



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA TRATADOS CON PROTOCOLO NOPHO AML 93

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. ALEJANDRA CARRANZA CASTAÑÓN



DIRECTORA DE TESIS : DRA. ELISA DORANTES ACOSTA

Febrero 2015



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.

**Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con
protocolo NOPHO AML93**

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico Hospital Infantil de México



Dra. Elisa Dorantes Acosta

Adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS: Por las bendiciones que me regala todos los días y por darme la dicha de rodearme de gente maravillosa.

A MIS PADRES: por una vida de enseñanzas, comprensión, apoyo, cariño y más que nada por su amor incondicional, que formaron la persona que soy hoy día.

A MI MANUELITO: porque desde que llegó a mi vida es la fuerza y la inspiración que me guía en cada decisión que tomo, por ser el angelito que me cuidará por siempre y por darme tanta fuerza para seguir adelante.

A MIS HERMANOS: por su amor y amistad, por ser mis mejores amigos y por compartir este camino juntos.

A MIS AMIGOS RESIDENTES: Por ayudar a convertir este hospital en mi segundo hogar y por llenar mis días de alegría.

A MIS TUTORES: Por todas sus enseñanzas, por su paciencia y por haberme formado como médico, enseñándome siempre a ver el lado humano a mi profesión.

ÍNDICE

1. Introducción.....	5
2. Marco teórico.....	7
3. Antecedentes.....	13
4. Planteamiento del problema.....	23
5. Pregunta de investigación.....	23
6. Justificación.....	23
7. Objetivos.....	24
8. Hipótesis.....	24
9. Materiales y Métodos.....	24
10. Plan de Análisis estadístico.....	26
11. Descripción de variables.....	26
12. Resultados.....	37
13. Discusión.....	45
14. Conclusión.....	47
15. Limitaciones del estudio.....	47
16. Cronograma de actividades.....	49
17. Referencias bibliográficas.....	49

1. Introducción

El cáncer es un problema de salud pública mundial y constituye la segunda causa de mortalidad infantil en niños mayores de 4 años. En niños el 97-99% de las leucemias son agudas y constituyen alrededor del 35% de todas las neoplasias malignas que se presentan en edad pediátrica. El 80-85% de los casos corresponden a Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) y 15-20% son Leucemias Mieloblásticas Agudas (LMA)¹⁻². Éstas últimas representan el motivo del presente estudio. Su incidencia se estima entre cinco y siete casos por millón por personas por año, con una incidencia máxima de 11 casos por millón a los 2 años de edad; en Estados Unidos aproximadamente 6500 niños y adolescentes desarrollan leucemia aguda cada año^{3,4,5}.

Los subtipos de la LMA de la clasificación francesa-americana-británica (FAB) están presentados por igual en todos los grupos étnicos y raciales con la excepción de la leucemia promielocítica aguda que tiene una incidencia más alta entre los niños de origen latino e hispano.

La incidencia global de la LMA había permanecido estable entre los años 1977 a 1995; sin embargo se produjo un aumento importante en la incidencia de la misma como resultado a la exposición previa a quimioterapia y radiación, un ejemplo comprende niños y adultos que fueron expuestos a radiación de las bombas atómicas en Japón con riesgo de hasta 20 veces mayor de tener LMA y leucemia mielocítica crónica en un período de latencia de 2 a 15 años, donde se demostró que puede presentarse como un proceso “*de novo*” o secundaria. Ésta última se presenta en relación con síndrome mielodisplásicos (SMD), síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC) o exposición a agentes leucemógenos, principalmente fármacos alquilantes e inhibidores de topoisomerasa II.²

Las leucemias secundarias a leucemógenos, pueden presentarse inicialmente como síndromes mielodisplásicos, y tienen un pico de incidencia dentro de los cuatro a cinco años después de la terapéutica inicial, con una disminución de riesgo después de 10 a 12 años; en este tipo de leucemias comúnmente se detectan alteración en los cromosomas 5,7 y 8; específicamente las leucemias

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

inducidas por epipodofilotoxinas pertenecen a los subtipos M4 y M5 de la FAB con anomalías características del cromosoma 11q23.^{2,5}

La mayoría de los niños con diagnóstico de LMA *de novo* no tienen exposición ambiental ni condiciones hereditarias predisponentes identificables; aunque un número de exposiciones ambientales, anomalías hereditarias y procesos adquiridos se asocian con el desarrollo de la LMA. Las anomalías hereditarias que predisponen al desarrollo de LMA en los niños; incluyen síndrome de Down (15 veces mayor riesgo de presentar LMA en comparación con la población en general y hasta 600 veces más frecuente el subtipo M7 de la FAB), anemia de Fanconi, neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann), síndrome de Shwachman-Diamond, síndrome de Diamond-Blackfan, neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Noonan, disqueratosis congénita, trastorno plaquetario familiar con predisposición a la LMA, trombocitopenia megacariocítica congénita, ataxia telangiectasia, síndrome de Klinefelter, síndrome de Li-Fraumeni y síndrome de Bloom. Así también ha sido relacionada con varios procesos adquiridos entre los más comunes; anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, trombocitopenia megacariocítica adquirida y hemoglobinuria paroxística nocturna.²

Hay alteraciones genéticas y síndromes asociados a LMA que se correlacionan con subtipos particulares de esta leucemia; la t(8;21) es la translocación más frecuente que ocurre de novo en LMA y se encuentra asociado a subtipo M2 de la FAB y a la pérdida de un cromosoma sexual (-X en mujeres, y -Y en varones). La t(15;17) se relaciona únicamente con LMA M3 en más del 90% de los casos. La t(1;22) se vincula con los subtipos M7 en lactantes (menores de 1 año de edad) y las translocaciones que afectan al cromosoma 11q23 se presentan en menores de 1 año de edad y se ha asociado al uso de epipodofilotoxinas.

La inv(16) o del(16) están ligadas a LMA M4; estos pacientes tienen un pronóstico favorable, pero una mayor frecuencia de recurrencia en el SNC en comparación con individuos con otros tipos de LMA, con excepción de la M5.

Las deleciones de los cromosomas 5 o 7 y la trisomía 8 no están asociados a subtipos específicos de la FAB; por lo regular se presentan en enfermos de mayor edad y con síndrome mielodisplásicos previos, leucemias secundarias y sospecha de exposición a carcinógenos ambientales.^{2,5,6}

2. Marco teórico

La LMA engloba un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por presentar un bloqueo en la maduración de las células mieloides y un aumento de proliferación de las mismas, como consecuencia de diversos eventos moleculares complementarios^{1,2}. Esta alteración provoca la acumulación de precursores inmaduros mieloides con capacidad de replicación, pero que han perdido su capacidad de diferenciación hacia células hematopoyéticas maduras. Por consiguiente, la médula ósea es ocupada por células tumorales que impiden una hematopoyesis normal y da lugar a la aparición de una insuficiencia medular⁷. Las células mieloides reemplazan a los elementos normales de la médula ósea, se diseminan a través de la circulación y pueden invadir ganglios linfáticos, hígado, bazo, y otros tejidos¹.

El rápido progreso de la LMA provoca la invasión de la médula ósea por células leucémicas, provocando alteraciones en glóbulos rojos, plaquetas y leucocitos.

Los síntomas y signos clínicos que presentan los pacientes con LMA se deben generalmente a la insuficiencia medular, secundaria en parte a la infiltración de la médula ósea por los blastos y también a un bloqueo de la diferenciación mieloide. Otros síntomas pueden explicarse por la invasión de órganos extramedulares, por la existencia de coagulopatía, de leucostasis o bien por trastornos metabólicos relacionados con la proliferación.

Los niños afectados se presentan comúnmente con signos y síntomas de pancitopenia, incluyendo fiebre, cansancio, palidez, hemorragias, dolores óseos e infecciones. La coagulación intravascular diseminada puede aparecer en la presentación de todos los subtipos de LMA, pero es mucho más frecuente en la LPA infantil. La infiltración de órganos extramedulares puede conducir a linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, cloromas (mieloblastomas y sarcomas granulocíticos), enfermedad de la piel (cutis leucémico), la órbita y el espacio epidural, y en raros casos afectación testicular. El sistema nervioso central está afectado al establecer el diagnóstico en aproximadamente el 15% de los casos. Los pacientes con cifras altas de leucocitos pueden presentar síntomas o signos de leucostasis, que afectan con más frecuencia al pulmón y el encéfalo. El

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

diagnóstico es sugerido por un recuento hematológico completo que muestra pancitopenia y células blásticas, y se confirma mediante examen de la médula ósea. El diagnóstico y la clasificación en subtipos de la LMA se basa en análisis morfológicos, citoquímicos, citogenéticos y de hibridación *in situ* fluorescente, inmunofenotipación con citometría de flujo y pruebas moleculares (p.ej., análisis de mutaciones FLT3).³

Diagnóstico y clasificación de la leucemia mieloide aguda:

Los criterios citológicos y citoquímicos que se utilizan para distinguir los distintos tipos de LMA, en primera instancia los enunció el grupo cooperativo francés, americano y británico (FAB) en el año 1985⁸. (tabla 1). Está basado principalmente en la morfología y detección inmunohistoquímica de los marcadores de linaje:

TABLA 1. Clasificación FAB para LMA.

Tipo	Nombre	Morfología	Histoquímica
MO	Indiferenciada	Blastos grandes, agranulares, indiferenciados. >90% blastos	MP- SN B – ^b
M1	Mieloblástica aguda sin maduración	Indiferenciada, >90% blastos, < 10% promielocitos/monocitos	MP+, SN+, PAS -
M2	Mieloblástica aguda con maduración	> 30% y < 89% blastos; >10% promielocitos, mielocitos ; < 20% monocitos	MP+, SN+, PAS-
M3	Aguda promielocítica hipergranular	>20% de promielocitos anormales hipergranulares, Cuerpos de Auer presentes	MP+, SN+, PAS-
M3v	Aguda promielocítica variante microgranular	Fina granularidad del citoplasma en los promielocitos, núcleos bilobulados.	MP+, SN+, PAS-
M4	Aguda mielomonocítica	>30% blastos en serie no eritroide, >20% pero <80% monocitos. Monocitos en sangre periférica >5x10 ⁹ /L; lisozima >3v lo normal.	MP+, NASDA +
M4Eo	Aguda mielomonocítica con eosinofilia	>5% eosinófilos anormales con gránulos basófilos.	MP+,NASDA+ eosinófilos, PAS+
M5a	Monocítica aguda	>80% células monocíticas son monoblastos, resto son promonocitos/monocitos	MP+, NASDA+

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

M5b	Monocítica aguda con diferenciación	<80% células monocíticas son monoblastos, el resto son promonocitos/ monocitos.	MP+,NASDA+
M6	Eritroleucemia	>30% de la serie no eritroide son blastos; >50% de la médula ósea son eritroblastos	PAS+, sideroblastos con tinción de Fe ²⁺
M7	Megacarioblástica Aguda	>30% de la serie no eritroide son megacarioblastos; mielofibrosis frecuente	MP-, SN-, NASDA plaquetaria +, MP+ por ME.

MP= mieloperoxidasa, SN= Sudan Negro, PAS=ácido peryódico de Schiff
 NASDA=naftol AS-D cloroacetato esterasa ME=microscopía electrónica

Esta clasificación ha mejorado el conocimiento de la enfermedad, sus bases moleculares y su biología, desarrollándose mejores estrategias terapéuticas.⁸⁻¹⁰

Posteriormente se han realizado varias revisiones, que han sido incorporadas en las recientes clasificaciones de la OMS^{11,12} (tabla 2), en la cual el porcentaje de blastos requeridos para el diagnóstico de LMA ha de ser igual o superior al 20% de la celularidad de la médula ósea, excepto en el caso de las leucemias con translocaciones específicas, en las que se acepta una proporción inferior, y en la leucemia eritroide aguda que se define con la presencia de más de un 50% de precursores eritroides en la médula ósea asociada a más de un 20% de mieloblastos entre las células no eritroides.

TABLA 2. Clasificación de la OMS de las leucemias mieloide agudas y neoplasias mieloides (2008)¹²

1.- LMA con anomalías genéticas recurrentes:

AML con t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*

AML con inv(16)(p13.1q22) or t((16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*

APL con t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*

AML con t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*

AML con t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*

AML con inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

AML (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*

Entidad provisional: LMA con NPM mutado

Entidad provisional: LMA con CEBPA mutado

2.- LMA con displasia de múltilinjaje (de novo o seguimiento de un síndrome mielodisplásico, la mayoría de los casos de anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos en la transformación cae en la categoría más abajo).

3.- LMA relacionada con la terapia:

a) LMA relacionada con un fármaco alquilante.

b) LMA relacionada al inhibidor de la topoisomerasa II.

4.- LMA no categorizada de otra manera (incluyendo la morfología FAB basada en M0 a M2, y categorías de M4 a M7):

LMA mínimamente diferenciada (FAB M0).

LMA sin maduración (FAB M1).

LMA con maduración (FAB M2).

AML (FAB M4).

Leucemia monoblástica aguda y monocítica (FAB M5a y M5b respectivamente).

Leucemia eritroide aguda (FAB M6).

Eritroleucemia (FAB M6a).

Leucemia eritroide pura (FAB M6b).

Leucemia megacarioblástica aguda (FAB M7).

Leucemia basofílica aguda.

Panmielosis aguda con mielofibrosis.

5.- Sarcoma granulocítico

6.- Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down

Mielopoyesis anormal transitoria

Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down

7.- Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

El estudio citogenético de los blastos, además de completar la caracterización de la leucemia, se considera que es uno de los factores pronósticos más importantes en la LMA¹³, Los estudios moleculares mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa reversa o el método de Southern Blot permiten detectar también alteraciones con significado pronóstico, como son los reordenamientos de genes como, por ejemplo el gen FLT3.

Evaluación Histoquímica:

Las tinciones empleadas más frecuentemente son la mieloperoxidasa, PAS, Sudán negro y esterasa. (Tabla 3)

TABLA 3. Patrones de tinción histoquímica

Patrones de tinción histoquímica ¹⁰	M0	M1-M3	M4	M5	M6	M7	LAL
<i>(a) Estas reacciones están inhibidas por el fluoruro</i>							
Mieloperoxidasa	-	+	+	-	-	-	-
Esterasas no específicas							
Cloroacetato	-	+	+	±	-	-	-
Acetato de alfa-naftol	-	-	+(a)	+(a)	-	±(a)	-
Negro de Sudán	-	+	+	-	-	-	-
PAS	-	-	±	±	+	-	+

Evaluación del fenotipo por citometría de flujo:

El uso de anticuerpos monoclonales para determinar los antígenos de superficie de las células de LMA ayuda a reforzar el diagnóstico morfológico. Al realizarse el diagnóstico inicial de la leucemia, deben emplearse varios anticuerpos monoclonales específicos según el linaje que detectan los antígenos en las células de LMA, junto a una batería de marcadores específicos del linaje de los linfocitos T y B, que ayude a distinguir la LMA de la LAL y de las leucemias de linaje bifenotípico. La expresión de proteínas, llamadas *cluster determinants*, y consideradas como relativamente específicas al linaje para LMA comprenden

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

CD33, CD13, CD14, CD41 (o glicoproteína plaquetaria IIB/IIIA), CD15, CD11B, CD36 y glicoforina A.^{14,15}

Los antígenos linfocíticos B relacionados al linaje CD10, CD19, CD20, CD22 y CD24 están presentes en 10% a 20% de los casos de LMA, pero suelen faltar la inmunoglobulina monoclonal de superficie y las cadenas pesadas de inmunoglobulina citoplasmática. De manera similar, los antígenos linfocíticos T específicos de linaje CD2, CD3, CD5 y CD7 están presentes en 20% a 40% de los casos de LMA. La expresión aberrante de los antígenos linfoides relacionados a las células de LMA es relativamente frecuente pero carece de significado para el pronóstico.

El inmunofenotipo es también útil para distinguir algunos subtipos FAB de la LMA. La determinación de la ausencia del HLA-DR contribuye a identificar la leucemia promielocítica (LPM). En general, el HLA-DR se expresa en 75% a 80% de las LMA, pero rara vez lo hace en la LPM. Además, se ha observado que los casos de LPM en los cuales está presente el PML/RAR- α expresan CD34/CD15 y revelan un patrón heterogéneo de expresión de CD13. La prueba para la presencia de glicoproteína Ib, glicoproteína IIb/IIIa o expresión del antígeno del factor VIII es útil para el diagnóstico de la M7 (leucemia megacariocítica). La expresión de glicoforina contribuye al diagnóstico de la M6 (eritroleucemia).³

Perfiles antigénicos de los subgrupos de LAM

Subtipo FAB	CD34	DR	CD13	CD14	CD15	CD33	CD36	CD41a	CD65	CD117	GPA
M0	++	++	++	0	+	++	0	0	+	++	0
M1	++	++	++	0	++	++	0	0	++	++	0
M2	++	+++	+++	0	++	+++	0	0	++	++	0
M3	±	±	+++	0	++	+++	0	0	++	+	0
M4	++	+++	++	++	++	+++	+	0 ^b	+++	++	0
M5	±	+++	++	++	++	+++	++	0 ^b	+++	+	0
M6	+	++	++	0	+	++	++	0	++	+	+++
M7	+	+	+	0	+	++	++	+++	±	+	±

Abreviaciones: FAB= French-American-British, DR, HLA-DR antígeno; GPA, glicoproteína A. Porcentaje de casos que expresan antígeno CD: 0, ninguno; ±, <10%; +, 10-49%; ++, 50-80%; +++, >80%. ^b Expresión no específica de CD41a por monoblastos que ocurre ocasionalmente.

Factores pronósticos:

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

En la leucemia mieloblástica aguda existen factores pronóstico que predicen la respuesta del individuo al tratamiento¹⁴, entre ellos: 1) La edad, 2) Las alteraciones citogenéticas, como traslocación 8;21 [t(8;21)], inversión del 16 [inv(16)], traslocación 15;17 [t(15;17)] y traslocación 16;16 [t(16;16)] que generalmente se asocian con buen pronóstico. 3) La expresión aumentada de genes de resistencia multidrogas, característica adversa que se encuentra frecuentemente en pacientes de mayor edad. 4) La leucocitosis mayor de 100000/mm³, dato que se asocia con riesgo aumentado de muerte temprana. 5) La leucemia secundaria a un síndrome mielodisplásico o a tratamiento previo con quimioterapia (dan un pronóstico desfavorable y 6) Las mutaciones del FLT3 (gen que codifica un receptor de tirosina cinasa) se encuentran, incluso, en 30% de las leucemia mieloblástica aguda y se asocian con pobre pronóstico (principalmente la duplicación en tándem interna o ITD).

3. Antecedentes:

Entre el 80% y el 90% de los niños con LMA pueden alcanzar remisión completa (RC) y cerca del 50% de ellos permanecen libres de enfermedad (SLE) a cinco años después de haber sido diagnosticados y probablemente curados cuando son tratados con un régimen adecuado de quimioterapia^{4,5,6,7,8}. 30% de los pacientes presentarán recurrencia de la enfermedad relacionadas a recaídas tempranas o enfermedad resistente. Esto se debe en cierta forma, a la imposibilidad de erradicar el componente leucémico de las células troncales. (PROTOCOLO)

La experiencia del Hospital Infantil de México inicia desde 1990, cuando se inició tratamiento con el esquema VAPA, posteriormente de 1996 hasta 2003 se utilizaron diferentes esquemas de quimioterapia; ya que no se contaban con protocolos de tratamientos institucionales. Fue a partir del 2003 cuando se estableció que los pacientes con LMA en este Hospital deberían ser tratados con el Protocolo MRC-10 (modificado).

Este gran esfuerzo permitió que los pacientes pudieran iniciar su tratamiento dentro de protocolos establecidos, sin embargo en pacientes mexicanos no pudo ser reproducible en su totalidad este protocolo por la toxicidad, de hecho menos del 50% de los pacientes cumplieron el protocolo como fue establecido, lo cual

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

hace difícil que el análisis de los pacientes sea comparativo, ya que los niños recibieron entre 1 y 6 ciclos debido a la toxicidad.

A partir de julio del 2007 se decidió adoptar el protocolo NOPHO-AML 93 con la modificación en la inducción en la remisión, ya que en nuestro país no contamos con tioguanina y en su lugar usamos 6- mercaptopurina que pertenece a la misma familia de medicamentos. El resto del protocolo permanece sin cambio.

Bases del tratamiento:

La experiencia reportada por los grupos cooperativos internacionales en el tratamiento de LMA pediátrica BFM, CCG, NOPHO, LAME, MRC ha evidenciado como una estrategia eficaz la intensificación de la terapia ya sea de inducción o de post-remisión, con o sin trasplante de médula ósea.

Una de estas estrategias en particular es el uso de bloques de poliquimioterapia intensa, en donde los fármacos como citarabina, un antracíclico, y la epipodofilotoxina son utilizados en dosis acumuladas particularmente elevadas.^{9,10,11}

El tratamiento óptimo de la LMA requiere del control de la enfermedad ya sea en la médula ósea, o el cualquier otro sitio del organismo; de tal manera que además de la quimioterapia sistémica, el tratamiento del SNC constituye un componente integrado en muchos protocolos (aunque no en todos); este tratamiento es generalmente con quimioterapia intratecal y sin radioterapia craneal [12], ya que no ha sido adecuadamente demostrada la verdadera eficacia de esta última modalidad en la sobrevida de la LMA pediátrica.

De igual manera la terapia de mantenimiento no ha sido utilizada de manera rutinaria en muchos protocolos, hay estudios que sugieren que esta terapia puede omitirse si se da un tratamiento suficientemente intenso en el período inmediato posterior a la remisión.¹³

Probablemente solo con la excepción de algunos subgrupos, como en LPA, el beneficio de la terapia de mantenimiento en AML no ha sido demostrado.¹⁴

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

Dos estudios aleatorizados con o sin terapia de mantenimiento CCG 213 y LAME 91 demostraron la falta de beneficio de la terapia de mantenimiento, e incluso sugiriendo disminución de la supervivencia global con esta terapia, probablemente debido a que la exposición a bajas dosis de quimioterapia puede contribuir a desarrollar resistencia clínica y fallo en la terapia en pacientes que recaen. Por su parte el grupo BFM utiliza en su estrategia la radioterapia craneal y la terapia de mantenimiento, teniendo resultados comparables con los grupos que no utilizan estos dos componentes de la terapia.¹⁵

El grupo NOPHO además del uso de bloques de quimioterapia intensa basada en elevadas dosis acumuladas de citarabina, antraciclina y epipodofilotoxina; ha desarrollado una estrategia basada en la estratificación de los pacientes en base a la respuesta al primer ciclo de terapia de inducción.

Las recaídas continúan siendo el evento más frecuente; 30%-40% de los pacientes recaen, siendo la mayoría de ellas en la médula ósea. Las recaídas suelen ocurrir dentro del primer año después del diagnóstico. Las recaídas en SNC de manera aislada o asociada con otra recaída son de 2% a 9 %, constituyendo el 6% a 18% del total de recaídas. Los pacientes con LMA refractaria al tratamiento o en recaída presentan un pobre pronóstico.¹⁶

-Inducción a la remisión

El objetivo principal en el tratamiento de LMA es obtener una remisión prolongada. Para obtener mejores resultados en la terapia de inducción a la remisión deben combinarse medicamentos con una secuencia que induzca una rápida hipoplasia medular. La combinación de un medicamento ciclo-celular-específico (citarabina) y uno no-ciclo-celular-específico (daunorubicina) continúa siendo la base de la terapia de inducción a la remisión. La mayoría de los regímenes de inducción a la remisión comprenden tres días de antraciclinas más siete días de citarabina obteniéndose la remisión en cerca del 80% de los pacientes pediátricos.

Con el propósito de intensificar la terapia, un tercer fármaco, etopósido o 6-thioguanina usualmente ha sido agregado a esta combinación; un estudio aleatorizado demostró que no hubo diferencia en el porcentaje de RC o en la

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

sobrevida global entre los pacientes pediátricos con LMA que recibieron cualquiera de estos dos medicamentos.¹⁷

Con dos cursos de inducción de esta combinación de tres drogas y una adecuada terapia de soporte, más del 90% de los niños van a obtener RC; el porcentaje de enfermedad resistente al final de la inducción en niños nuevos con LMA es de aproximadamente 5%, y la mortalidad temprana no debería de exceder 2%.

Para mejorar la sobrevida a largo plazo, más que incrementar las tasas de RC, se han utilizado varias estrategias para intensificar la terapia de inducción; en estas estrategias generalmente se ha substituido daunorubicina por idarubicina o mitoxantrona, también se ha incrementado las dosis de citarabina [18,19] o reducido el intervalo entre los ciclos iniciales de quimioterapia (“intensive timing”). Los porcentajes de CR obtenidos utilizando estos modelos han sido similares, o en algunos casos menores (debido a la toxicidad) que aquellos obtenidos con citarabina y daunorubicina más 6-thioguanina o etopósido.

Se ha reportado una mejor reducción de blastos en medula ósea cuando se utiliza idarubicina en sustitución de daunorubicina, principalmente en los pacientes de alto riesgo; aunque se obtienen similares tasas CR y SLE. Por otra parte, la toxicidad de la inducción se ve disminuida en regímenes que utilizan daunorubicina en lugar de doxorubicina, por lo menos en lo que respecta a la disminución de la incidencia de tiflitis.^{20,21}

-Tratamiento del SNC

La incidencia de afectación inicial a SNC varía de 5% a 30% dependiendo de los criterios para su diagnóstico. Los factores asociados con leucemia en SNC incluyen hiperleucocitosis (leucostasis), leucemia con componente monocítico (FAB M4 ó M5) y corta edad. El control de la enfermedad en el SNC es de gran importancia ya que se ha sugerido que el SNC es un santuario en donde las células leucémicas se encuentran relativamente protegidas de los medicamentos antineoplásicos, con el riesgo potencial de que las células leucémicas residuales en SNC pueden ser el origen de las recaídas.

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

Para pacientes sin afectación de SNC, la profilaxis dirigida a SNC ha variado desde quimioterapia intratecal ya sea sólo con citarabina o MTX, o ambos medicamentos con hidrocortisona.²²

Hay ensayos clínicos que han asociado el régimen de quimioterapia intratecal triple con bajos porcentajes de recaída a SNC aun cuando la mayoría de los pacientes no reciben radiación craneal. Por otra parte LAME y POG no aplican rutinariamente de manera profiláctica quimioterapia intratecal o radiación en un gran número de sus pacientes y observan un 3% a 7% de recaídas en SNC respectivamente.

Para pacientes con afectación de SNC al momento del diagnóstico, usualmente se ha recomendado quimioterapia intratecal más radiación craneal. Un estudio de St Jude demostró que la enfermedad en SNC no tiene efecto adverso en el pronóstico y que estos pacientes pueden ser curados sin el uso de radioterapia craneal; evidenciando que en el contexto de una terapia intensa con un mejor control sistémico puede resultar en menos recaídas a SNC incluso en aquellos pacientes con afectación al SNC al momento del diagnóstico. Esto es importante, debido a que la radiación craneal incrementa la morbilidad y mortalidad a largo plazo, incluyendo el riesgo de segundas neoplasias y secuelas neurológicas y endócrinas.²³

Un tratamiento aceptado para los pacientes con enfermedad inicial a SNC es la administración de quimioterapia intratecal administrada de manera semanal hasta que el LCR esté libre de células leucémicas y luego administrada mensualmente hasta el final de la terapia.

Las recaídas a SNC de manera aislada o asociada con otras recaídas ocurren en 2% a 9% de todos los pacientes con LMA, constituyendo este evento cerca del 15% del total de recaídas en esta enfermedad. Los factores de riesgo de recaída a SNC, como la afectación inicial a SNC, son menos claros en AML que en ALL. Aunque algunos estudios sugieren que esto es un factor adverso, un estudio de SJCRH (confirmado posteriormente por otros grupos cooperativos) demostró la presencia de enfermedad en SNC al momento del diagnóstico no afectó

-Terapia postremisión

Para eliminar la enfermedad residual no aparente en la médula ósea en pacientes con LMA en remisión completa han explorado varias estrategias que han incluido ya sea terapias de consolidación intensa, altas dosis de quimioterapia, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénico o autólogo, o bajas dosis de quimioterapia de mantenimiento.²⁵

Aunque no hay duda de la necesidad de una terapia post-remisión para la curación de los pacientes con LMA; para la mayoría de éstos aún no están claramente establecidas las dosis, frecuencia y número de ciclos de terapia de consolidación. Por su parte en los pacientes pediátricos, los ciclos intensos de quimioterapia de consolidación, a menudo con altas dosis de citarabina (HDAC) prolongan la DFS y OS.

Probablemente solo con la excepción de APL, la necesidad de terapia de mantenimiento en LMA parece controversial. Dos estudios aleatorizados, [26,27] con o sin terapia de mantenimiento, demostraron -en el contexto de regímenes de terapia intensa- la falta de beneficio de la terapia de mantenimiento con bajas dosis de quimioterapia; e incluso hay estudios que sugieren una disminución de la supervivencia global con esta terapia, como consecuencia del desarrollo de resistencia clínica y el consecuente fallo de la terapia en aquellos pacientes que recaen.

Por otra, parte hay estudios que sugieren que se puede omitir la terapia de mantenimiento si se da un tratamiento suficientemente intenso en el período inmediato post-remisión. Estos regímenes de quimioterapia intensa post-remisión se asocian con una disminución de las recaídas y con una mejoría en la probabilidad de EFS y OS.

Estudios del POG han demostrado que la citarabina usada en altas dosis como intensificación temprana de la terapia de LMA tiene un impacto positivo en SLE. De igual manera un estudio de CCG demostró que las altas dosis de citarabina

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

(HDAC) usadas como terapia de intensificación post-remisión, eliminaban el beneficio de una terapia prolongada de mantenimiento y mejoraban la supervivencia en pacientes pediátricos con LMA. [28] El incremento de las dosis de citarabina se ha constituido en el paradigma de la intensificación de la terapia en LMA, el impacto de las altas dosis de citarabina (HDAC) ha sido demostrado por el estudio NOPHO-AML 93 en donde se han obtenido mejores resultados después de cuatro bloques de intensificación con HDAC utilizadas de manera escalada.

El uso de etopósido como estrategia de intensificación de la terapia en LMA, ya sea de inducción o de post-remisión, ha contribuido a mejorar los resultados. [29] De igual manera el estudio AML-BFM 93 evidenció que (HDAC) y mitoxantrona (HAM) usada como terapia de intensificación mejora los resultados en los pacientes con LMA siendo este beneficio principalmente para los pacientes de alto riesgo.

El beneficio de HDAC es mayor en pacientes con traslocación (8;21) o inv (16); resultados de ensayos clínicos de Cancer and Leukemia Group B (CALGB) indican que los pacientes con estas anomalías tienen un mejor pronóstico cuando son tratados con HDAC; particularmente en los pacientes con t(8;21) este beneficio es mayor cuando son tratados con tres o cuatro cursos secuenciales de HDAC. [30]

En LMA la terapia para niños con síndrome de Down (SD) debe ser menos intensa que para los niños no-SD. Se ha sugerido que la LMA en niños con SD (LMA-SD) es una forma demográfica y biológicamente distinta de la LMA en otros niños. Se reconoce que la leucemia megacarioblástica (FAB M7) es la forma más común de LMA en niños con SD, estimando que la incidencia de M7 es 400 a 600 veces mayor en niños con SD que en niños normales. Parece ser que tanto la enfermedad es diferente o el huésped es diferente (o ambos) que cuando se comparan con niños con LMA sin SD. Por su parte los niños con LMA-SD responden particularmente bien a la quimioterapia convencional por lo que pueden incluso ser tratados con menos quimioterapia.

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

Se reportan porcentajes de SLE a 5 años (75% - 80%) en niños con LMA-SD sugiriendo que estos altos porcentajes se deben a un aumento en la sensibilidad de las células en los niños con SD a medicamentos como citarabina, mitoxantrona y etopósido basado en un efecto genético que involucra genes en el cromosoma 21, que incrementa la sensibilidad de las células LMA-SD hacia estos medicamentos. Estudios *in vitro* demuestran una mayor actividad citotóxica de citarabina hacia los blastos de LMA-SD que hacia los de LMA no-SD.

También hay mayor actividad citotóxica *in vitro* de citarabina en LMA-SD cuando compara con células de leucemia linfoblástica aguda en niños con SD. Una expresión clínica de esto parece ser los bajos porcentajes de recaída en LMA-SD, es probable que ocurra una destrucción significativa de células leucémicas antes de que se pueda desarrollar resistencia a la quimioterapia.

Aunque la trisomía 21 constitucional incrementa el riesgo de desarrollar leucemia o síndrome mielodisplásico, y aunque en estos pacientes la LMA a menudo es precedida de síndrome mielodisplásico, la trisomía 21 simultáneamente se convierte en factor pronóstico favorable, ya que la enfermedad es muy sensible a la terapia convencional para LMA.

La mayoría de los niños con SD y LMA pueden ser curados de su leucemia solamente con quimioterapia que debe ser menos intensa que la utilizada en los pacientes con LMA no-SD. Estudios de CCG demostraron que la terapia de inducción intensa y el trasplante de células hematopoyéticas (autólogo o alogénico) en niños con LMA-SD se asocian con una muy alta mortalidad sin mostrar beneficio en DFS; por lo que no es necesario intensificar la terapia; aún más, reduciendo la intensidad de la terapia se puede reducir las muertes relacionadas al tratamiento manteniendo los buenos resultados en EFS.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH):

El TCPH es el tratamiento curativo con más éxito para la LMA; produce un fuerte efecto “injerto contra leucemia” y puede curar incluso la LMA en recidiva. Su beneficio potencial, sin embargo, se debe sopesar frente al riesgo de mortalidad

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

relacionada con el trasplante y a las secuelas tardías del trasplante. El TCPH se ha convertido en una opción menos atractiva al mejorar los resultados de la quimioterapia cada vez más intensiva y de la terapia de salvamento pos-recidiva. Además, aunque se ha comunicado que el TCPH proporciona mejor supervivencia en los pacientes con la primera remisión completa, los estudios realizados hasta ahora han usado donantes hermanos HLA compatibles, de los que sólo dispone alrededor de uno de cada cuatro pacientes. Aunque los grupos experimentados han comunicado resultados comparables con otros donantes, todavía es demasiado pronto para determinar si su uso más amplio conducirá a mayor mortalidad relacionada con el trasplante. El papel del TCPH alogénico, en particular si se debe hacer durante la primera remisión completa o reservarse para la segunda remisión, sigue siendo el aspecto más controvertido en la LMA pediátrica. Los factores contribuyentes, en especial el grupo de riesgo, pueden inclinar la balanza a favor del TCPH o de la quimioterapia intensa. La mayoría de los grupos de investigadores están de acuerdo en que los niños con LPA, LMA y síndrome de Down o LMA y t(8;21) o inv(16) no son candidatos para el TCPH en la primera remisión completa, pero las opiniones difieren acerca de los pacientes en las categorías de riesgo estándar y riesgo alto.

La controversia continúa. En algunos centros, todos los pacientes que tienen un donante hermano compatible son sometidos a TCPH, mientras que en otros se reserva el trasplante para los pacientes con riesgo alto, aunque el riesgo alto no se define de forma consistente. En el MRC no se ha demostrado que el TCPH reduzca el riesgo de recidiva ni incluso en los niños con riesgo alto [48]. A menos que se demuestre que reduce el riesgo de recidiva, el trasplante quizás no proporcione beneficio. El TCPH puede interpretar un papel en el tratamiento de la LMA pediátrica en primera remisión completa, si el efecto injerto contra leucemia puede ser ampliado mediante manipulación del injerto antes y después del trasplante, lo que podría incluir el uso de donantes incompatibles para el receptor de inmunoglobulinas de células y de infusiones de linfocitos del donante.

También es necesario mejorar la estratificación de los grupos de riesgo e identificar mejor los niños que pueden beneficiarse con el TCPH. Ese objetivo se

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

puede conseguir mediante una mejor identificación de los indicadores pronósticos y monitorización de la enfermedad residual mínima (ERM).

En nuestro país necesitamos protocolos de tratamiento que mejoren la supervivencia de estos pacientes reduciendo los efectos tóxicos relacionados a la quimioterapia, sin embargo la mayor parte de la información con la que contamos en la literatura proviene de otras poblaciones diferentes a la nuestra.

El organismo del Seguro Popular y el Hospital Infantil de México (HIMFG), utilizan protocolos de tratamiento para pacientes con LMA derivados del protocolo NOPHO, por lo que es necesario conocer los resultados en salud derivados de la aplicación de estos protocolos internacionales.

Este protocolo evalúa la supervivencia y morbilidad de pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide Aguda tratados con el esquema NOPHO modificado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del año 2007 al 2014. Anteriormente se realizó un análisis de la supervivencia global de 5 años (2007-2012) en nuestra institución reportándose en un 50%, lo cual es comparable con lo reportado en la literatura, en este estudio se completarán 7 años de seguimiento.

Se evaluarán características epidemiológicas y sociodemográficas; así también la supervivencia global y supervivencia libre de evento obteniendo estadística descriptiva e inferencial con curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

4. Planteamiento del problema

Como ya se mencionó anteriormente, no más del 50% de los niños con LMA logran curarse a pesar de la intensificación de los tratamientos aplicados^{43, 44}. Sin embargo ni la introducción de nuevos fármacos, ni cambios en dosis y frecuencia de los esquemas quimioterapéuticos, ni la adopción de estrategias de intensificación seguidas de TCPH han evitado que un número significativo de pacientes sigan falleciendo debido a su neoplasia mieloide.

Se desconoce la supervivencia global a largo plazo en pacientes tratados con el protocolo NOPHO AML93 en el hospital infantil de México Federico Gómez; por lo que este estudio describe los resultados de 7 años (junio 2007- junio 2014) de

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

tratamiento, para compararlos con lo reportado en la literatura internacional, con el objetivo de desarrollar nuevas estrategias dirigidas a grupos de riesgo específicos.

5. Pregunta de investigación

¿Cuál es la supervivencia a largo plazo en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda tratados con el protocolo NOPHO AML93 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

6. Justificación

Las investigaciones generadas en las últimas décadas han logrado un importante avance en el conocimiento de la fisiopatología de LMA y se han producido grandes cambios tanto a nivel diagnóstico como terapéutico. Todo ello ha contribuido a la identificación de múltiples factores pronósticos que han permitido individualizar la intensidad de los tratamientos en función del riesgo de cada paciente. La integración de los resultados citológicos, fenotípicos, citogenéticos y moleculares permiten definir muy bien algunos subtipos de LMA atendiendo a sus características clínico biológicas.

En nuestro país necesitamos protocolos de tratamiento que mejoren la supervivencia de los pacientes pediátricos con el diagnóstico de LMA (excepto M3), reduciendo los efectos tóxicos relacionados a la quimioterapia.

La información con la que se cuenta proviene de otras poblaciones diferentes a la nuestra, lo que podría representar resultados y conclusiones no similares.

El Hospital Infantil de México (HIMFG), utiliza protocolos de tratamiento para pacientes con LMA derivados del protocolo NOPHO, por lo que es necesario conocer los resultados en salud derivados de la aplicación de estos protocolos internacionales.

7. Objetivos

General:

Mejorar la supervivencia libre de enfermedad a 7 años con al menos 50% en los pacientes menores de 18 años con leucemia mieloide aguda, tratados con el esquema NOPHO-AML 93.

Específicos:

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

- Evaluar la respuesta completa y la sobrevida global en los pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda, tratados con el esquema NOPHO-AML 93.
- Determinar las causas de mortalidad.

8. Hipótesis

No aplica

9. Materiales y Métodos

Diseño del estudio:

Retrospectivo, transversal, analítico de base hospitalaria.

Lugar del estudio:

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Se analizaron los registros hospitalarios de todos los pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda no M3 del periodo comprendido entre junio del 2007 a junio del 2014.

Todos los pacientes del estudio recibieron el protocolo NOPHO modificado para pacientes mexicanos.

Se consideraron variables socio-demográficas y de respuesta clínica.

Obtuvimos estadística descriptiva e inferencial con medias, medianas, modas, desviaciones estándar y rangos, se calculó la supervivencia global y la supervivencia libre de evento (recaída) estimada a 7 años por medio de análisis de supervivencia y curvas de Kaplan-Meier.

Criterios de selección:

-CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes que acuden al Hospital infantil de México con reciente diagnóstico de LMA.

Pacientes que no han recibido algún tipo de tratamiento previo.

Pacientes que acuden en el periodo de junio 2007 a junio 2014.

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

Edad menor a 18 años.

Pacientes que hayan recibido tratamiento con el esquema NOPHO AML 93.

-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes que han recibido tratamiento médico previo a su ingreso para LMA.

Pacientes no tratados con el esquema NOPHO AML93

Pacientes que acuden fuera del periodo de tiempo establecido para el estudio

Pacientes que no cuenten con expediente clínico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Pacientes con diagnóstico de síndrome de Down

Pacientes con LPA (FAB M3)

Pacientes con segundas neoplasias

10. Plan de Análisis estadístico

Se evaluará la SG, SLE y morbilidad de pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide Aguda tratados con el esquema NOPHO modificado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del año 2007 al 2014; así como las características epidemiológicas y sociodemográficas, por medio de estadística descriptiva e inferencial con curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

11. Definiciones y descripción de variables

Leucemia mieloide aguda

Definiremos como leucemia mieloide aguda (LMA) a la proliferación maligna de blastos con diferenciación mieloide. Para ello el examen microscópico de la morfología de los elementos de la médula ósea se hará utilizando la coloración de Wright o Wright-Giemsa. La tinción de mieloperoxidasa será para definición histoquímica del linaje celular. Se hará clasificación morfológica de acuerdo a los criterios FAB.

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

Médula ósea con la presencia de células blásticas en 20% o más, determinado como porcentaje de todas las células nucleadas medulares, y con la confirmación de diferenciación mieloide de dichos blastos: $\geq 3\%$ mieloperoxidasa, ó $>20\%$ positividad de esterasas no específicas con patrón monocítico.

Evidencia extramedular de blastos leucémicos proliferantes en tejidos blandos con confirmación histológica de diferenciación mieloide (cloromas).

Leucemia en Sistema Nervioso Central (SNC) será definida como la presencia de cinco o más leucocitos en líquido cefalorraquídeo y la identificación de blastos en el citocentrifugado. También se definirá como leucemia en SNC la presencia de afectación clínica de nervios craneales, o signos de enfermedad meníngea o la presencia de una masa no-hemorrágica en SNC (por TAC o RM).

Enfermedad extramedular

- Enfermedad en SNC: Presencia de glóbulos blancos $>5/4l$ en LCR, con la presencia de blastos en el citocentrifugado, ó independiente de los hallazgos en LCR, la presencia de manifestaciones clínicas como afectación de nervios craneales o signos de enfermedad meníngea, o presencia de una masa no-hemorrágica en SNC (TAC o RM).
- Sarcoma granulocítico: infiltración extramedular de blastos leucémicos proliferantes en tejidos blandos con confirmación histológica de diferenciación mieloide (cloromas).

Definición de las variables dependientes

DEPENDIENTE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALAS DE MEDICIÓN
Remisión completa (RC)	< 5% de blastos en una médula ósea (MO) normocelular. En sangre periférica (SP) por lo menos 1,000/mm ³ neutrófilos, 50,000/mm ³	Nominal	Si No

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

	<p>plaquetas (no transfundidas) y hemoglobina ≥ 10 g/dl. LCR negativo (<5 globulos blancos/μl y sin la evidencia de blastos). Ninguna evidencia de enfermedad extramedular.</p>		
Falla a la inducción	<p>Pacientes que después de haber completado los III bloques de terapia de inducción han sobrevivido y no han alcanzado la RC ($>20\%$ blastos en MO o LCR positivo para enfermedad).</p>	Nominal	Si No
Muerte temprana	<p>Todas las muertes que ocurran en los primeros 42 días (6 semanas) después de haber iniciado el tratamiento.</p>	Nominal	Si No
Recaída	<p>Re-aparecimiento de la enfermedad después de haber alcanzado la remisión completa.</p>	Nominal	Si No
Recaída medular	<p>Presencia de $\geq 5\%$ blastos en un aspirado de médula ósea,</p>	Nominal	Si No

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

	después de haber documentado una remisión completa.		
Recaída a SNC	Si en LCR se demuestra la presencia de glóbulos blancos $\geq 5/41$ y con la presencia de blastos en el citocentrifugado.	Nominal	SI NO
Supervivencia libre de evento	Porcentaje de pacientes que no presentan muerte o recaída a 2 años del diagnóstico durante el curso clínico de su enfermedad. El evento se definirá como muerte o recaída	Numérica	porcentaje

Definición de las variables independientes.

INDEPENDIENTES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALAS DE MEDICIÓN
Edad	Edad desde el nacimiento a la fecha del diagnóstico	Numérica	Años, meses
Sexo	Condición orgánica que distingue masculino o femenino	Nominal	Femenino Masculino
Morfología de la FAB	Clasificación morfológica del grupo franco-anglo-estadounidense para las	Nominal	M1, M2, M4, M5, M6, M7

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

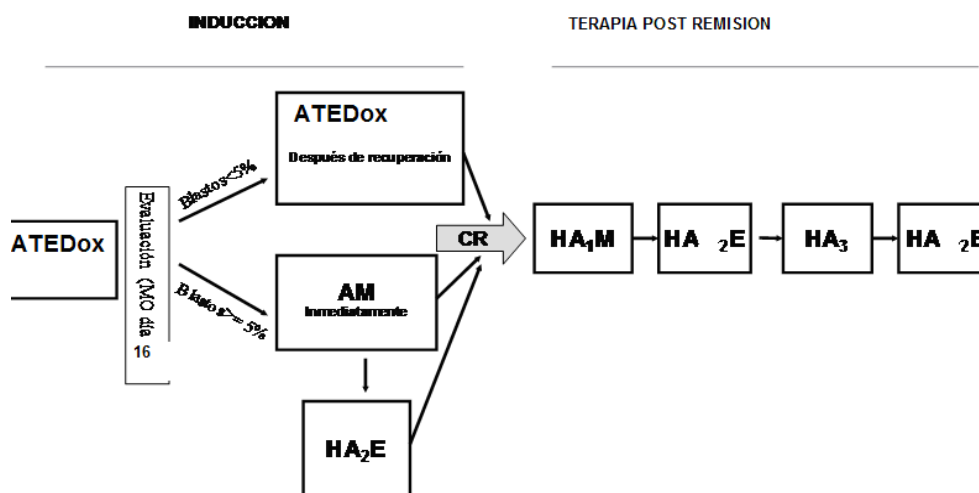
Leucocitos	LMA Cifra de glóbulos blancos al diagnóstico	Numérica	Cifra en mm ³
Hemoglobina	Cifra de la proteína transportadora de oxígeno a los tejidos.	Numérica	gramos/decilitro
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos derivados de los megacariocitos	Numérica	Cifra en mm ³
Blastos en el AMO	Número de precursores inmaduros en médula ósea	Numérica	Porcentaje

A continuación se describe el esquema de tratamiento NOPHO AML93 modificado para pacientes mexicanos y utilizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez:

Esquema de tratamiento:

Todas las dosis de quimioterapia serán calculadas en base a la superficie corporal.

NOPHO-AML 93 MODIFICADO



1.- Inducción (**ATEDox**):

Todos los pacientes incluidos en este protocolo recibieron quimioterapia tan pronto como se consiguió estabilización metabólica y/o hematológica y/o coagulación, sin retrasar el inicio de la inducción por más de 72 horas. Dado que en nuestro país no contamos con tioguanina, se sustituyó por otro medicamento del mismo grupo, la 6 mercaptopurina.

AraC 200mgm2día en infusión continua días 1-4

6-Mercaptopurina 75mgm2día en días 1-4

Etopósido 100mgm2día en infusión continua día 1-4

Doxorrubicina 75mgm2 en infusión de 8 horas día 5

Quimioterapia intratecal con tres medicamentos día 1de la inducción. En los casos de hiperleucocitosis ($GB > 200,000/mm^3$) y blastos en la sangre periférica se difirió la primera punción lumbar (PL) hasta que hubo reducción en los blastos periféricos hasta $< 100,000/mm^3$.

1.2.- Inducción (**ATEDox**):

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

Todos los pacientes que en la médula ósea del día 16 después de iniciada la primera inducción tuvieron MENOS de 5% blastos de LMA, recibieron una segunda inducción igual a la primera. Esta segunda inducción inicio hasta que hubo evidencia de recuperación hematológica -glóbulos blancos $>1,500 \times \text{mm}^3$, neutrófilos absolutos $> 1,000 \times \text{mm}^3$ y plaquetas $> 80,000 \times \text{mm}^3$.

AraC 200mgm2día en infusión continua días 1-4

6-Mercaptopurina 75mgm2día en días 1-4

Etopósido 100mgm2día en infusión continua día 1-4

Doxorrubicina 75mgm2 en infusión de 8 horas día 5

Quimioterapia intratecal con tres medicamentos día 1.

1.3.-Segunda inducción (**AM**):

Todos los pacientes que en la médula ósea del día 16 después de iniciada la primera inducción tuvieron $\geq 5\%$ blastos, recibieron una segunda inducción que inició lo más pronto posible después haber hecho la médula ósea (siempre que no hubiera una condición de infección que amenace la vida del paciente) sin importar la cuenta de glóbulos blancos, neutrófilos absolutos y/o plaquetas.

AraC 100mgm2día en infusión continua día 1-5

Mitoxantrona 10mgm2día en infusión de 30 minutos días 1 a 3

Quimioterapia intratecal día 1

1.4.- Tercera inducción (**HA₂E**):

Todos los pacientes que persistieron con blastos en la médula ósea del día 14 después de iniciada la segunda inducción AM recibieron una tercera inducción que inició lo más pronto posible (siempre que no exista una condición de infección que amenace la vida del paciente) sin importar la cuenta de glóbulos blancos, neutrófilos absolutos y/o plaquetas.

HdA₂E:

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

AraC 2grm² en infusión de 2 horas cada 12 horas días 1 a 3

Etopósido 100mgm² día en infusión de 1 hora días 2 a 5

Quimioterapia intratecal Día 1

2.- Consolidación:

Cada bloque de quimioterapia de consolidación se difirió si hubo plaquetas < 80,000 x mm³, leucocitos < 1,500/mm³ y neutrófilos absolutos <1,000 x mm³

- Primera consolidación (**HA₁M**)

Todos los pacientes:

HA₁M:

AraC 1grm² en infusión de 2 horas cada 12 horas en días 1 a 3

Mitoxantrona 10mgm² en infusión de 30 minutos en días 3-5

Quimioterapia intratecal día 1

- Segunda consolidación (**HdA₂E**):

AraC 2grm² en infusión de 2 horas cada 12 horas días 1 a 3

Etopósido 100mgm² día en infusión de 1 hora días 2 a 5

Quimioterapia intratecal Día 1

- Tercera consolidación (**HA₃**)

Todos los pacientes:

HA₃:

Ara C 3grm³ en infusión de 2 horas cada 12 horas en días 1-3

Quimioterapia intratecal día 1

- Cuarta consolidación (**HA₂E**)

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

Pacientes con pobre respuesta a la primera inducción:

Ara-C 2g/m²/dosis IV. Infusión de 2 horas cada 12 horas, los días 1-3.

Etoposido 100 mg/m²/día, IV. Infusión de 1 hora, los días 2-5.

Intratecal en dosis de acuerdo a la edad, en el día 1

3.- Terapia dirigida a SNC:

- Profilaxis: Se administró una terapia intratecal triple con cada bloque de quimioterapia (6 en total)

- Terapéutica: Para pacientes con infiltración inicial al SNC (LCR positivo o manifestaciones clínicas o imagen RM-TAC) se administró quimioterapia intratecal triple cada semana (por no menos de 4 dosis) hasta que los blastos desaparecieron del LCR administrando 2 dosis más después de obtener LCR negativo

- Dosis:

Se dará quimioterapia intratecal triple, con dosis de acuerdo a la edad del niño y no en base a su superficie corporal. Se diluirá en solución salina 0.9%

<u>Edad</u>	<u>MTX</u>	<u>Dexametasona</u>	<u>Ara-C</u>
<1 año	6 mg.	0.6 mg.	20 mg.
1 - 3 años	8 mg.	0.8 mg.	25 mg.
+3 años	12 mg.	1 mg.	40 mg.

- Radioterapia craneal:

En el presente protocolo no se contempló el uso de radioterapia craneal profiláctica ni terapéutica.

Estudios: En la evaluación inicial:

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

Aspirado de médula ósea, biometría hemática con cuenta de plaquetas, estudios de coagulación, química sanguínea: nitrógeno uréico, creatinina, ácido úrico, bilirrubinas, transaminasas, proteínas séricas, deshidrogenasa láctica, electrolitos séricos; punción lumbar, evaluación cardíaca con Radiografía de tórax, EKG, ecocardiograma; examen de orina.

En todos los casos se envió inmunofenotipo y determinación de alteraciones citogenéticas al laboratorio central de este Hospital.

Estudios: Durante el tratamiento:

Aspirado de médula ósea:

- En el día 16 después de la quimioterapia de inducción
- En el grupo de pacientes con buena respuesta después de la segunda inducción, cuando haya recuperación hematológica.
- Después de segunda y tercera inducción en los pacientes con pobre respuesta a la inducción.
- Al final de la terapia post-remisión.

Biometría hemática 1 vez por semana durante la primera y segunda inducción (y tercera inducción si ésta ocurre).

Biometría hemática antes y al final de cada bloque de consolidación.

Química sanguínea, transaminasas, bilirrubinas y proteínas séricas; antes de iniciar cada bloque de quimioterapia

Evaluación cardíaca cada dos meses durante el tratamiento (principalmente en niños con Síndrome de Down y cardiopatía), luego cada seis meses durante un año

Estudios: Al final del tratamiento:

Biometría hemática completa cada mes por 12 meses. Después cada tres meses por un año; luego cada 6 meses hasta completar 5 años desde el momento del diagnóstico.

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

Aspirado de médula ósea al final del tratamiento.

Punción lumbar para análisis de líquido cefalorraquídeo al final del tratamiento.

Evaluación cardiaca al menos una vez al año hasta completar 5 años.

Modificaciones del tratamiento:

Se hicieron reducciones en las dosis de los medicamentos en pacientes con Síndrome de Down al 75% de la dosis total.

En los casos de hiperleucocitosis ($GB > 200,000/mm^3$): Diferimos la primera punción lumbar (diagnóstica), debido al riesgo de leucostasis, hasta que haya reducción de los GB, preferiblemente hasta $< 100,000/mm^3$.

Diferimos el inicio del segundo y del tercer bloque de inducción y de cada uno de los bloques de post-remisión cuando:

- Se presentó toxicidad grado 3 ó 4 en cualquier órgano, según la escala de toxicidad de la OMS.
- Cuentas de plaquetas menores de $80,000/mm^3$, cuando los neutrófilos sean menores de $1,000/mm^3$.

En el caso de plaquetas y neutrófilos bajos, se repitió en una semana la biometría hemática; si los valores antes mencionados hacen diferir la terapia por más de dos semanas, entonces se realizó examen de médula ósea con aspirado y biopsia.

Criterios para evaluar la respuesta:

Se realizó aspirado de médula ósea en el día 16 de la inducción, y de encontrarse hipocelular se difirió al día 21.

M1: médula ósea hipo o normocelular, con blastos $< 5\%$; y con los resultados de la biometría hemática que puedan indicar recuperación de la función medular: neutrófilos más de $1,000/mm^3$ y plaquetas más de $50,000/mm^3$.

M2: 5 a 19% blastos en médula ósea.

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

M3: médula ósea con blastos $\geq 20\%$, determinado como porcentaje de las células nucleadas medulares.

La respuesta en el SNC es cuando ocurra negativización de LCR en los casos inicialmente positivos. Se realizó aspirado de médula ósea si por más de dos semanas persisten las plaquetas $<100,000 \text{ mm}^3$ ó los neutrófilos absolutos $< 1,000 \text{ mm}^3$. También cuando, a discreción del investigador, se sospechó recaída medular o extramedular como en el caso de la persistencia o recurrencia de blastos en sangre periférica, signos de recurrencia de enfermedad en SNC o recurrencia de cloroma.

Criterios para considerar a un paciente fuera del protocolo de tratamiento:

- a. No remisión después de haber recibido el III bloque de inducción (HA₂E).
- b. Recaída a cualquier sitio.
- c. Abandono del tratamiento.
- d. Toxicidad que impida continuar el tratamiento

12. Resultados

Se estudiaron 68 pacientes con LMA (Tabla 1), durante un periodo de seguimiento de 7 años (promedio 55 meses). 41 (60.2%) corresponden al sexo masculino y 27 (39.7%) al sexo femenino; de estos pacientes, la mayoría se incluían en los niveles socioeconómicos 1 con 27 (39.7%) pacientes y 2 con 19 (41.5%) pacientes.

En cuanto a la morfología de la FAB se registraron 15 (22%) pacientes con LMA M1, 19 (27.9%) pacientes con LMA M2, 19 (27.9%) pacientes LMA M4, 2 (2.9%) pacientes con LMA M5, 7 (10.2%) pacientes con LMA M6 y 6 (8.8%) pacientes con LMA M7. Los pacientes que presentaron infiltración a sistema nervioso central al diagnóstico fueron 6 (8.8%) y con enfermedad extramedular 7 (10.2%).

Se identificaron 56 (82.3%) pacientes que remitieron con el primer ciclo de quimioterapia de inducción a la remisión, y 12 (17.6%) que no remitieron. Asimismo se reportan 14 (20.5%) pacientes con recaída a médula ósea y 29 (42.6%) pacientes que fallecieron.

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

La media de la cuenta de leucocitos al diagnóstico fue de 55,849 mm³ con un rango de 1000-247,800mm³; de hemoglobina 7.3mg/dl con un rango de 2.4-15mg/dl y de plaquetas 50,338.23mm³ con rango de 2000-303,000mm³.

Todos los pacientes iniciaron tratamiento con ATEDOX (citarabina, 6 mercaptopurina, etopósido y doxorubicina) y posteriormente se estratificaron de acuerdo a respuesta como indica el protocolo.

Se registraron 29 fallecimientos, obteniendo una supervivencia global de 57.4% a 7 años de seguimiento. El mayor porcentaje de muerte se registró en aquellos pacientes que tuvieron recaída.

La principal causa de muerte que se registró fueron las infecciones secundarias a la inmunosupresión.

Tabla 4. Características generales de los pacientes estudiados.

Características	N=68
<i>Edad en años (Media e intervalo)</i>	7.0 (0.1-16.7)
<i>Sexo (M/F)</i>	41/27 (60.2% / 39.7%)
<i>Nivel socioeconómico</i>	
1	27(39.7%)
2	19 (45.5%)
3	8(11.7%)
4	2 (2.9%)
<i>Biometría hemática al diagnóstico (media e intervalo)</i>	
Hemoglobina	7.3 (2.4-15)
Leucocitos	55,849 (1000-247,800)
Plaquetas	50,338.23 (2000-303,000)
<i>Clasificación de acuerdo a la FAB</i>	
LMA M1	15 (22%)
LMA M2	19 (27.9%)
LMA M4	19 (27.9%)
LMA M5	2 (2.9%)
LMA M6	7 (10.2%)
LMA M7	6 (8.8%)
<i>Infiltración primaria a SNC</i>	
Sin infiltración	62 (91.1%)
Con infiltración	6 (8.8%)
<i>Enfermedad Extramedular</i>	

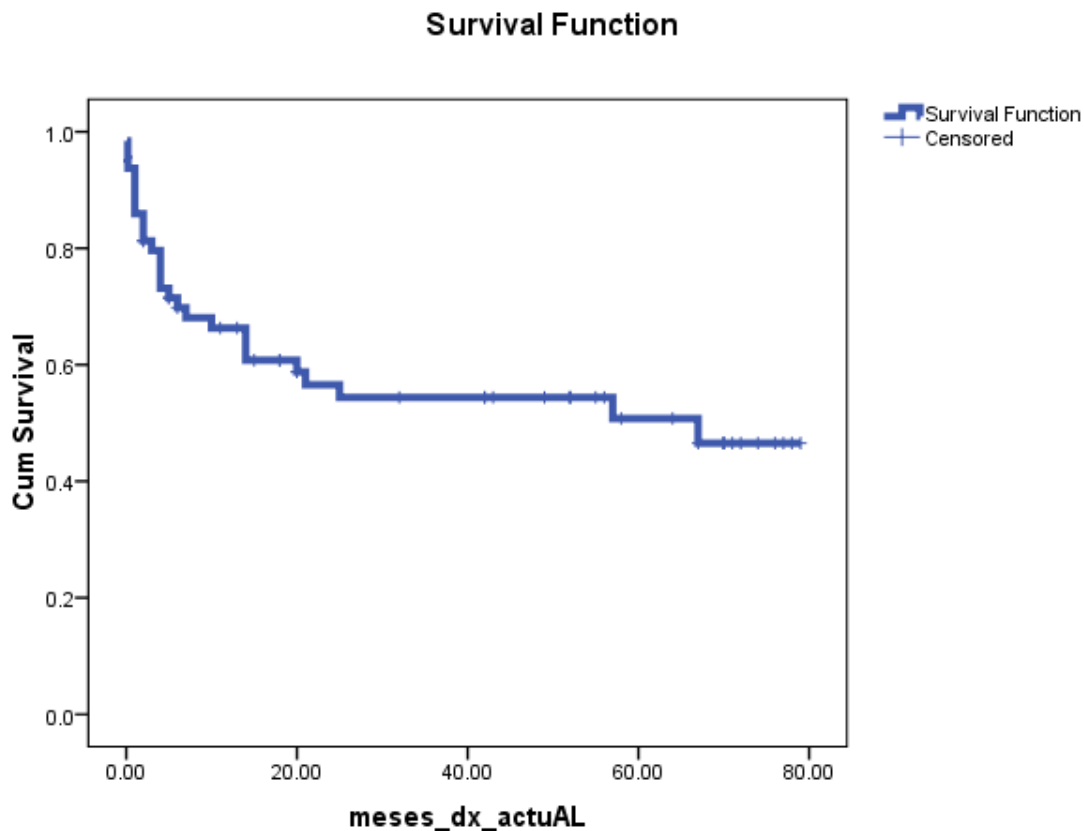
Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

Con enfermedad extramedular	7(10.2%)
Sin enfermedad extramedular	61(89.7%)
<i>Pacientes que remitieron al primer ciclo de quimioterapia</i>	
Si remitieron	56 (82.3%)
No remitieron	12 (17.6%)
<i>Recaídas</i>	14 (20.5%)
<i>Muertos</i>	29 (42.6%)

N= Número de pacientes

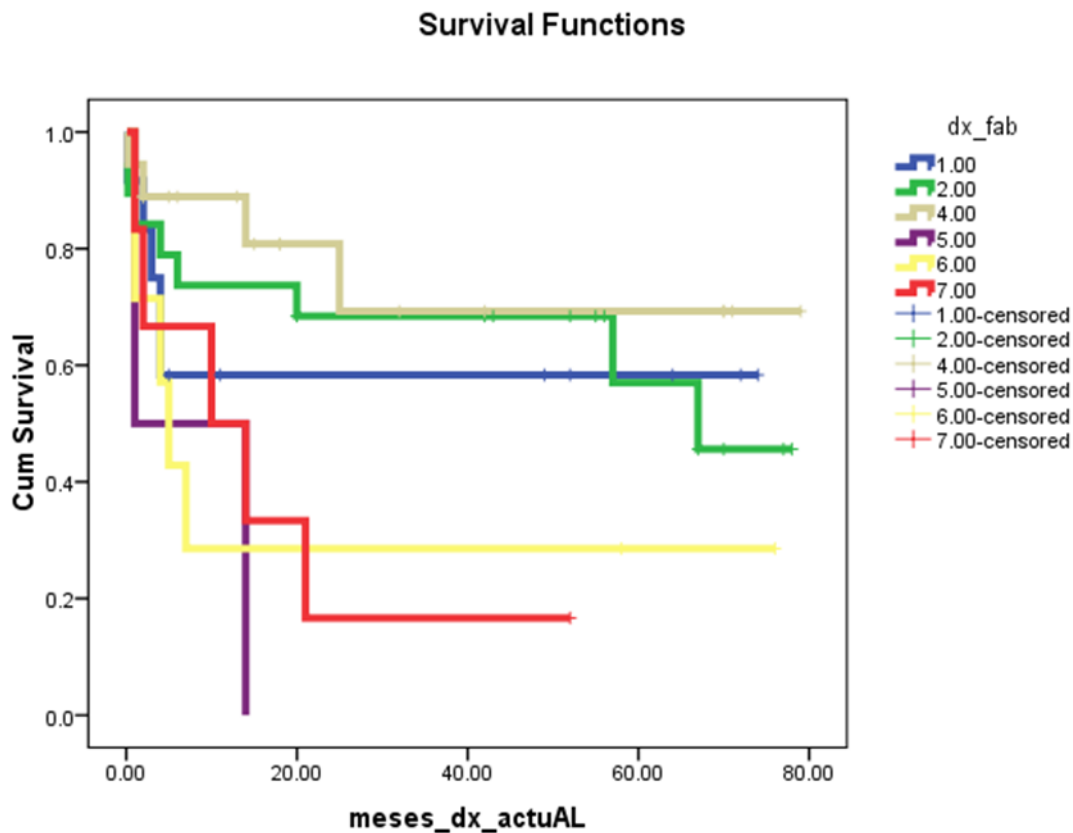
Se utilizó el método de Kaplan Meier para la supervivencia global (SG) de los pacientes estudiados. Se observa que con seguimiento máximo a 7 años la SG fue de 57.4%.

Figura 1. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global.



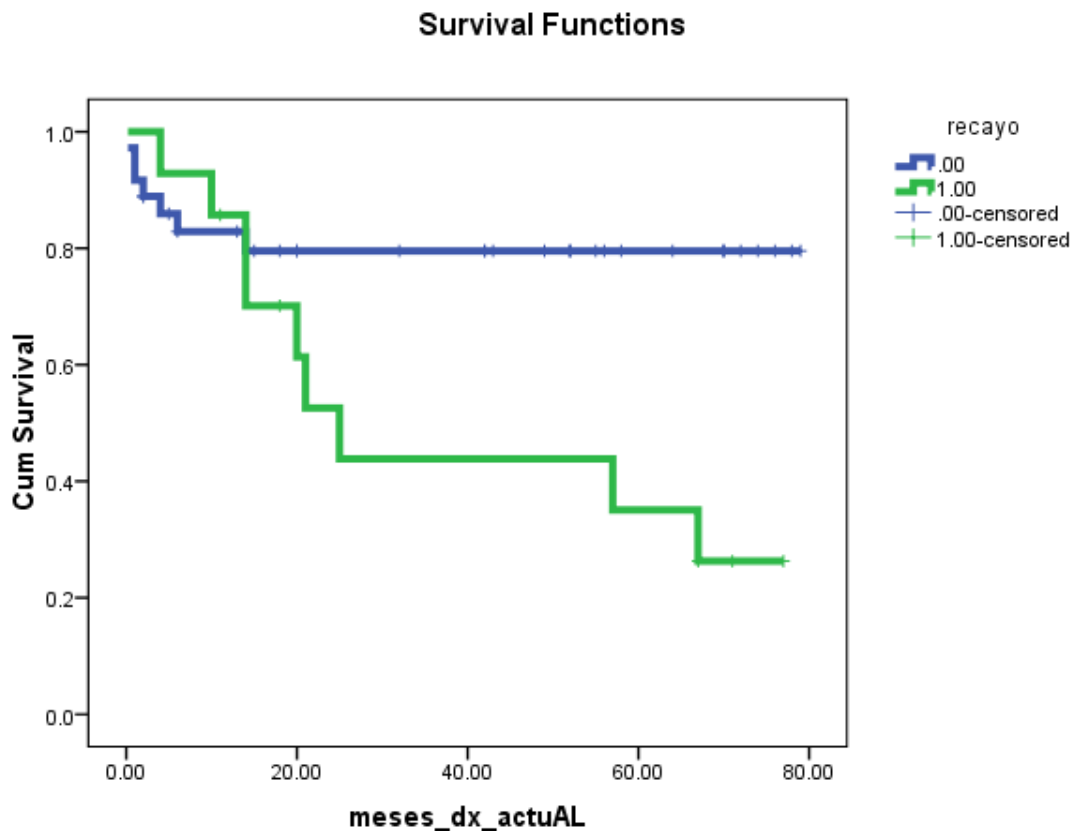
En la siguiente figura (Figura 2), se muestra la supervivencia global (SG), de acuerdo a la morfología de la FAB durante 7 años. Se observa que los 15 (22%) pacientes con LMA M1 tuvieron una supervivencia de 57%, Para LMA M2 con 19 (27.9%) pacientes fue de 66%, LMA M4 con 19 (27.9%) pacientes fue de 65%. LMA M5 con 2 (2.9%) pacientes fue la que mostró menor supervivencia con 0%; LMA M6 con 7 (10.2%) pacientes con supervivencia de 24% y por último, LMA M7 con 6 (8.8%) pacientes fue de 18%.

Figura 2. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global estratificando por morfología de la FAB.



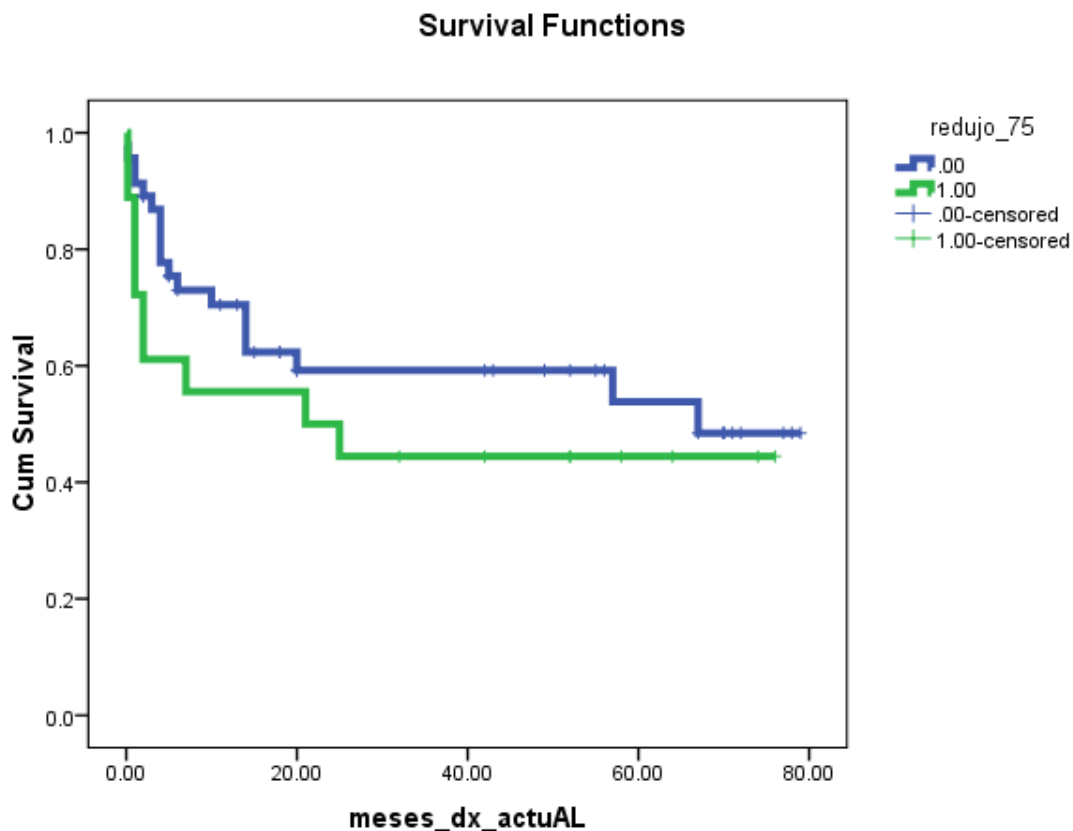
En la figura 3, se observa que durante el seguimiento, la mayor mortalidad se presenta en los pacientes que presentaron recaída durante el seguimiento. 14 (20.5%) pacientes recayeron, mostrando supervivencia de 22%

Figura 3. Kaplan Meier para supervivencia global en pacientes con recaída.



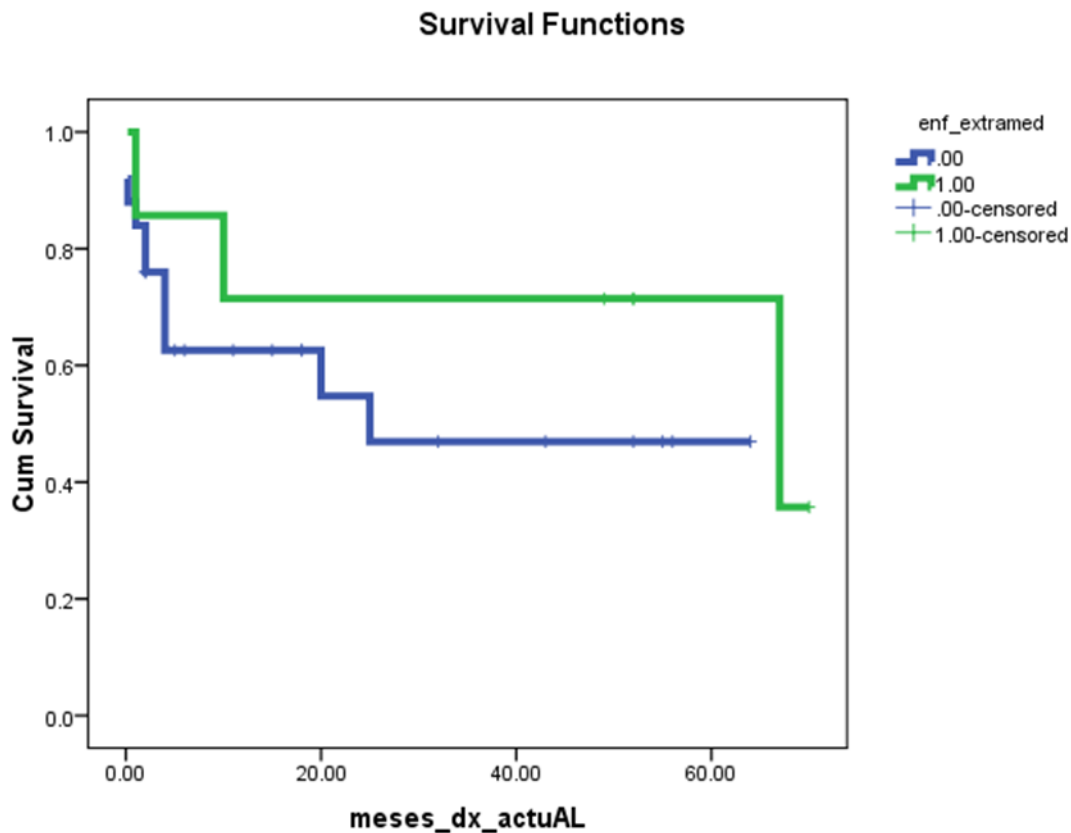
Se redujo la dosis de quimioterapia al 75% como se muestra en la figura 4, en pacientes susceptibles a mayor toxicidad (de acuerdo al estado de gravedad o edad menor de 1 año). Se observa que los pacientes a los que se redujo la quimioterapia al 75% que fueron 19 (27.9%), y tuvieron una SG de 42%; mostrando que el tratamiento ideal con quimioterapia debe ser administrado a las dosis ya establecidas en la medida de lo posible, de acuerdo a las características de cada paciente.

Figura 4. Curva de Kaplan Meier de SG para pacientes a quienes se redujo la quimioterapia al 75%.



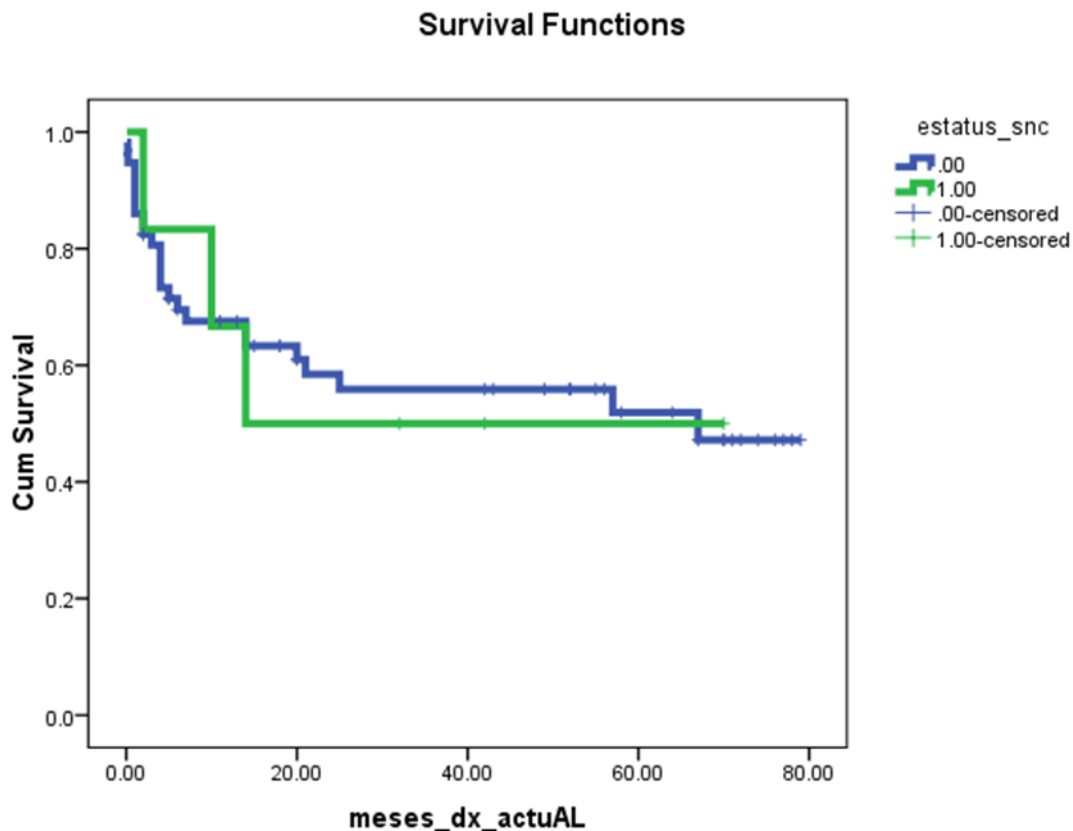
A continuación, se muestra en la figura 5, los pacientes que presentaron enfermedad extramedular al diagnóstico, que fueron 7 (10.2%) pacientes. La supervivencia para estos pacientes fue más alta 62% que la de los pacientes sin enfermedad extramedular; sin embargo al final del seguimiento no tuvo diferencia significativa.

Figura 5. Curva de Kaplan Meier de SG para pacientes con enfermedad extramedular.



En la figura 6, se muestran a los pacientes con infiltración primaria a sistema nervioso central (SNC) que fueron 6 (8.8%) con una supervivencia de 52%. No se aprecia diferencia significativa, y los fallecimientos están relacionados a las recaídas.

Figura 6. Curva de Kaplan Meier de SG para pacientes con infiltración a SNC al diagnóstico.



13. Discusión

Las leucemias agudas son el tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica y la LMA continua siendo un reto terapéutico, ya que presenta altas tasas de mortalidad a pesar de esquemas intensos de quimioterapia; mismos que también provocan morbilidad importante por los efectos secundarios de mielosupresión, infecciones secundarias, entre otras toxicidades.

A pesar de los avances de la ciencia, aproximadamente la mitad de los pacientes fallecen debido a la quimioresistencia o los efectos adversos del tratamiento.

En este estudio se analizaron 68 pacientes con edad promedio de 7 años (rango de 1 mes a 16.7 años), con predominio del sexo masculino; y nivel socioeconómico 1 y 2 que representan los niveles económicos más bajos beneficiados por el programa del seguro popular.

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

Según la clasificación de la FAB, los subtipos que tuvieron mayor predominio fueron M2 y M4 con el mismo número de pacientes 19 (27.9%), seguidos del subtipo M1 con 15 (22%) pacientes. En la literatura internacional se reporta también un mayor número de casos para el subtipo M2 con 30%, seguido de M1 con 20%; y como ya se mencionó en nuestra población predominó también el M4. Se reportaron 6 (8.8%) de los casos con infiltración primaria a sistema nervioso central, y en la literatura se menciona hasta un 20% de infiltración este sitio, sin embargo no representó un impacto importante en la sobrevida de los pacientes a diferencia de aquellos sin esta manifestación.

De la población estudiada, en 19 (27.9%) pacientes se redujo la dosis de quimioterapia al 75%; ya sea por peso menor a 10 kg, niños menores a 1 año o gravedad del paciente al momento del inicio de la quimioterapia. Los resultados mostraron que en este grupo de pacientes, la sobrevida fue menor que en aquellos que recibieron las dosis completas; sin embargo al individualizar los casos, es importante valorar el riesgo-beneficio, ya que la toxicidad del tratamiento puede ser también una causa de mortalidad.

En cuanto a la evaluación de la respuesta al esquema NOPHO AML93, se analizaron los resultados posteriores al primer ciclo de quimioterapia, reportándose remisión en 56 (82.3%) pacientes y no remisión en 12 (17.6%) pacientes. La falla al tratamiento inicial de inducción a la remisión puede ser explicada por ciertos factores de alto riesgo como la edad, el número de leucocitos al diagnóstico, la citogenética, la respuesta al tratamiento, la etiología y las mutaciones del receptor de FLT3, específicamente las mutaciones por duplicación en tándem interna (ITD_FLT3); este último se ha relacionado con altas tasas de recaídas, a pesar de esquemas de tratamiento intensos.

Existen diferentes esquemas de tratamiento que muestran los siguientes porcentajes de remisión al primer ciclo de quimioterapia: MRC 92%, NOPHO 93 con 91%, BFM 82%, CCG 79%; por lo tanto, se considera una respuesta inicial aceptable en esta población de estudio.

Hasta el momento del estudio, se reportaron 14 (20.5%) recaídas a médula ósea; comparado con otros esquemas de tratamiento que hacen referencia hasta de 30

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

a 40% de recaída; murieron 29 (42.6%), y la causa principal de muerte fueron las complicaciones infecciosas debido a la mielosupresión secundaria al tratamiento con quimioterapia.

Se realizó un reporte previo para esta misma población durante 5 años que reportó una SG de 56.5%. En el presente estudio se ampliaron 2 años más de seguimiento (7 en total), sin diferencia significativa en las cifras de supervivencia, con un 57.4%; y comparada con otros grupos internacionales que reportan BFM 87 de 43%, BFM 93 de 50%, MRC de 49%, NOPHO 93 de 69%, CCG de 39% y otras instituciones mexicanas del 18 a 30%; se considera una respuesta aceptable para considerarse como esquema de primera línea de tratamiento.

Se encontró que la supervivencia global más baja fue para el subtipo M5 de la clasificación de la FAB; por lo que es importante una adecuada clasificación inicial de los pacientes por ser un factor pronóstico importante en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, se reporta en la literatura un fallo inter-observador de hasta 30% al momento de revisar la morfología de la médula ósea.

14. Conclusión

Los resultados mencionados en el seguimiento a 7 años muestran que con el esquema NOPHO AML93, se obtienen tasas de supervivencia global aceptables comparadas con otros esquemas internacionales de tratamiento. Al clasificar a los pacientes según la respuesta al primer ciclo de quimioterapia, permite tratar de una manera más individualizada a cada paciente evitando los riesgos de una mayor toxicidad secundaria al tratamiento, o administración de dosis menores que favorezcan las recaídas.

En nuestro hospital se cuenta con el programa de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), que se espera tenga impacto en la sobrevida de los pacientes. Al momento solo se ha realizado esta modalidad de tratamiento en 2 pacientes, los cuales fallecieron por complicaciones infecciosas, uno en recaída y el otro sin actividad de la enfermedad; pero no se consideran un número significativo de pacientes para evaluar el beneficio del TCPH.

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

Existen nuevos avances en tratamiento de esta enfermedad, enfocados en función del riesgo y el desarrollo de fármacos dirigidos a dianas moleculares; motivo por el cual se realizan nuevos protocolos en nuestra institución para mejorar las tasas de supervivencia en estos pacientes.

15. Limitaciones del estudio

Se encontraron 2 expedientes de pacientes que abandonaron tratamiento o decidieron inicio de cuidados paliativos, en los cuales no se especifica la fecha exacta del fallecimiento.

16. Cronograma de actividades

	Mar 2013	Abr-May2013	Jun-Ago 2013	Sep-May2013	Jun 2014
Selección de tema de tesis					
Revisión bibliográfica					
Realización del protocolo					
Revisión de expedientes					
Análisis de los resultados					
Elaboración del reporte final					
Entrega de tesis completa					

17. Referencias bibliográficas

1. Sans-Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons J.L., Hematología Clínica, 5ta. Edición, Edit. Elsevier, 2006; 168-170.
2. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al. Online cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-2008. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/publications/childhood/>
3. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, et al. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973–1998). *Cancer* 2003;97(9):2229–35.
4. Rubnitz JE , Gibson B,, Smith FO Acute Myeloid Leucemia *Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 21–51
5. Golub TR, Arceci RJ: Acute myelogenous leukemia, in Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincot, 2002, pp 545-589
6. Dash A, Gilliland DG. Molecular genetics of acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14(1):49–64.
7. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009. Disponible: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/early/2009/04/08/blood-2009-03-209262.full.pdf>
8. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial: MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* **101**: 130-140, 1998
9. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;15:1535-1548.
10. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative group. *Ann Intern Med* 1985; 103:620-625
11. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, et al. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973–1998). *Cancer* 2003;97(9):2229–35.

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

12. Rubnitz JE , Gibson B,, Smith FO Acute Myeloid Leucemia *Pediatr Clin N Am* 2008;55:21–51
13. Meshinchi S, Arceci RJ. Prognostic factors and risk- based therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *The Oncologist* 2007;12:341–55.
14. Swedlow SH, Campo E, Lee Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Variman JW. (Eds): *WHO Classification of Tumours of Heamatopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC: Lyon 2008
15. Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, Becton D, Dahl G, Civin C, Camitta B, Carroll A, Raimondi SC, Weinstein HJ. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* **19**: 2101-2116, 2005
16. Golub TR, Arceci RJ: Acute myelogenous leukemia, in Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincot, 2002, pp 545-589
17. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009. Disponible: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/early/2009/04/08/blood-2009-03-209262.full.pdf>
18. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Golstone A. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* 1998; 92: 2322-2333
19. Small D, MD, PhD. Targeting FLT3 for treatment of leukemia. *Seminars in hematology*. 2008; 45:17-21
20. Guillard D. & Griffin J. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002; 100: 1532-1542
21. Sackmann-Muriel F, Zubizarreta P, Felice M, et al. Results of treatment with an intensive induction regimen using Idarubicin in combination with Cytarabine and Etoposide in children with acute myeloblastic leukemia. *Leuk Res* 1996;20:973-81.
22. 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-Munster. *J Clin Oncol* 2001;19:2705-13.

Supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con protocolo NOPHO AML93

23. Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. Epidemiología clínica, aspectos fundamentales
2da Edición. Editorial MASSON, Barcelona,2003 ISBN 84-458-1187-X Capítulo 6,
págs.115-140