudio en el grupo de factores prenatales se encontró exposición materna al alcohol, factor que ya se ha comentado en otros estudios publicados sin ser esto un factor estadísticamente significativo (1).

En lo referente a los factores postnatales, Bhatia y cols. demostraron que la exposición a pesticidas y derivados del petróleo incrementan el riesgo de desarrollo posterior de leucemia mieloide aguda, con relación directa con el tiempo que el paciente se encuentra expuesto a dicha sustancia; en el estudio se encontró un paciente con exposición a pesticidas, sin embargo no se estableció el tiempo de la misma por lo cual no se puede asociar en forma significativa y más clara con este factor.

Dentro de las patologías predisponentes se encontró que 4 pacientes presentaban síndrome de Down, sin embargo es importante mencionar que la determinación de cariotipo como parte del protocolo de estudio de la leucemia mieloide aguda recién se ha estandarizado en el Hospital Infantil de México desde 1998, por lo cual en estudios subsecuentes se podrá determinar en forma adecuada la asociación entre las patologías de origen genético y la leucemia mieloide aguda.

En los últimos años se ha reportado que la leucemia mieloide aguda es el proceso neoplásico secundario al empleo de quimioterapéuticos más frecuente, según el reporte de Pui y cols.(3). En el presente estudio se encontró un paciente con el diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que posteriormente presentó leucemia mieloide aguda después de 2 años en remisión, correspondiendo al 1.2% del universo del estudio y correlacionando dicha frecuencia con los reportes del autor

previamente citado. El subtipo de leucemia mieloide que presentó fue mielomonocítica (M4).

Dentro de las patologías predisponentes que se identifican a nivel mundial como factor de riesgo para desarrollar leucemia mieloide aguda se encuentra la anemia aplásica; en el presente estudio se reportaron 3 pacientes con el antecedente de dicho diagnóstico, representando el 3.84%.

La clasificación de la FAB establece 8 subtipos morfológicos. En el presente estudio se determinó el predominio del subtipo M1 con 37.87% de los cuales el 40% corresponde a menores de 2 años y 60% a mayores de dos años; los reportes de otros estudios presentan al subtipo M5 como el más frecuente con 52% en los menores de 2 años y al subtipo M2 en los mayores de 2 años con 27% según datos obtenidos del Cuadro de Creutzin y cols. (22). Por lo tanto los resultados difieren de los reportes a nivel mundial. Los subtipos menos frecuentes según el autor antes citado son la M6 y M7 con una frecuencia de 2 y 5-7% respectivamente en mayores de 2 años. En el presente estudio se reporta de la misma manera como los subtipos menos frecuentes a la M6 y M7, con una incidencia de 0 y 3.79% respectivamente en pacientes mayores de 2 años.

Los signos y síntomas clínicos resultantes de la infiltración leucémica a la médula ósea son variados; en este reporte se encontró a la fiebre como el signo más frecuente con un 55%. También en otros reportes la fiebre es la manifestación más frecuente como muestra el estudio de S. Choi y cols. (26) con una incidencia de 34%; para fines prácticos reportaremos el cuadro publicado por este autor (Cuadro 12) y el que se obtuvo en este estudio (Cuadro 5), con lo que podremos observar que las primeras cuatro manifestaciones clínicas son las mismas.

La afectación extramedular encontrada a nivel mundial es del 5 hasta el 15% con infiltración a sistema nervioso central; en el estudio realizado la incidencia es del 10% de los casos los cuales fueron asintomáticos, como los referidos en el estudio del Hospital St. Jude Children's Research (2).

La segunda afectación extramedular más frecuente fue a nivel de piel, similar a los reportes de otros autores, aunque los subtipos morfológicos difieren de los ya publicados; en el presente estudio los subtipos fueron M1 y M2 y a nivel mundial se reportan los subtipos M5 y M4 como los más frecuentes.

**Cuadro 12**  
**PRESENTACIÓN DE SIGNOS Y SÍNTOMAS EN**  
**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

<i>Signo o síntoma</i>	<i>% de pacientes</i>
Fiebre	34
Palidez	25
Anorexia / pérdida de peso	22
Fatiga	19
Disfagia	18
Otros síntomas respiratorios	23
Sangrado	
• Cutáneo	18
• Mucosas	10
• Menorragia	5
Artralgias	18
Linfadenopatías	14
Síntomas gastrointestinales	13
Signos o síntomas neurológicos	10
Gingivitis	8
Dolor torácico	5
Infecciones recurrentes	3

\* Tomado de referencia 26

**Cuadro 5**  
**SIGNOSINTOMATOLOGÍA DE**  
**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "Federico Gómez".**

<i>Signosintomatología</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Fiebre	43	55.0
Palidez	39	51.0
Astenia	34	43.5
Fatiga	33	42.5
Epistaxis	24	30.7
Petequias	20	25.6
Adenopatías	12	15.0
Hepatomegalia	12	15.0
Esplenomegalia	6	7.0
Artralgias	5	6.0
Gingivorragia	4	5.1
Ictericia	2	2.5

Anemia y trombocitopenia fueron los hallazgos más comúnmente encontrados en la biometría hemática, lo cual es similar a los estudios internacionales. El recuento leucocitario mostró que 11% contaban con una cifra mayor a 100,000 leucocitos frente a una incidencia de 20 a 25% de otros autores (2, 22). Este es un punto importante a considerar debido a que ya se ha demostrado que un recuento leucocitario superior al mencionado se considera como factor de mal pronóstico.

En cuanto a marcadores tumorales se encontró que solo el 61% de los pacientes cuentan con esta determinación en el momento del diagnóstico, por lo que no se analizó esta variable.

Además de lo ya considerado acerca de los factores de mal pronóstico en este estudio el 17% de los pacientes pertenecieron al subtipo morfológico M3, que se considera de mal pronóstico por su asociación con coagulopatía intravascular diseminada. Se encontró que 6 pacientes tuvieron como causa de muerte la patología anteriormente mencionada.

El tratamiento en la literatura internacional ha sufrido modificaciones con el uso de nuevos antracíclicos cada vez más potentes y menos cardiotóxicos que los usados en años anteriores. Existen trabajos que reportan los resultados obtenidos al comparar diversos esquemas de antracíclicos; sin embargo aún existen controversias a este respecto (3). En la presente revisión se observó que aún se sigue utilizando adriamicina y actualmente daunorrubicina en forma combinada con arabinósido de citosina de la misma manera que en la literatura publicada. También se reportan casos en los que se emplearon quimioterápicos de segunda línea como el VP-16, mitoxantrona y el ácido holotransretinoico, aunque la experiencia aún es poca respecto a estos dos últimos fármacos.

## ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

Después de haber dividido a los pacientes en dos grupos de acuerdo a los esquemas empleados en diferentes años se encontró que el Grupo A alcanzó la remisión en el 63% de los casos y en el grupo B lo hizo en el 74.5%. Al realizar la comparación con los reportes publicados el porcentaje de remisión es menor, pues en las mejores series es hasta del 75-85% (8, 11). En este aspecto es importante mencionar que el no alcanzar la remisión o presentar retardo en la misma se relacionó con la interurrencia de infecciones que produjeron el retraso en los esquemas quimioterápicos e incluso su interrupción. Tanto es así que el 71% de los pacientes estudiados presentaron complicaciones de este tipo por lo que se puede inferir que una de las principales causas de la discrepancia entre las cifras alcanzadas de remisión en otros estudios al compararlas con el actual se debe a otros factores y no al proceso oncológico como tal (resistencia).

En cuanto a la incidencia en la recaída a nivel del sistema nervioso central el grupo A presentó 18.5% y el Grupo B 13.7%. Los reportes de otros autores son del 20% lo cual demuestra cifras aproximadas a las obtenidas en este estudio.

La sobrevida ha mejorado en los últimos años, incrementándose en la actualidad de un 10% hasta el 40%. En el grupo A se reportó sobrevida del 18.5% y en el grupo B del 27%; sin embargo estas cifras deben ser tomadas con reserva ya que muchos pacientes abandonaron el tratamiento con actividad

tumoral, por lo que en el presente estudio no fueron considerados como vivos.

Se realizó una consideración especial de aquellos pacientes en los que se cuenta con trasplante de médula ósea, que son 2 y que hasta la fecha se encuentran vivos y sin actividad tumoral por lo que se consideró que la implementación del trasplante de médula ósea en aquellos pacientes en los que se encuentra indicado mejorará en forma significativa el pronóstico de sobrevida.

Ocho pacientes desarrollaron complicaciones hemorrágicas del tipo de coagulación intravascular diseminada, por lo que el empleo de ATRA como terapia adicional podría disminuir dichas complicaciones (22).

## **XIV. CONCLUSIONES**

El presente trabajo demuestra que en la casuística estudiada el sexo femenino prevalece sobre el masculino.

Existe una disminución significativa de la incidencia de leucemia mieloide aguda en los pacientes adolescentes, aunque no se cuenta con factores para ello. El resto de los datos epidemiológicos son similares a los ya publicados.

Uno de los puntos que amerita consideración especial es el de las infecciones que interfirió en el tratamiento de manera significativa, con lo cual se demostró que uno de los principales obstáculos que se deben superar en el manejo de los pacientes es la prevención de eventos infecciosos con una orientación y capacitación adecuada a los padres sobre los cuidados que deben tener en el manejo domiciliario de los pacientes. Una vez más, se debe realizar hincapié en el cumplimiento de las normas higiénicas en el personal médico y paramédico evitando de esta manera las infecciones nosocomiales. El empleo de esquemas con amplia cobertura iniciados de manera empírica y temprana repercutirá en el mejor pronóstico del tratamiento anticanceroso y así, en la sobrevida.

En base a los datos obtenidos se recomienda el apoyo psicológico temprano tanto a los pacientes como a los padres para evitar el abandono reportado.

La determinación de cariotipo debe instaurarse como parte rutinaria del protocolo de estudio de estos pacientes, lo cual permitirá en un futuro determinar en forma adecuada aquellos pacientes con alteraciones cromosómicas significativas como factor pronóstico en esta patología.

## XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Smita Bhatia, Joseph P. Neglia et al. Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia. *J Ped Hematol Oncol*, 1996; 17(2): 94-100.
2. Ebb DH, Weinstein HJ. Diagnosis and treatment of childhood acute myelogenous leukemia. *Pediatrics Clinic of North Am.* 1997; 44(4): 847-849.
3. Ching HP, Behm GF, Raimondi CS, Dodge KR, George SL, Rivera KG, Mirro JR, et al. Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. *N Eng J Med*, 1989; 321: 136-42.
4. Lichtman AM. Acute myelogenous leukemia. in Williams. *Hematology*. p.p. 272-290.
5. Reimer, R.R. Hoover R., Fraumeni J. Acute leukemia after alkylating-agent therapy of ovarian cancer. *N Eng J Med*, 1977; 297: 177-181.
6. Nobuko Hijiya, Alan M, Gewirtz. Oncogenes, protooncogenes and tumor suppressor genes in acute myelogenous leukemia. *J Ped Hematol Oncol*, 1995; 17(2): 101-112.
7. Smith O.F. Juvenile myelomonocytic leukemia: What we don't know?. *J Ped Hematol Oncol*, 1999; 21: 461-66.
8. Champlin R. Gale R.P. Acute myelogenous leukemia: recent advances in therapy. *Blood* , 1987; 69(6): 1551-1562.

9. Smith FO, Rashkind WH, Philip J. et al. Celular biology of acute myelogenous leukemia . J Ped Hematol Oncol, 1995(2): 113-122.
10. Marjorie G, Weiman R N. A means to improve quality and control the cost of cure in children with acute myelogenous leukemia. J Ped Hematol Oncol, 1995; 17(3): 248-253.
11. Young JL, Lynn Gloeckler Ries, Silverberg E. et al. Cancer incidence survival and mortality for children younger than age 15 years. Cancer, 1986; 58: 598-602.
12. Schaison GS. Acute promyelocytic leukemia in children. Ped Hematol Oncolo 1998, 15: 203-206.
13. Fernandez C, Brian Weiss, Susan Atwater, .Kevin Shannon, et al. Congenital leukemia successful treatment of a newborn with t(5;11) (q31;23). J Ped Hematol Oncol, 1999; 31(391): 52-157.
14. Berman GE, Heller JS, McKenzie S, Gee T, Kempin S. Result of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. Blood, 1991; 77(8): 1666-1674.
15. Martinez-Climent.JA, Garcia-Conde DA. Chromosomal rearrangements in childhood acute myeloid leukemia and myelodisplastic syndromes. J Ped Hematol.Oncol, 1999; 21(2): 91-103.
16. Lowenberg B, Downing JB, Burnett A. Acute myeloid leukemia. N Eng J Med, 1999; 341(14): 1051-1061.

17. Sievers EL, Loken MR. Detection of minimal residual disease in acute myelogenous leukemia. *J Ped Hematol Oncol*, 1995; 17(2): 123-133.
18. Kersey JH. Fifty years of studies of the biology and therapy of childhood leukemia. *Blood*, 1997; 90(11): 4243-4250.
19. Robison LL, Nesbit ME, Sather HN. et al. Down syndrome and acute leukemia in children a 10 years retrospective survey from children cancer study group. *J Pediatrics*, 1984; 105(2): 235-242.
20. Feusner JH, Hastings CA. Infections in children with acute myelogenous leukemia: concepts of management and prevention. *J Ped Hematol Oncol*, 1995; 17(39): 234-247.
21. Wells RJ, Carola A. New agents for treatment of children with acute myelogenous leukemia. *J Ped Hematol Oncol*, 1995; 17(3): 225-233.
22. Golub TR, Weintein HJ, Grier OE. Acute myelogenous in Pizzo and David G, Poplack , Lippincott, Chapter 18, Edth.1997: 463-479.
23. Tan CTC, Hancock C, Steinhers P, et al. Phase I and clinical pharmacological studies of 4-demethoxidaunorubicin (idarubicin) in children with advanced cancer. *Cancer*, 1987; 47: 2990-2295.
24. Levit GA, Stiller CA, Chessells JM. et al. Prognosis of Down's syndrome with acute leukemia. *Arch Dis Child*, 1990; 65: 212-216.

25. Loiseau HA, Mechinaud F, Harousseau JL. Clonal hematologic disorders in Down's syndrome. A review. *J Ped Hematol Oncol*, 1995; 17(1): 19-24.
26. Choi SI, Simone JV. et al. Acute nonlymphocytic leukemia in 171 children. *Med Pediatr Oncol*, 1976; 2: 119.