



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGIAS DE LOS
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
TRATADOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA ENTRE 2008 Y 2015.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIATRICA**

PRESENTA:

DR. GILBERTO MOLINA TERRAZAS

TUTORES:

DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA

DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO



CIUDAD DE MÉXICO

MARZO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



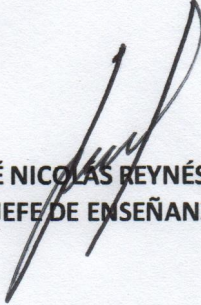
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

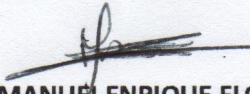
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

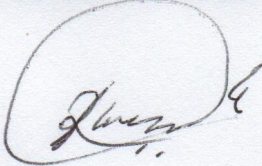
**DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGIAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA TRATADOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA ENTRE 2008 Y 2015.**



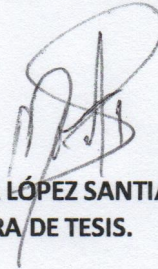
**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR.
JEFE DE ENSEÑANZA.**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.**



**DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA.
TUTOR DE TESIS.**



**DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO.
TUTORA DE TESIS.**

CONTENIDO

1. RESUMEN.....	3
2. MARCO TEÓRICO	5
INTRODUCCIÓN	5
Epidemiología.....	5
Citogenética.....	6
Clasificación.....	9
Tratamiento.....	13
Pronóstico.....	14
Recaída.....	16
Secuelas del tratamiento.....	17
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
4. JUSTIFICACIÓN.....	18
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
6. OBJETIVOS.....	19
Objetivo general.....	19
Objetivos específicos.....	19
7. MÉTODOS.....	20
Diseño.....	20
Población.....	20
Criterios de selección.....	20
Definición de variables.....	21
Metodología.....	22
Análisis estadístico.....	22
8. RESULTADOS.....	23
9. DISCUSIÓN.....	54
10. CONCLUSIONES.....	58
11. BIBLIOGRAFÍA	59

1. RESUMEN.

INTRODUCCIÓN: La leucemia mieloide aguda (LMA) es la segunda causa más frecuente de leucemia en la población pediátrica. Este estudio pretende describir las características epidemiológicas de los pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda en el Instituto Nacional de Pediatría diagnosticados durante 2015-2018.

OBJETIVOS: General: Describir las características epidemiológicas de los pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2015. Específicos: Reportar el número y la proporción de pacientes con LMA. Identificar de edad y sexo. Describir factores de mal pronóstico asociados al diagnóstico. Documentar los genes de fusión más frecuentemente encontrados en las RT-PCR. Documentar evolución de los pacientes, incluyendo falla a la inducción a la remisión, momento de recaída y fallecimientos. Documentar y cuantificar el número de pacientes que alcanzan la remisión completa continua y el cese electivo de la quimioterapia. Documentar y cuantificar el número de pacientes con recaída y a qué sitio. Reportar la sobrevida global y la sobrevida libre de evento a 3 años.

DISEÑO DE ESTUDIO: observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Análisis con estadística descriptiva de variables clínicas. La asociación entre variables se determinó con Test Exacto Fisher Y Chi Cuadrado. Nivel de significancia (alfa) 5% =0.05

RESULTADOS: Se incluyeron 44 pacientes con una relación hombre:mujer de 1.44:1, con mediana de edad 10 años. Los tipos más frecuentes fueron LMA-M3 (34.1%), LMA-M4 (25%), y LMA-M7 (22.7%). Las alteraciones genéticas más frecuentes fueron t(15;17) e de inv16. La falla a la inducción se presentó 15.9% de los pacientes, y en todos los casos se asoció a defunción del paciente. 62.5% de los pacientes presentaron recaída muy temprana, 11.3% temprana y 9% tardía. 61.3% de los pacientes tuvieron cese electivo de quimioterapia y 9.1% completaron un segundo cese electivo de quimioterapia. El 38.6% presentó recaída, el principal sitio fue a médula ósea de forma exclusiva, seguido de recaída a médula ósea + sistema nervioso central. La sobrevida libre de evento a los 3 años posteriores al

diagnóstico fue de 47.8%, mientras que la sobrevida global a 3 años fue de 54.5%, mientras que la sobrevida global al momento de último seguimiento fue de 45.4%

CONCLUSIONES: Las variables asociadas a mal pronóstico fueron la falla a la inducción, la presencia de recaída, la recaída muy temprana. La sobrevida libre de evento a los 3 años posteriores al diagnóstico fue de 47.8%, mientras que la sobrevida global a 3 años fue de 54.5%, mientras que la sobrevida global al momento de último seguimiento fue de 45.4%. Es necesario ampliar la búsqueda de factores potencialmente modificables que se puedan estar asociando a la falla a la inducción y a la presencia de recaída, para de esta forma buscar estrategias que permitan reducir la mortalidad en este grupo de pacientes.

2. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Aguda Mieloide (LMA) se caracteriza por la sobreproducción de células mieloides inmaduras en la médula ósea, lo cual lleva a falla en la médula ósea e infiltración de órganos como hígado y bazo (1). Está compuesta por un grupo heterogéneo de enfermedades que pueden ser clasificadas por su morfología, linaje y citogenética, esta heterogeneidad es el reflejo de la diversidad de precursores mieloides susceptibles a transformación maligna (2).

Muchas asociaciones se han descrito entre la expresión de antígenos en el inmunofenotipo en los blastos mieloides y el pronóstico. Los marcadores con una asociación al pronóstico que se han demostrado en más de un estudio han sido CD13, CD14, y CD15. La asociación de la expresión de CD11b con mal pronóstico, al igual que la expresión CD7. Los pacientes con LMA cuyos blastos presentan toda la gama de antígenos mieloides (CD13, CD33, CD117, CD65 y mieloperoxidasa) se encontró que tenían una mayor tasa de remisión completa ($p < 0,0001$), una mayor supervivencia libre mejor la enfermedad ($p = 0,02$) y supervivencia global ($p = 0,008$) (3).

Epidemiología.

La leucemia es el tipo de cáncer más común con una incidencia global de 4.3 por 100 000 personas en los EE.UU. En el 2006 la American Cancer Society estimaba que 31 500 personas en los EE.UU. serían diagnosticadas con alguna forma de leucemia anualmente. Aproximadamente 21.500 pacientes morirán a causa de esta enfermedad. A pesar de que la incidencia de leucemias agudas representa menos del 3% de todos los cánceres, estas enfermedades constituyen la principal causa de muerte por cáncer en niños y personas menores de 39 años de edad. Respecto a la población pediátrica, la incidencia de LMA representa aproximadamente 3.4 por cada 100 000 personas, en niños menores de 15 años.

La LMA comprende del 15 al 20% de los casos de leucemia en pacientes menores de 15 años, el pico de incidencia ocurre en el primer año y posteriormente disminuye hasta volverse constante a la edad de 4 años. La incidencia de LMA varía con el género y la edad, en niños de edades entre 1 y 4 años la incidencia es de 0.8 por cada 100 000 personas para niños y niñas. En niños de raza blanca la incidencia en los primeros años de vida es 3 veces mayor que en niños de raza negra. La LMA es una enfermedad fatal, con una media de supervivencia con solo terapia de soporte de 11 a 20 semanas, falleciendo principalmente a causa de complicaciones asociadas a falla medular con infección y hemorragia (4). En un estudio del National Cancer Institute del 2003, se reporta que la supervivencia libre de enfermedad en los menores de 55 años, fue de 23%, los rangos de supervivencia ha aumentado en las últimas décadas en los menores de 55 años (de 9% en 1980 a 35% en 1990), la mayoría de los estudios clínicos reportan resultados muy variables respecto a la supervivencia libre de enfermedad (4, 5).

El desarrollo de LMA se ha asociado con varios factores de riesgo como edad, antecedente de enfermedades hematológicas, desordenes genéticos, la exposición a virus, radiación, químicos y algunas exposiciones ocupacionales. (1,4,5).

Citogenética.

Las anomalías más frecuentes incluyen la pérdida o delección de los cromosomas 5, 7, y 9, translocaciones como $t(8;21)(q22;q22)$; $t(15;17)(q22;q11)$, trisomía 8 y 21, y anomalías de cromosomas 16, 9 y 11. Algunos estudios refieren la citogenética como el factor predictor más importante a corto y largo plazo (4,7). En un estudio realizado en adultos por Klaus y colaboradores para determinar el espectro y la relevancia en el pronóstico de diferentes genes se determinó un amplio panel de genes conductores conocidos en pacientes en un amplio rango de edad y que abarcan todos los subgrupos citogenéticos, excepto la leucemia promielocítica aguda, esos resultados proporcionan una fuerte evidencia de que las mutaciones genéticas de *TP53* y, en pacientes más jóvenes, *DNMT3A* y

RUNX1, se encuentran entre los factores de riesgo molecular más relevantes en el adulto con LMA con tratamiento intensivo. Observaron la importancia de mutaciones en *NPM1*, *FLT3-ITD* y *CEBPA* ya reconocidas en guías internacionales. A pesar de la información pronóstica proporcionada por los marcadores moleculares, la citogenética sigue siendo un importante factor de riesgo en los análisis multivariados y las mutaciones genéticas a menudo se vincularon a subgrupos citogenéticos específicos. Los análisis de subgrupos en pacientes estratificados según grupo etario y citogenética ilustran que las mutaciones *DNMT3A* y *RUNX1* pueden mejorar la estratificación del riesgo, en particular para los pacientes más jóvenes con cariotipos de riesgo intermedio. Dentro del grupo de riesgo citogenético adverso, las mutaciones de *TP53* definen un subconjunto de pacientes con resultados particularmente desfavorables. Recientemente, dos estudios sugirieron que un mayor número de mutaciones del gen conductor puede ser un factor pronóstico adverso en síndromes mielodisplásicos y LMA. Las anomalías genéticas moleculares complejas, definidas como mutaciones en un panel de 28 genes, se asociaron con una supervivencia global más corta en una cohorte de LMA de novo de origen japonés. Por lo tanto, el impacto pronóstico de las mutaciones específicas de los genes conductores aparentemente supera el impacto del número total de mutaciones. La integración de la información pronóstica proporcionada por mutaciones genéticas, citogenética y otros marcadores en los algoritmos de estratificación de riesgo clínicamente aplicables es una tarea importante pero difícil. Varios grupos han propuesto nuevos esquemas de estratificación del riesgo para la LMA basados en mutaciones génicas solas o en combinación con otros factores de riesgo (8,9). EL cariotipo convencional ha puesto de manifiesto la frecuente aparición de grandes ganancias cromosómicas o pérdidas, *5q* más comúnmente deleción, *monosomía 7*, y trisomías de los cromosomas *8*, *11*, y *13* en pacientes con LMA. La secuenciación completa de los genomas de LMA, indica que las alteraciones genéticas en LMA son menores que los de otros tumores malignos. Sin embargo, existe una gran variabilidad en el número de alteraciones de copias en el DNA. Kühn et al identificó una media de 2.38 alteraciones somáticas de copias en el DNA por paciente, otros autores

informan 1.28 (9). En el estudio realizado por Marijana los pacientes fueron estratificados en grupos de riesgo citogenéticos según la clasificación de riesgo del Childrens Oncology Group utilizado en el ensayo AAML0531. Los pacientes con t (8; 21), inv (16) / (16; 16), y *NPM1* mutado y / o *CEBP α* , fueron clasificados como de riesgo favorable. Los pacientes con alta relación alélica *FLT3 -ITD*, *monosomía 7*, *monosomía 5*, o *del (5q)* fueron clasificados como riesgo pobre. Este estudio demuestra una asociación entre las alteraciones somáticas del DNA y LMA de riesgo estándar (10).

En los pacientes menores de 2 años se documentaron menos mutaciones al momento del diagnóstico (media de 3.5 mutaciones por paciente) en comparación a pacientes de mayor edad (2-17 años) quienes presentaron una media de 8 mutaciones ($p= 0.006$) (11).

La LMA esta relacionada con una serie de síndromes hereditarios, adquiridos o familiares resultando en desequilibrio o inestabilidad cromosómicas, defectos en la reparación del ADN, activación alterada de receptor de citocinas o de las señales de transducción y síntesis alterada de proteínas (12,13). Estos incluyen:

- Síndrome de Down
- Monosomía familiar del cromosoma
- Síndromes de inestabilidad cromosómica: anemia de Fanconi, disqueratosis congénita y el síndrome de Bloom.
- Síndromes de crecimiento y defectos de la vía de señalización de supervivencia celular: neurofibromatosis tipo 1 (particularmente desarrollo de Leucemia Mielomonocítica Juvenil (LMMJ), el síndrome de Noonan (particularmente desarrollo de LMMJ), neutropenia congénita severa (síndrome de Kostmann), síndrome de Shwachman-Diamond, anemia de Diamond-Blackfan, trombocitopenia amegacariocítica congénita, síndrome germinal de CBL (particularmente en LMMJ), síndrome de Li-Fraumeni (mutaciones TP53).

- Síndromes adquiridos destacan la anemia aplásica severa, hemoglobinuria paroxística nocturna, trombocitopenia amegacariocítica, monosomía adquirida del cromosoma 7.
- Síndromes familiares asociados a síndrome mielodisplásico (SMD) y LMA: trastorno plaquetario familiar con propensión a desarrollar LMA (asociada con mutaciones RUNX1 en la línea germinal), síndromes familiares de MDS y AML con mutaciones en la línea germinal GATA, síndromes familiares de MDS y AML con mutaciones de línea germinal CEBPA. (14)
- Trastornos de la biología de los telómeros que resultan de una mutación en TERC o TERT (disqueratosis oculta congénita) (15).

Clasificación.

Existen diversos sistemas de clasificación de LMA. Inicialmente se clasificó de forma morfológica por el grupo cooperativo de la FAB (French-American-British: franco-anglo-estadounidense), esta clasificación se basa principalmente en la morfología y marcadores de linaje por inmunohistoquímica. Actualmente esta clasificación ha sido incorporada por la clasificación de la OMS (Organización mundial de la salud).

Los principales subtipos de LMA incluyen los siguientes:

M0: leucemia mieloblástica aguda sin diferenciación. La LMA M0, también conocida como LMA mínimamente diferenciada, no expresa mieloperoxidasa (MPO) a nivel de microscopía óptica, pero puede mostrar gránulos característicos mediante microscopía electrónica. La LMA M0 se puede definir mediante la expresión de marcadores conocidos como clústeres de diferenciación[on (CD) como CD13, CD33 y CD117 (c-KIT) en ausencia de diferenciación linfoide.

M1: leucemia mieloblástica aguda con mínima diferenciación pero con la expresión de MPO que se detecta mediante inmunohistoquímica o citometría de flujo.

M2: Leucemia mieloblástica aguda con diferenciación.

M3: Leucemia promielocítica aguda (LPA) tipo hipergranular.

M3v: LPA, variante microgranular. El citoplasma de los promielocitos muestra una granularidad fina y los núcleos a menudo se pliegan. M3v tiene las mismas implicaciones clínicas, citogenéticas y terapéuticas que M3.

M4: leucemia mielomonocítica aguda (LMMA).

M4Eo: LMMA con eosinofilia (eosinófilos anormales con gránulos basófilos displásicos).

M5: Leucemia monocítica aguda (LMAo).

M5a: LMAo sin diferenciación (monoblástico).

M5b: LMAo con diferenciación.

M6: Leucemia eritroide aguda (LEA).

M6a: Eritroleucemia.

M6b: leucemia eritroide pura (componente mieloblástico no aparente).

M6c: Presencia de mieloblastos y proeritroblastos.

M7: leucemia megacariocítica aguda.

Otros subtipos extremadamente raros de LMA incluyen la leucemia eosinofílica aguda y la leucemia basófila aguda (16)(17)(18). Un importante cambio por parte de la OMS de los criterios FAB fue la disminución del umbral para el diagnóstico de LMA de 30% al 20% de blastos en la sangre periférica y/o el aspirado de médula ósea. Las excepciones incluyen LMA con t (8; 21), inv (16) o t (15; 17), en que el diagnóstico de LMA se realiza independientemente del porcentaje de blastos de médula ósea. Bajando el umbral de blastos al 20% eliminó la categoría SMD de anemia refractaria con exceso blastos en transformación (19). La citogenética confiere la información pronóstica más importante en LMA (20,21,22) junto con la edad del paciente, estado funcional, recuento de leucocitos al diagnóstico, mutación FLT-3, MLL duplicación, así como si un paciente tiene LMA de novo o secundaria.

Por lo tanto, se deben realizar cariotipos detallados en todos los pacientes con LMA en el momento del diagnóstico (20,23).

La clasificación de LMA por la OMS, se determina de la siguiente manera, incluyendo nuevas alteraciones citogenéticas (24):

- LMA con anomalías genéticas recurrentes:
 - LMA con t (8; 21) (q22; q22), RUNX1-RUNX1T1.
 - LMA con inv (16) (p13.1; q22) o t (16; 16) (p13.1; q22), CBFB-MYH11.
 - LPA con PML-RARA.
 - LMA con t (9; 11) (p21.3; q23.3), MLLT3-KMT2A.
 - LMA con t (6; 9) (p23; q34.1), DEK-NUP214.
 - LMA con inv (3) (q21.3; q26.2) o t (3; 3) (q21.3; q26.2), GATA2, MECOM.
 - LMA (megacarioblástico) con t (1; 22) (p13.3; q13.3), RBM15-MKL1.
 - LMA con BCR-ABL1 (entidad provisional).
 - LMA con NPM1 mutado.
 - LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA.
 - LMA con RUNX1 mutado (entidad provisional).
- LMA con características relacionadas con la mielodisplasia.
- Neoplasias mieloides relacionadas con la terapia.
- LMA, no especificadas de otra forma:
 - LMA con mínima diferenciación.
 - LMA sin maduración.
 - LMA con maduración.
 - Leucemia mielomonocítica aguda.
 - Leucemia monoblástica / monocítica aguda.
 - Leucemia eritroide pura.
 - Leucemia megacarioblástica aguda.
 - Leucemia basofílica aguda.
 - Panmielosis aguda con mielofibrosis.

- Sarcoma mielóide
- Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down:
 - Mielopoyesis anormal transitoria
 - Leucemia mielóide asociada con el síndrome de Down (24).

Para completar el diagnóstico la evaluación por medio de inmunofenotipo que con CD específicos ayudan al diagnóstico diferencial entre leucemia linfoblástica aguda y leucemia mielóide aguda, estos incluyen CD33, CD13, CD14, CDw41 (o antiglicoproteína plaquetaria IIb / IIIa), CD15, CD11B, CD36 y antiglicoforina A. Algunos antígenos linfocíticos B como CD10, CD19, CD20, CD22 y CD24 pueden estar presente en 10% a 20% de los casos de LMA, pero la inmunoglobulina de superficie monoclonal y las cadenas pesadas de inmunoglobulina citoplásmica generalmente están ausentes; de manera similar, los antígenos linfocíticos T asociados con el linaje CD2, CD3, CD5 y CD7 están presentes en 20% a 40% de los casos de LMA (25). En algunos casos específicos como en la LPA el HLA-DR se expresa rara vez, contrario al resto de LMA que se expresa de 75 a 80% además de presentar una marcada expresión de CD33 y CD 117 (26). Así mismo la expresión de algunos otros antígenos como la de glicoproteína Ib, glicoproteína IIb / IIIa o el antígeno del factor VIII es útil para hacer el diagnóstico de M7 (leucemia megacariocítica) y la expresión de glicoforina es útil para hacer el diagnóstico de M6 (leucemia eritroide) (27).

Como se mencionó previamente, las anomalías cromosómicas y moleculares son importantes marcadores de diagnóstico y pronóstico por lo cual a los pacientes con LMA se les realizan estudios citogenéticos convencionales o moleculares ya que algunas anomalías pueden ayudar en la estratificación del riesgo y la asignación del tratamiento (28), como por ejemplo, las mutaciones de NPM y CEBPA se asocian con un resultado favorable, mientras que ciertas mutaciones de FLT3 auguran un alto riesgo de recaída, se ha identificado que hasta el 75% de los pacientes pediátricos expresan en los blastos alguna anomalía (29-31).

Para decidir el mejor tratamiento es necesario estadificar la LMA de acuerdo al riesgo. Para esto la LMA infantil se diagnostica con una médula ósea con 20% o

más blastos. Los blastos deben tener las características morfológicas e histoquímicas de los grupos de la FAB. Se puede hacer diagnóstico también mediante biopsia de un cloroma. Para fines de tratamiento, los pacientes con anomalías citogenéticas clonales típicamente asociadas con la LMA, como t(8; 21) (RUNX1-RUNX1T1), inv(16)(CBFB-MYH11), t(9; 11)(MLLT3-KMT2A) o t(15; 17) (PML-RARA) y que tienen menos de 20% de blastos en médula ósea se consideran con diagnóstico de LMA(32). Para esto la definición tradicional de remisión completa incluye una cuenta en sangre periférica de neutrofilos $>1,000/\mu\text{L}$ y plaquetas $>100,000/\mu\text{L}$, médula ósea con celularidad normal y menos de 5% de blastos sin signos clínicos o síntomas de enfermedad, incluyendo SNC y otros sitios extramedulares. Lograr una médula ósea hipoplásica (con morfología) suele ser el primer paso para obtener la remisión en la LMA, con la excepción del subtipo M3; una fase de médula hipoplásica a menudo no es necesaria antes de alcanzar la remisión en la LPA. Además, la recuperación temprana de la médula ósea en cualquiera de los subtipos de LMA puede ser difícil de distinguir de la leucemia persistente, aunque con el uso de citometría de flujo y las pruebas citogenéticas/moleculares han hecho que esto sea menos problemático. La correlación con los recuentos de células sanguíneas y el estado clínico es imprescindible para emitir un juicio final sobre los resultados de los hallazgos en la médula ósea (33,34).

Tratamiento.

Hablando de tratamiento, la principal estrategia es la administración de quimioterapia, encaminada a eliminar la enfermedad sistémica y en médula ósea. La mayoría de los protocolos pediátricos usan quimioterapia intratecal, aunque esto no ha demostrado mejora en la supervivencia. El tratamiento regularmente se divide en 2 fases: inducción a la remisión y consolidación/intensificación. La terapia post remisión incluye un número variable de ciclos de quimioterapia y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos. En los protocolos de estudio actuales del Children's Oncology Group (COG) y el Medical Research Council (MRC) se usan regímenes

de quimioterapia similares que consisten en 2 ciclos de quimioterapia para inducción seguidos de 2 a 3 ciclos de quimioterapia de consolidación (35,36). La terapia de mantenimiento se usa principalmente en LMA M3, ya que el ácido transretinoico (ATRA) en combinación con quimioterapia ha demostrado mejoría en la sobrevida global y sobrevida libre de evento (37). Actualmente las principales complicaciones del tratamiento deben ser vigiladas en hospitales por médicos especialistas y acceso a áreas de cuidado intensivo, en los últimos reportes del COG la incidencia de falla a la remisión se encuentra entre el 11% y el 13% debido a persistencia de la enfermedad y solo entre el 2% y el 3% por toxicidad relacionada a quimioterapia durante los dos ciclos de inducción (38,39).

Pronóstico.

El pronóstico de los pacientes se encuentra basado en factores de riesgo los cuales se distribuyen en aquellos atribuibles al paciente, los que se atribuyen a la enfermedad y los que dependen de la respuesta al tratamiento.

Entre los factores de riesgo asociados al paciente se encuentra la edad, demostrando que a mayor edad del paciente presenta peor pronóstico, este resultado adverso en adolescentes comparado con pacientes más jóvenes se ha asociado principalmente a mortalidad relacionada a toxicidad. Los niños de raza caucásica presentan una sobrevida global mayor que pacientes hispanos o afroamericanos. Para los pacientes con síndrome de Down que desarrollan LMA tienen generalmente una sobrevida favorable, más de 80% en pacientes menores de 4 años al diagnóstico. La obesidad se ha asociado con una sobrevida inferior principalmente asociado a infecciones fatales en las etapas tempranas de tratamiento (40,41, 42, 43, 44, 45, 46).

Entre los factores asociados a la enfermedad se encuentran: la leucocitocis, clasificación FAB, infiltración a SNC, alteraciones genéticas y moleculares. La

leucocitosis se encuentra relacionada inversamente a la supervivencia (47). En pacientes con LMA M3 la cuenta de leucocitos mayor a 10,000 células/ μ L al diagnóstico se utiliza para identificar a los pacientes en riesgo alto, estos pacientes tienen riesgo más alto de recaída y muerte temprana (48). De acuerdo a su clasificación FAB existen resultados variables, en el caso de LMA M3 se han obtenido resultados favorables con el uso de quimioterapia en combinación con ATRA (48,49). La LMA M0 se ha asociado a mal pronóstico (50). En LMA M7 algunos estudios han determinado un pronóstico intermedio en pacientes sin síndrome de Down, sin embargo otros estudios han encontrado que ciertas alteraciones genéticas específicas en pacientes con LMA M7 (CBFA2T3-GLIS2 [inv(16)(p13q24)], NUP98-KDM5A4 [JARIDIA], t(11;12)(p15;p13), re-arreglos KMT2A [MLL], monosomía 7) presentan un peor pronóstico que los pacientes que no las presentan, contrario de aquellos pacientes con mutaciones GATA1 que tienen un buen pronóstico (51,52,53). En el caso de la infiltración a SNC estudios han demostrado de forma variable que los pacientes con SNC2 / SNC3 son más jóvenes, con mayor frecuencia presentaban hiperleucocitosis y tenían una mayor incidencia de t (9; 11), t (8; 21) o inv (16), se ha encontrado que sobretodo el SNC 3 se encuentra involucrado con resultados más pobres respecto a remisión completa, supervivencia libre de evento, supervivencia libre de enfermedad y aumento de riesgo de recaída involucrando a SNC o recaída aislada a SNC (54,55). Las alteraciones citogenéticas y moleculares como se ha mencionado previamente se pueden encontrar como:

-Favorable: inv (16) / t (16; 16) y t (8; 21), t (15; 17), mutaciones bialélicas de CEBPA y mutaciones de NPM1.

-Desfavorable: monosomía 7, monosomía 5 / del (5q), anormalidades 3q y FLT3-ITD con una proporción alélica alta (56,57).

Los factores asociados a la respuesta se refiere a la EMR/respuesta temprana a la terapia: se ha asociado la respuesta temprana como un factor predictivo, generalmente evaluada después del primer curso de quimioterapia por método morfológico, análisis citogenético, FISH o EMR (citometría de flujo o RT-PCR).

Múltiples grupos han mostrado que la EMR es un factor pronóstico independiente (58,59, 60).

Recaída.

En todos los pacientes existe el riesgo de recaída o la posibilidad de falla al tratamiento. El pronóstico para un niño con AML recurrente o refractaria es generalmente pobre.

Aproximadamente del 50% al 60% de las recaídas se producen dentro del primer año después del diagnóstico, y la mayoría de las recaídas se producen a los 4 años del diagnóstico. La gran mayoría de las recaídas ocurren en la médula ósea, y la recaída del SNC es muy poco frecuente (61). Los factores que afectan el poder alcanzar una segunda remisión incluyen la duración de la primera remisión y las alteraciones moleculares. Los pacientes con una primera remisión menor a un año tienen índices más bajos de segunda remisión (50%–60%) que aquellos que tuvieron una remisión mayor a un año (70%–90%). La sobrevida para niños con primeras remisiones más cortas también es más baja (aproximadamente 10%) que aquellos cuya primera remisión excede un año (aproximadamente 40%). La duración de la remisión se ha identificado como un fuerte factor pronóstico con un sobrevida global al 5 años de 54% para pacientes con más de 12 meses de duración de la primera remisión y 19% para pacientes con periodos más cortos de la remisión (62,63,64). Respecto a las alteraciones moleculares se observa que la presencia de mutaciones WT1 o FLT3-ITD en la primera recaída se asocian, como factores de riesgo independientes, con peor sobrevida global en pacientes que lograron una segunda remisión (65).

Algunos de los factores pronósticos más significativos asociados con un resultado favorable después de una recaída incluyeron lograr una segunda remisión completa, una recaída mayor a 12 meses desde el diagnóstico inicial, ningún

trasplante alogénico de médula ósea en la primera remisión y una citogenética favorable (t (8; 21), t (15; 17), e inv (16)) (67).

Las opciones de tratamiento para los pacientes con recaída incluyen quimioterapia y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Los esquemas de quimioterapia regularmente usados para tratar la recaída incluyen altas dosis de citarabina en combinación con algunos otro agente como mitoxantrona, fludarabina e idarrubicina, L- asparaginasa, etopósido, daunorrubicina liposomal y en algunos caso clofarabina (67,68,69,70, 71). El tratamiento posterior a lograr una segunda remisión depende de la individualización del paciente, pero se recomienda convencionalmente la quimioterapia de consolidación seguida de HSCT (72). En el caso de los pacientes con falla de inducción generalmente se opta por trasplante de progenitores hematopoyéticos una vez que logran la remisión, los estudios sugieren una sobrevida libre de eventos mejor que en pacientes tratados solo con quimioterapia (31,2% frente a 5%, $p < 0,0001$). El logro de la remisión completa morfológica para estos pacientes es un factor pronóstico significativo para la sobrevida libre de enfermedad después del trasplante (46% frente a 0%; $P = .02$), y el fracaso se debe principalmente a la recaída (riesgo de recaída, 53.9% frente a 88.9%; $P = .02$) (73). En un ensayo clínico en fase II de gemtuzumab ozogamicin solo para niños con LMA en recaída/refractaria que fracasó en los intentos de reinducción previos, 11 de 30 pacientes lograron una remisión completa o remisión parcial, con un 27% versus 0% ($P = .001$) con sobrevida global de 3 años para respondedores versus no respondedores (74).

Secuelas del tratamiento.

En St. Jude Children's Research Hospital se evaluaron la incidencia y los factores de riesgo para desarrollar secuelas tardías en pacientes que sobrevivieron por más de 10 años después del diagnóstico de LMA, las anomalías del crecimiento fue la secuela más común, anomalías endocrinológicas, cataratas,

anormalidades cardiacas, dificultades académicas y neoplasias secundarias en 14% a 51% de los casos (5).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer en la infancia es la segunda causa de muerte a nivel nacional, el diagnóstico y tratamiento oportuno repercuten en el pronóstico y sobrevida. El pronóstico de las mismas depende del estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, del apego al tratamiento, complicaciones de tratamiento, factores socio-económicos. Actualmente la Leucemia Aguda Mieloide representa el segundo tipo de leucemia más frecuente en la edad pediátrica, siendo esta una de las principales causas de hospitalización prolongada, así como reingresos en centros pediátricos a nivel nacional e internacional. Al momento, en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría no existe la actualización de las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de LMA en los últimos años.

4. JUSTIFICACIÓN

Es de suma importancia conocer las características epidemiológicas de la población con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda tratada en el Instituto Nacional de Pediatría, clasificar las enfermedades al momento del diagnóstico y detectar la presencia de factores que influyan en el pronóstico de esta enfermedad. Las características epidemiológicas de los pacientes tratados en el servicio de hematología en el Instituto Nacional de Pediatría podrían ser usadas como referencia a nivel nacional, por lo que es de suma importancia realizar un estudio descriptivo de las mismas.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características epidemiológicas y los desenlaces clínicos de los pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide aguda tratados en servicio de hematología en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2015?

6. OBJETIVOS

Objetivo general.

Describir las características epidemiológicas de los pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2015.

Objetivos específicos.

- Reportar el número y la proporción de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2015.

- Identificar de edad y sexo de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2015.

- Describir en los pacientes con LMA factores de mal pronóstico asociados al diagnóstico (infiltración a sistema nervioso central, masa mediastinal, carga tumoral > 50.000, edad > 10 años o < 1 año) tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2015.

- Documentar los genes de fusión más frecuentemente encontrados en las RT-PCR realizadas a los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2015.

- Documentar evolución de los pacientes con LMA incluyendo falla a la inducción a la remisión, recaídas muy tempranas, tempranas, tardías y fallecimientos tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2015.

- Documentar y cuantificar el número de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda que alcanzan la remisión completa continua y el cese electivo de la

quimioterapia, tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2015.

- Documentar y cuantificar el número de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda y recaída a MO, SNC, testículo y mixtas tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2015.

- Reportar la sobrevida global y la sobrevida libre de evento a 3 años de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda tratado en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2015.

7. MÉTODOS

Diseño

El siguiente será un estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo.

Población

Todos los pacientes pediátricos entre 0 y 18 años diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2015

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Pacientes pediátricos entre 0 y 18 años diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2015.

Criterios de Exclusión

- Pacientes pediátricos entre 0 y 18 años con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda que hayan recibido quimioterapia o tratamiento previo fuera del Instituto Nacional de Pediatría.

- Pacientes pediátricos entre 0 y 18 años con diagnóstico de Leucemia Mieloide Bifenotípica.

Criterios de eliminación

- Pacientes con datos incompletos o insuficientes en expediente clínico.

Definición de variables

Cuadro 1

Nombre	Definición	Categoría	Unidad de Medición
Leucemia Mieloide Aguda	Mieloblastos mayor al 30% en Médula Ósea. Linaje definido por inmunofenotipo.	Cualitativa nominal	1. LMA-M0 2. LMA-M1 3. LMA-M2 4. LMA-M3 5. LMA-M4 6. LMA-M5 7. LMA-M6 8. LMA-M7
Edad	Edad cumplida en años al momento del diagnóstico	Cualitativa ordinal	1. < 1 año 2. 1-9 años 3. ≥ 10 años
Sexo	Sexo biológico de cada paciente	Cualitativa dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Infiltración a Sistema Nervioso central	Blastos presentes en líquido cefalorraquídeo al diagnóstico	Cualitativa dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
Carga Tumoral	Número de leucocitos en hemograma al diagnóstico de LMA	Cualitativa, ordinal	1. < 10.000 2. 10.000-49.999 3. 50.000-99.999 4. ≥ 100.000
Translocación o inversión	Intercambio de segmento del genoma entre 2 cromosomas	Cualitativa nominal	1. t(8;21) 2. inv16 3. t(9;11) 4. t(15;17) 5. t(6;9) 6. inv3 7. t(1;22) 8. Negativo 9. No procesada 10. Otras
Falla a la Inducción	Médula Ósea con más de 5% de blastos al final de la inducción	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Recaída muy temprana	Antes de los 18 meses de la remisión completa continua	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Recaída temprana	Antes de los 36 meses de la remisión completa continua	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Recaída tardía	Después de los 36 meses de la remisión completa continua	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Recaída a Medula Ósea	Más de 30% de blastos después de haber	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No

	logrado una remisión hematológica		
Recaída a SNC	Blastos en líquido cefalorraquídeo después de tener uno previo negativo	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Recaída Testicular	Infiltración testicular por linfoblastos sospechado por ecografía testicular o confirmado por biopsia testicular	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Recaída Mixta	Recaída a M. Ósea y SNC y/o testículo simultáneamente	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Remisión completa continua	Médula Ósea con < 5% de blastos	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Cese electivo de la Quimioterapia	Cese de la quimioterapia después de 30 meses de remisión completa continua	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Muerte en Inducción a la remisión	Muerte durante la Inducción a la remisión	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Muerte en remisión completa continua	Muerte durante los primeros 30 meses de remisión completa continua	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Sobrevida global a 3 años	Proporción de pacientes vivos a los 3 años del diagnóstico de LMA	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Sobrevida libre de evento a 3 años	Proporción de pacientes vivos sin evidencia de LMA, segunda neoplasia o comorbilidad asociada al tratamiento a los 3 años del diagnóstico	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No

Metodología

Se realizará una base de datos en Excel 2010 con los expedientes de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2015, con esta información se procederá a hacer un análisis estadístico específico de cada variable descrita en el cuadro anterior utilizando el software SPSS versión 19. Dicho análisis se presentará en la forma de tablas y gráficas.

Análisis estadístico

Para las variables continuas se expresará su medida de resumen con la respectiva medida de dispersión. Para variables que tengan una distribución normal

se utilizará la media con su desviación estándar, en caso contrario se utilizaran medianas. Las variables nominales se expresarán en forma de proporciones.

8. RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 44 pacientes.

El análisis se realizó mediante estadística descriptiva de variables clínicas. Para variables cuantitativas se estableció normalidad mediante prueba de Kolmogorov Smirnov. La asociación entre variables cualitativas se determinó con Test Exacto Fisher Y Chi Cuadrado. Nivel de significancia (alfa) 5% =0.05.

Tabla 1

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	26	59.1
Femenino	18	40.9
Total	44	100.0

Gráfica 1

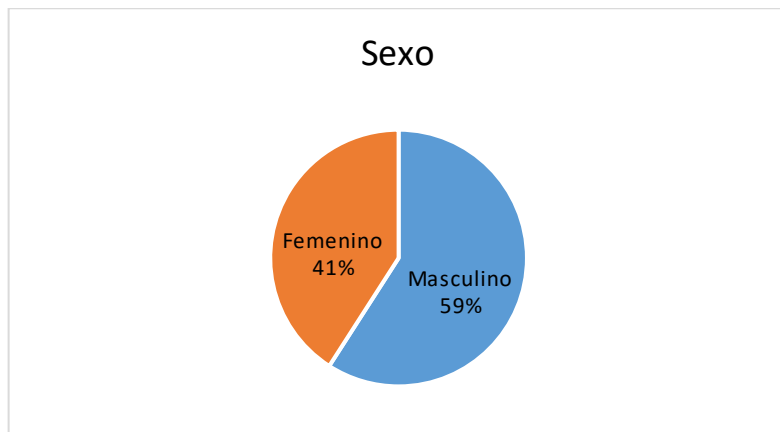


Tabla 2

Edad en años	Frecuencia	Porcentaje
< 1	1	2.3

1	3	6.8
2	4	9.1
3	2	4.5
4	2	4.5
6	4	9.1
7	1	2.3
8	2	4.5
9	2	4.5
10	2	4.5
11	5	11.4
12	3	6.8
13	6	13.6
14	4	9.1
15	2	4.5
16	1	2.3
Total	44	100.0

Gráfica 2



Tabla 3

Grupo de edad	Frecuencia	Porcentaje
Menor de 1 año	1	2.3
1-9 años	20	45.5
≥10 años	23	52.3
Total	44	100.0

Al agruparse por grupo de edad, el 52.3% de los casos correspondió a pacientes ≥10 años, 45.5% a pacientes de 1-9 años y solo 2.3% a pacientes menores de 1 año.

Gráfica 3

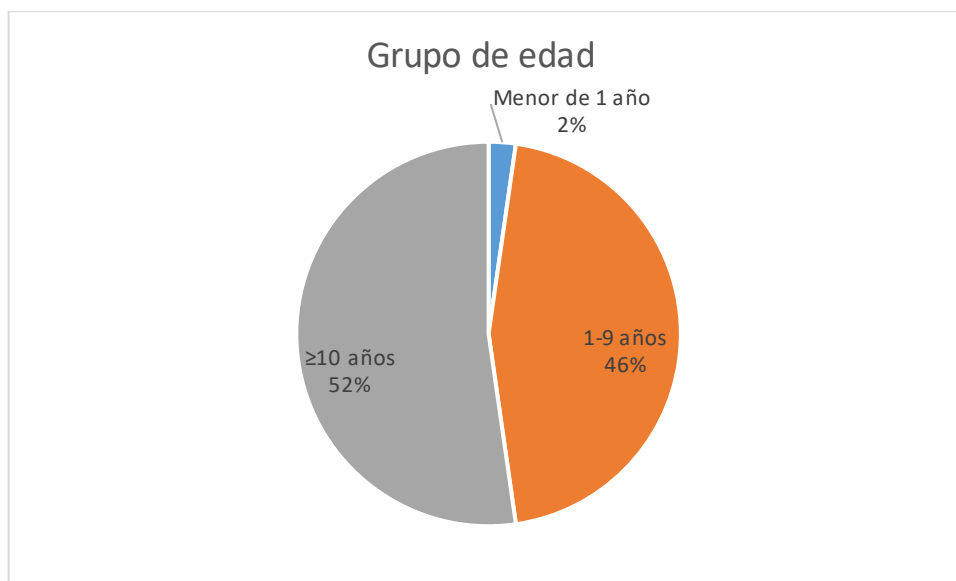


Tabla 4

Entidad	Frecuencia	Porcentaje
Ciudad de México	26	59.1
Hidalgo	1	2.3
Estado de México	10	22.7
Morelos	1	2.3
Puebla	1	2.3
Tabasco	1	2.3
Tamaulipas	1	2.3
Tlaxcala	1	2.3
Veracruz	2	4.5
Total	44	100.0

El 59.1% de los pacientes fueron originarios de la Ciudad de México, 22.7% de Estado de México.

Gráfica 4

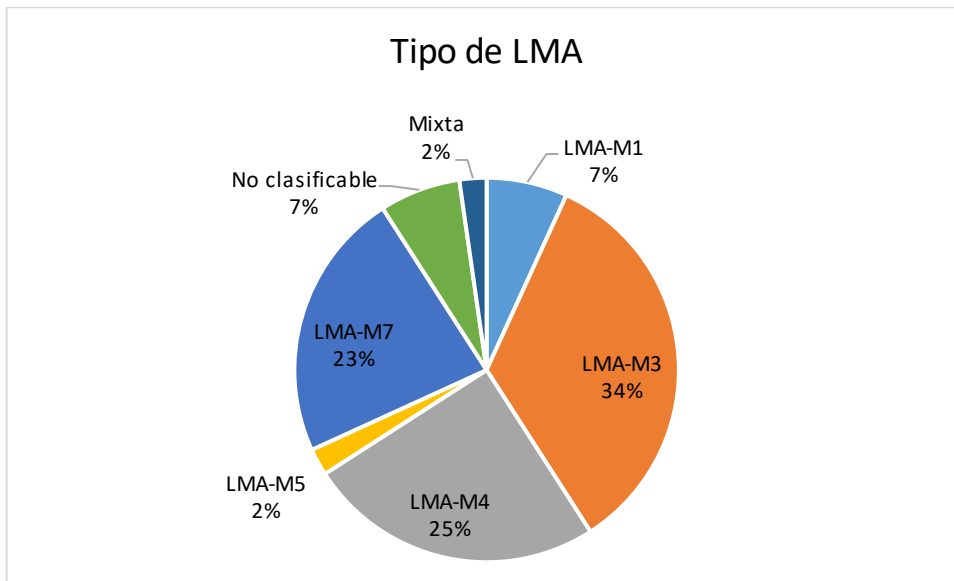


Tabla 5

Tipo de LMA	Frecuencia	Porcentaje
LMA-M1	3	6.8
LMA-M3	15	34.1
LMA-M4	11	25.0
LMA-M5	1	2.3
LMA-M7	10	22.7
No clasificable	3	6.8
Mixta	1	2.3
Total	44	100.0

En cuanto a la clasificación de LMA, el primer lugar lo ocupó la LMA-M3 en 34.1%, seguida de LMA-M4 en 25%, y de LMA-M7 con 22.7%.

Gráfica 5



El único caso en un paciente menor a 1 año fue LMA-M4. Los diagnósticos de LMA-M1, LMA-M4 y LMA-M7 fueron más frecuentes en sexo masculino, sin embargo, estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas ($p=0.437$ para sexo, $p= 0.673$ para grupo de edad).

Tabla 6

		Sexo		Total
		Masculino	Femenino	
LMA-M1	Recuento	2	1	3
	% del total	4.5%	2.3%	6.8%
LMA-M3	Recuento	6	9	15
	% del total	13.6%	20.5%	34.1%
LMA-M4	Recuento	8	3	11
	% del total	18.2%	6.8%	25.0%
LMA-M5	Recuento	1	0	1
	% del total	2.3%	0.0%	2.3%
LMA-M7	Recuento	7	3	10
	% del total	15.9%	6.8%	22.7%
No clasificable	Recuento	1	2	3
	% del total	2.3%	4.5%	6.8%
Mixta	Recuento	1	0	1
	% del total	2.3%	0.0%	2.3%
Total	Recuento	26	18	44

	% del total	59.1%	40.9%	100.0%
--	-------------	-------	-------	--------

Tabla 7

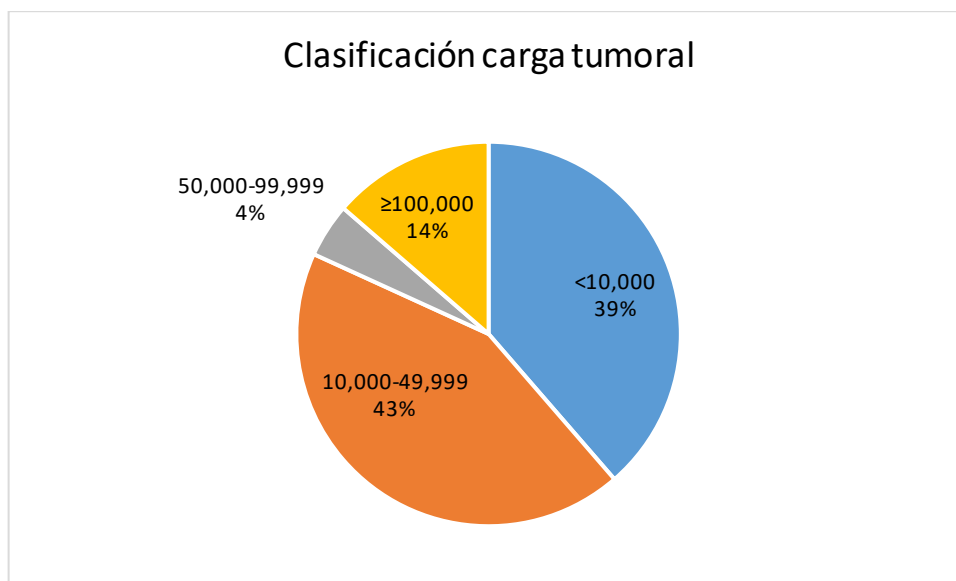
		Grupo de edad			Total
		Menor de 1 año	1-9 años	≥10 años	
LMA-M1	Recuento	0	1	2	3
	% del total	0.0%	2.3%	4.5%	6.8%
LMA-M3	Recuento	0	5	10	15
	% del total	0.0%	11.4%	22.7%	34.1%
LMA-M4	Recuento	1	4	6	11
	% del total	2.3%	9.1%	13.6%	25.0%
LMA-M5	Recuento	0	1	0	1
	% del total	0.0%	2.3%	0.0%	2.3%
LMA-M7	Recuento	0	7	3	10
	% del total	0.0%	15.9%	6.8%	22.7%
No clasificable	Recuento	0	1	2	3
	% del total	0.0%	2.3%	4.5%	6.8%
Mixta	Recuento	0	1	0	1
	% del total	0.0%	2.3%	0.0%	2.3%
Total	Recuento	1	20	23	44
	% del total	2.3%	45.5%	52.3%	100.0%

La carga tumoral tuvo distribución no normal (Prueba de Kolmogorov Smirnov $p= 0.000$), con una mediana de 12340, mínimo de 1400 máximo de 226400. Al clasificar de acuerdo con la carga tumoral, se encontró que 43.2% presentó 10,000-49,999 leucocitos al momento del diagnóstico, 4.5% 50,000-99.999 y el 13.6% presentó cifra $\geq 100,000$, sin encontrarse asociación estadísticamente significativa con el tipo de leucemia, recaída ni mortalidad.

Tabla 8

Clasificación carga tumoral	Frecuencia	Porcentaje
<10,000	17	38.6
10,000-49,999	19	43.2
50,000-99,999	2	4.5
$\geq 100,000$	6	13.6
Total	44	100

Gráfica 6



Se documentaron 2 casos de infiltración a SNC, y ninguno de infiltración a testículo.

Tabla 9

Infiltración a SNC				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	38	86.4	95.0
	Sí	2	4.5	5.0
	Total	40	90.9	100.0
No válidos	Información no disponible en expediente	4	9.1	
Total		44	100.0	

Gráfica 7

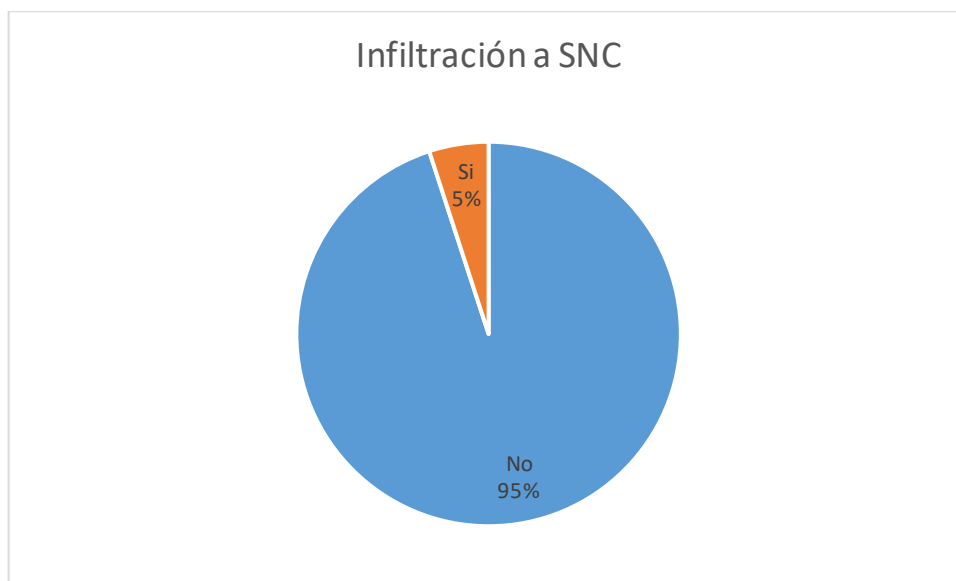


Tabla 10

Infiltración a testículo					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	25	56.8	100.0	100.0
No válidos	No aplica (paciente femenino)	18	40.9		
	Información no disponible en expediente	1	2.3		
	Total	19	43.2		
Total		44	100.0		

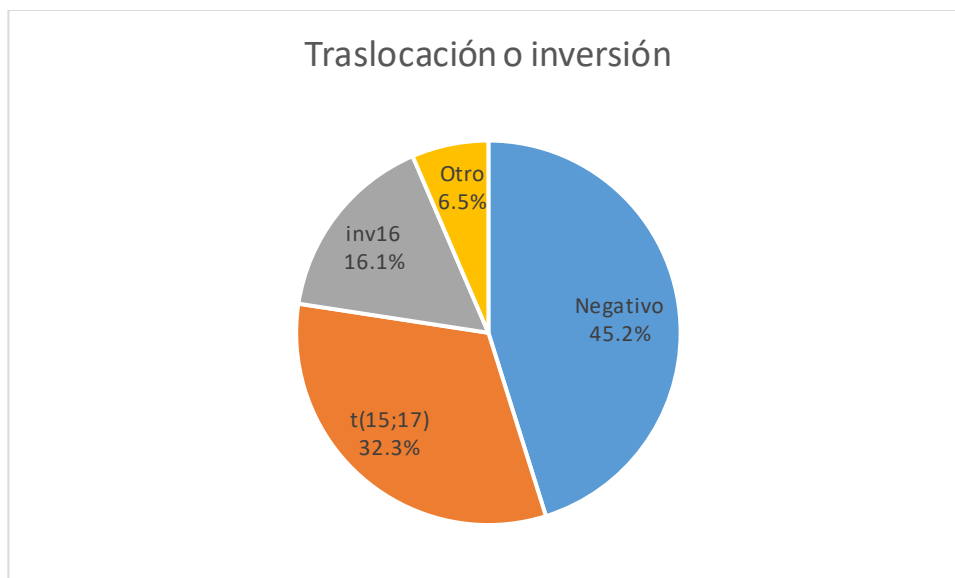
La alteración cromosómica más frecuente fue t(15;17) en 32.3%, seguida de inv16. (16.1%).

Tabla 11

Traslocación o inversión					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Negativo	14	31.8	45.2	45.2
	t(15;17)	10	22.7	32.3	77.4
	inv16	5	11.4	16.1	93.5
	Otro	2	4.5	6.5	100.0
	Total	31	70.5	100.0	

No válidos	Sin reporte	13	29.5		
Total		44	100.0		

Gráfica 8



7 pacientes presentaron falla a la inducción y 29 pacientes tuvieron respuesta favorable a inducción. 1 paciente falleció antes de completar la etapa de inducción a la remisión. Todos los pacientes con falla a la inducción fallecieron durante esta etapa de tratamiento.

Tabla 12

Falla a la inducción					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	29	65.9	80.6	80.6
	Si	7	15.9	19.4	100.0
	Total	36	81.8	100.0	
No válidos	Información no disponible en expediente	7	15.9		
	No aplica por fallecimiento previo	1	2.3		
	Total	8	18.2		
Total		44	100.0		

Gráfica 9

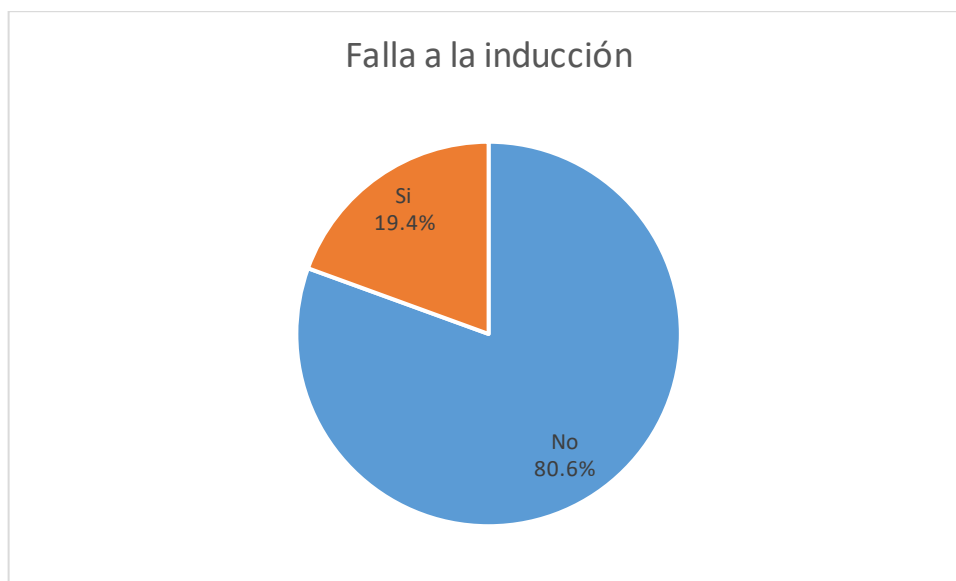


Tabla 13

Muerte durante inducción a la remisión					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	34	77.3	82.9	82.9
	Si	7	15.9	17.1	100.0
	Total	41	93.2	100.0	
No válidos	Información no disponible en expediente	3	6.8		
Total		44	100.0		

Gráfica 10

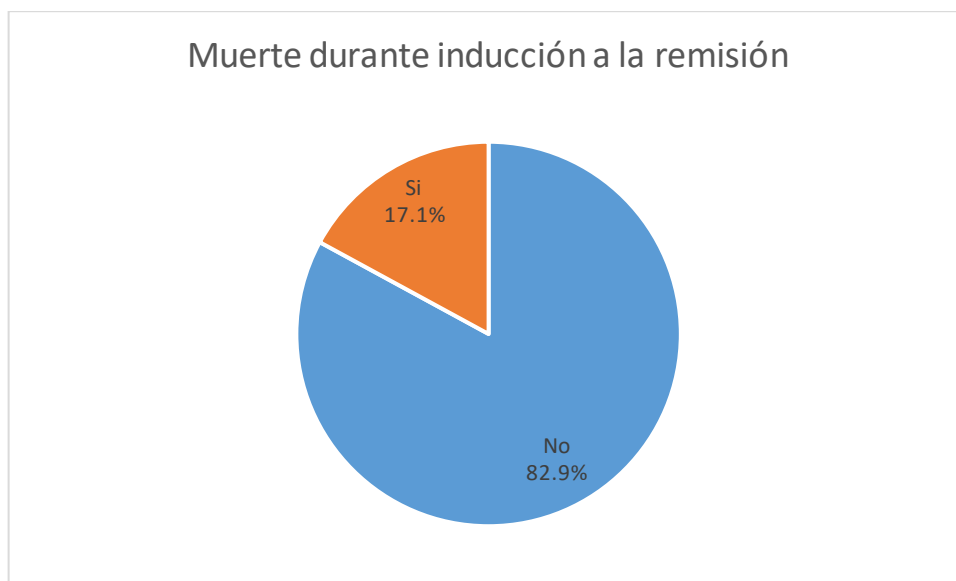
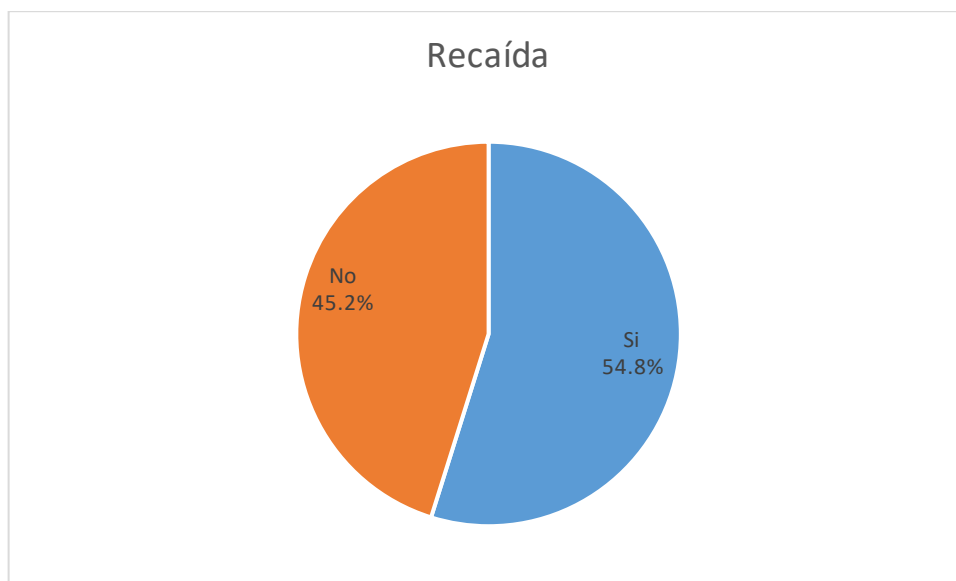


Tabla 14

Recaída					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	17	38.6	54.8	54.8
	No	14	31.8	45.2	100.0
	Total	31	70.5	100.0	
Perdidos	No aplica (Fallecimiento previo)	8	18.2		
	Información no disponible en expediente	5	11.4		
	Total	13	29.5		
Total		44	100.0		

Gráfica 11



15 pacientes presentaron recaída a exclusiva médula ósea, 1 paciente a médula ósea + SNC y 1 paciente a médula ósea + testículo.

Tabla 15

Sitio de recaída					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Recaída a MO	15	34.1	50.0	50.0
	Sin recaída	13	29.5	43.3	93.3
	Recaída a MO + SNC	1	2.3	3.3	96.7
	Recaída a MO + Testículo	1	2.3	3.3	100.0
	Total	30	68.2	100.0	
Perdidos	No aplica (fallecimiento previo)	9	20.5		
	Sin información disponible en expediente	5	11.4		
	Total	14	31.8		
Total		44	100.0		

Gráfica 12



Tabla 16

Recaída a médula ósea					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	17	38.6	56.7	56.7
	No	13	29.5	43.3	100.0
	Total	30	68.2	100.0	
Perdidos	No aplica (Fallecimiento previo)	9	20.5		
	Información no disponible en expediente	5	11.4		
	Total	14	31.8		
Total		44	100.0		

Gráfica 13

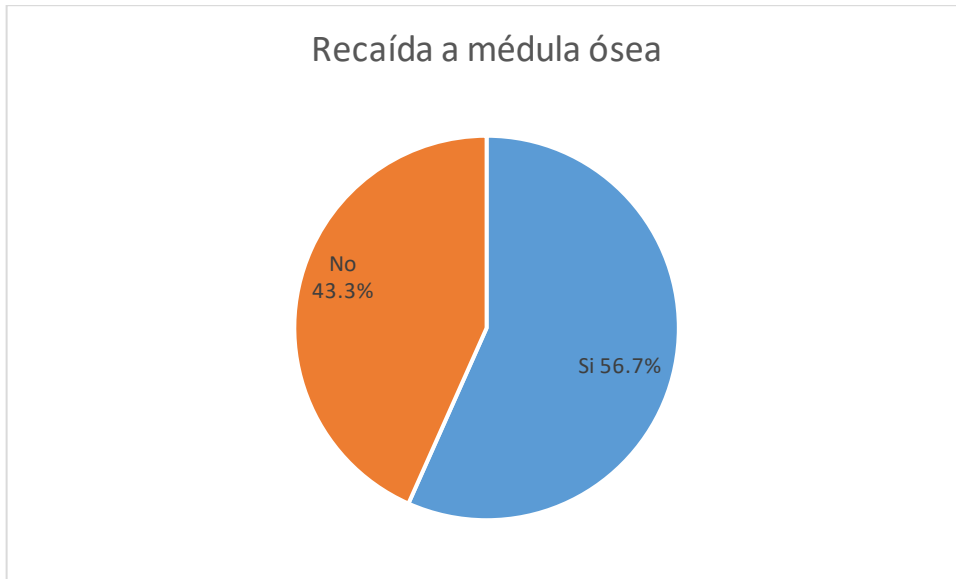


Tabla 17

Recaída a testículo					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	17	38.6	94.4	94.4
	Si	1	2.3	5.6	100.0
	Total	18	40.9	100.0	
No válido	No aplica (paciente femenino)	20	45.5		
	No aplica (Fallecimiento previo)	3	6.8		
	Información no disponible en expediente	3	6.8		
	Total	26	59.1		

Gráfica 14



De los 17 pacientes con recaída, 8 la presentaron de forma muy temprana, 5 de forma temprana y 4 de forma tardía.

Tabla 18

Momento de recaída					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sin recaída	13	29.5	43.3	43.3
	Muy temprana	8	18.2	26.7	70.0
	Temprana	5	11.4	16.7	86.7
	Tardía	4	9.1	13.3	100.0
	Total	30	68.2	100.0	
No válidos	No aplica (Fallecimiento previo)	9	20.5		
	Información no disponible en expediente	5	11.4		
	Total	14	31.8		
Total		44	100.0		

Gráfica 15

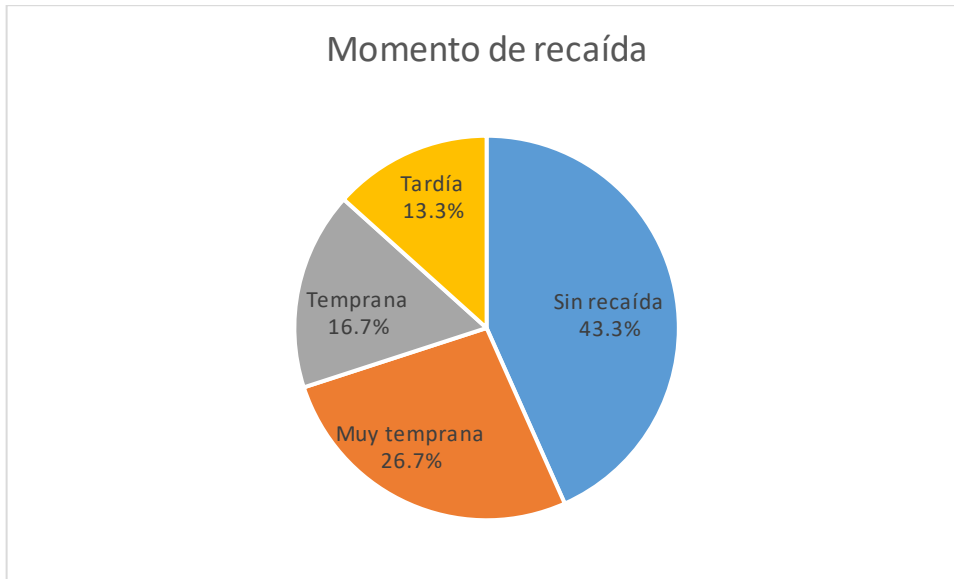


Tabla 19

Cese electivo de quimioterapia					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	19	43.2	61.3	61.3
	No	12	27.3	38.7	100.0
	Total	31	70.5	100.0	
No válido	No aplica (Fallecimiento previo)	10	22.7		
	Información no disponible en expediente	3	6.8		
	Total	13	29.5		
Total		44	100.0		

Gráfica 16

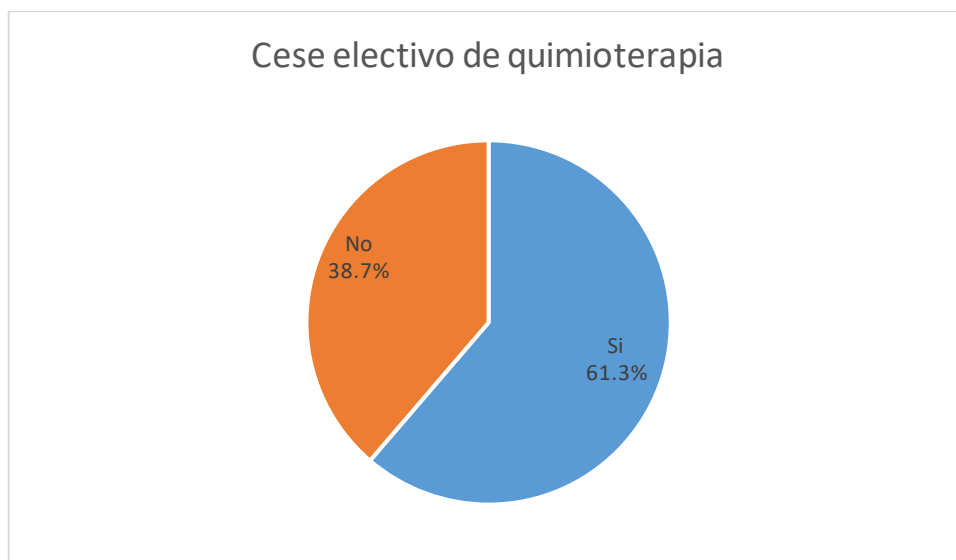
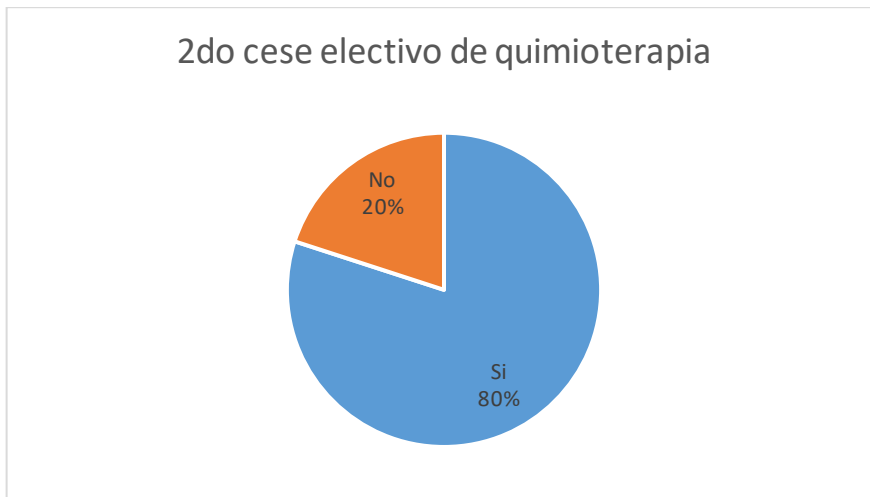


Tabla 20

2° cese electivo de quimioterapia					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	4	9.1	80.0	80.0
	No	1	2.3	20.0	100.0
	Total	5	11.4	100.0	
No válidos	No aplica (fallecimiento previo)	21	47.7		
	No aplica (sin recaída)	13	29.5		
	Información no disponible en expediente	5	11.4		
	Total	39	88.6		
Total		44	100.0		

Gráfica 17



Sobrevida a 3 años.

Tabla 21

Sobrevida libre de evento a los 3 años					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Recaída o fallecimiento	23	52.3	59.0	59.0
	Vivo sin recaída	16	36.4	41.0	100.0
	Total	39	88.6	100.0	
No válido	Sin datos en expediente	5	11.4		
Total		44	100.0		

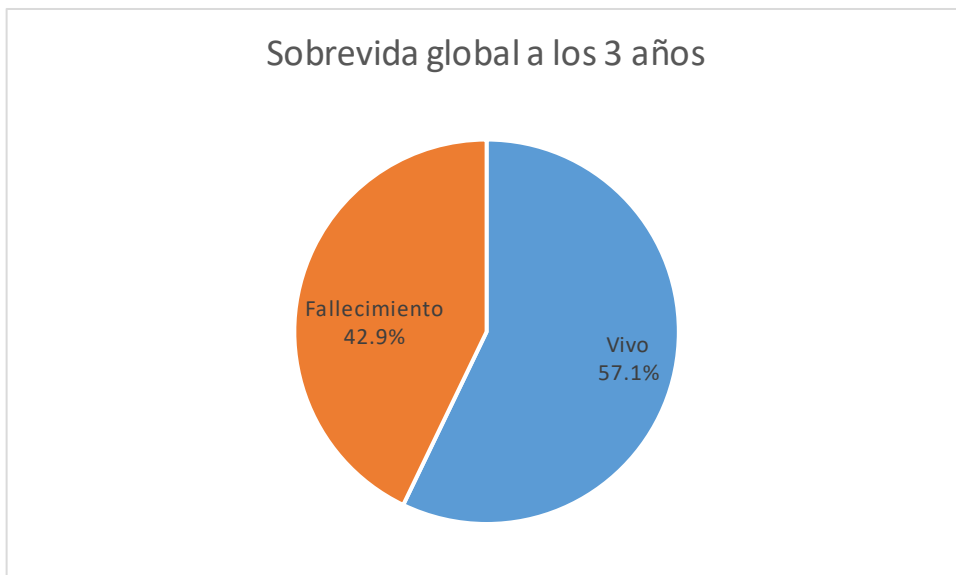
Gráfica 18



Tabla 22

Sobrevida global a los 3 años					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Vivo	24	54.5	57.1	57.1
	Fallecimiento	18	40.9	42.9	100.0
	Total	42	95.5	100.0	
No válido	Sin datos en expediente	2	4.5		
Total		44	100.0		

Gráfica 19



Sobrevida total.

Tabla 23

Defunción al momento de última valoración.		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	22	50.0	50.0	50.0
	Si	22	50.0	50.0	100.0
	Total	44	100.0	100.0	

La sobrevida global hasta el momento de la última valoración de cada paciente fue de 50%. Pero al tomar en cuenta a los 2 pacientes con alta con alta por máximo beneficio, la supervivencia global fue de 45.4%.

Tabla 24

Supervivencia global.			
Media			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
80.284	10.856	59.007	101.562

La media de supervivencia fue de 80.284 ± 10.856 meses. (IC 95% 59.007 - 101.562 meses).

Gráfica 20

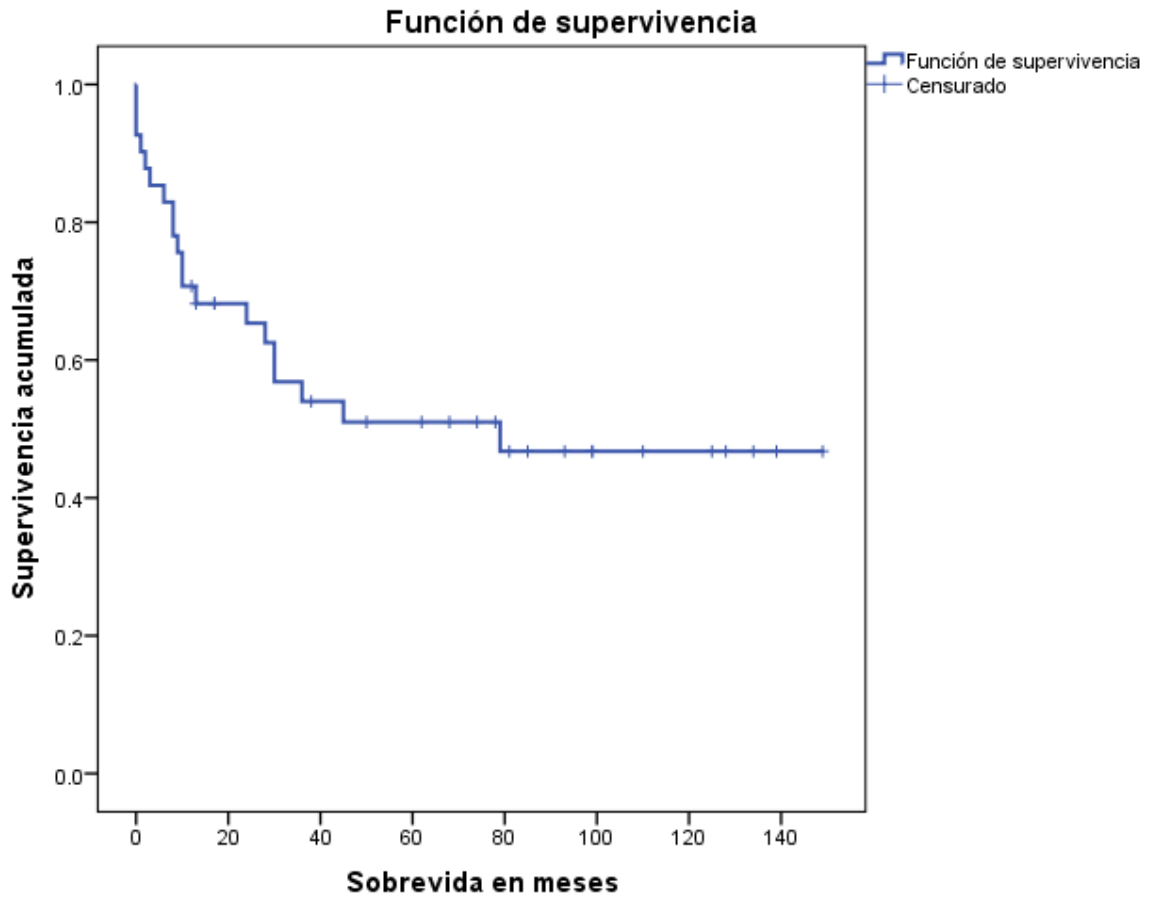


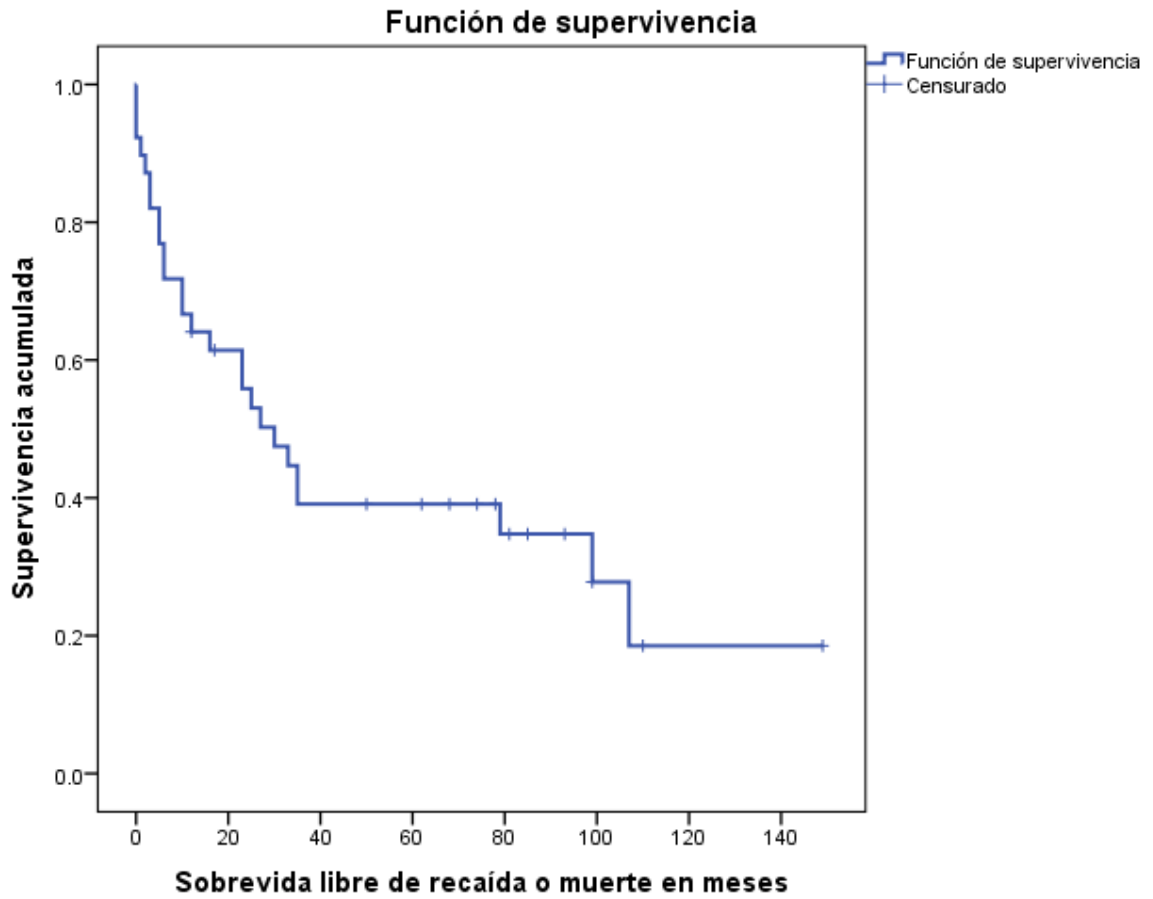
Tabla 25

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia libre de evento (recaída o muerte).

		Media ^a		Mediana			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
56.334	9.810	37.106	75.562	30.000	7.305	15.683	44.317

El tiempo medio de supervivencia libre de evento fue de 56.334 ± 9.81 meses.
(IC 95% 37.106 - 75.562 meses).

Gráfica 21



Gráfica 22

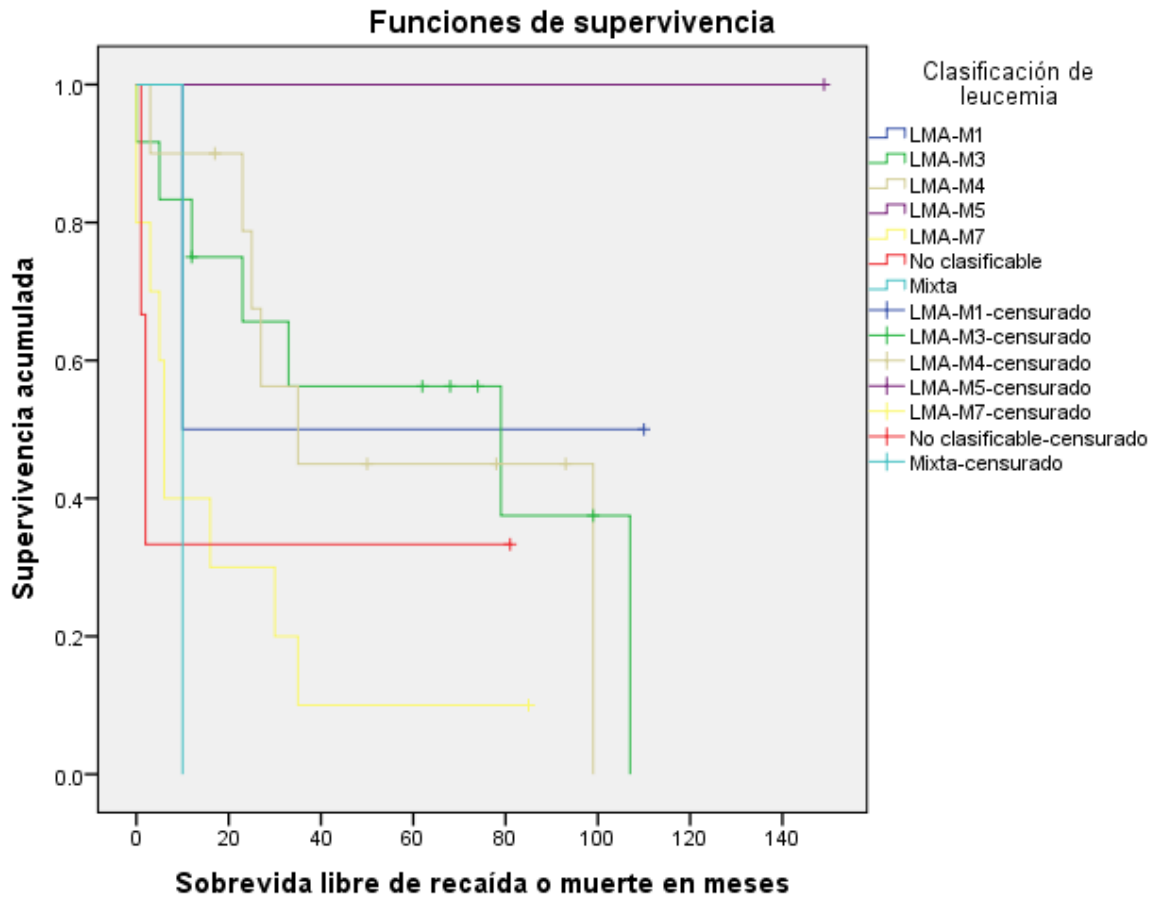
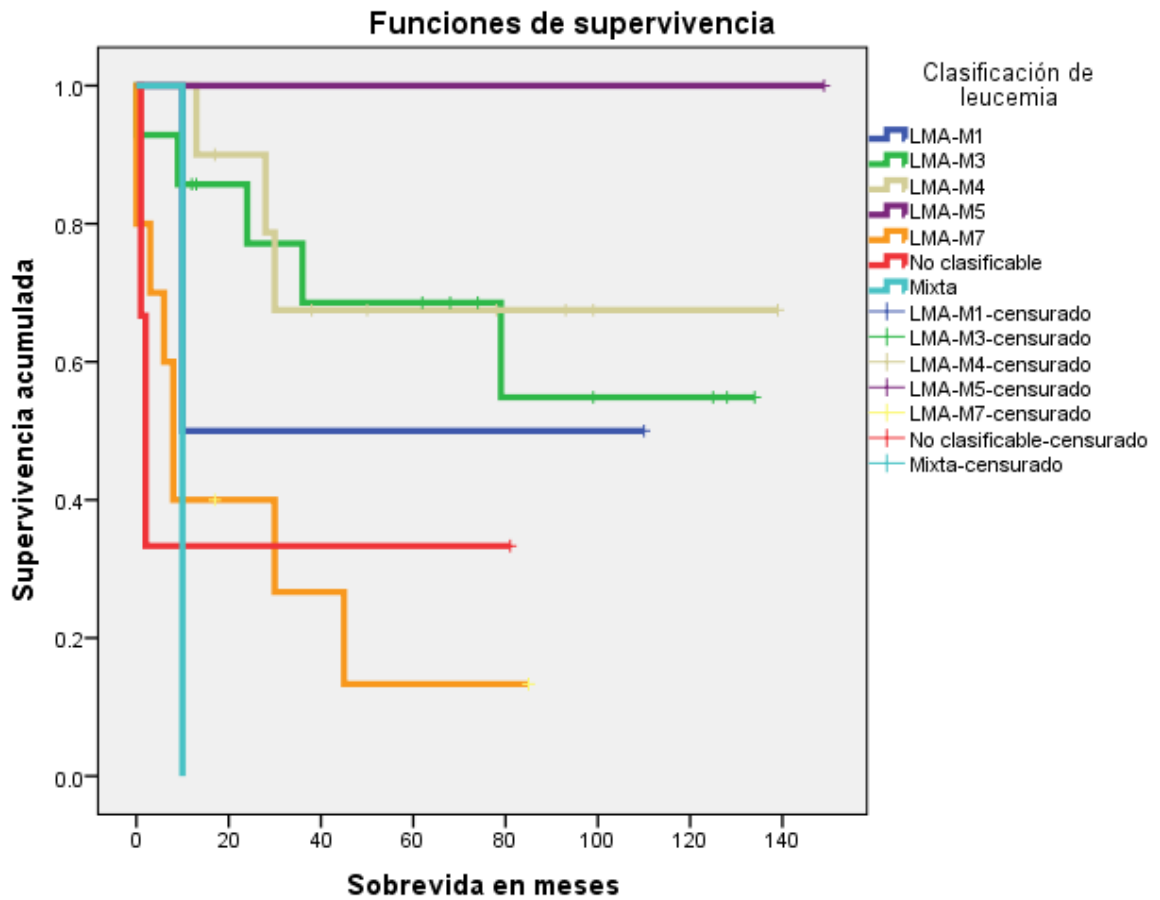


Tabla 26

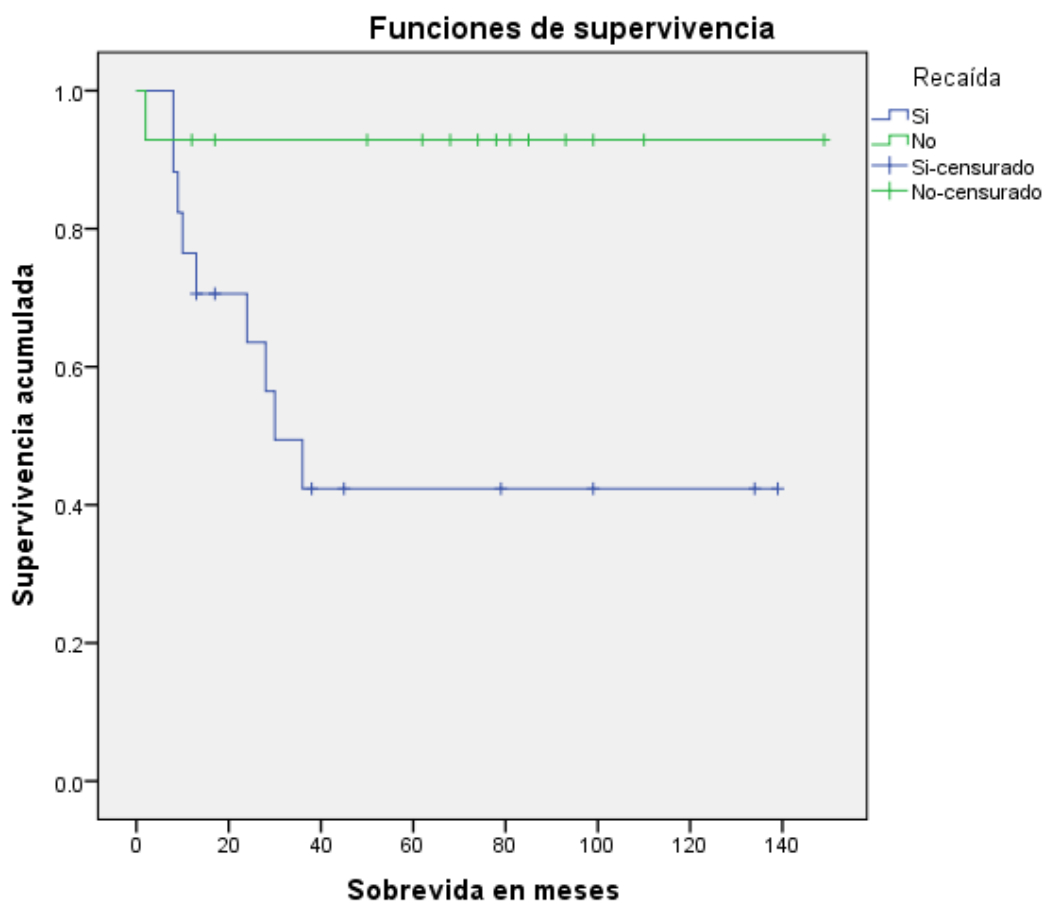
Tipo de LMA vs defunción en última valoración.			
	Defunción en la última valoración		Total
	No (frecuencia) (%)	Si (frecuencia) (%)	
LMA-M1	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (100%)
LMA-M3	9 (60%)	6 (40%)	15 (100%)
LMA-M4	8 (72.7%)	3 (27.3%)	11 (100%)
LMA-M5	1 (100%)	0	1 (100%)
LMA-M7	2 (20%)	8 (80%)	10 (100%)
No clasificable	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (100%)
Mixta	0	1 (100%)	1 (100%)
Total.	22 (50%)	22 (50%)	44 (100%)

Gráfica 23



LMA M5 tuvo 100% de supervivencia, LMA M4 72.7% y LMA M3 60%. La clasificación de leucemia tuvo asociación estadísticamente significativa con la sobrevida global ($p= 0.044$), pero no con la sobrevida libre de evento ($p=0.116$).

Gráfica 24



La ausencia de recaída se asoció con la sobrevida global de forma estadísticamente significativa ($p=0.010$). La media de sobrevida global para los pacientes con recaída fue de 70.024 ± 15.274 meses (IC 95% 40.086 - 99.961), mientras que para los pacientes sin recaída fue de 138.5 ± 10.118 meses (IC 95% 118.669 - 158.331).

Gráfica 25

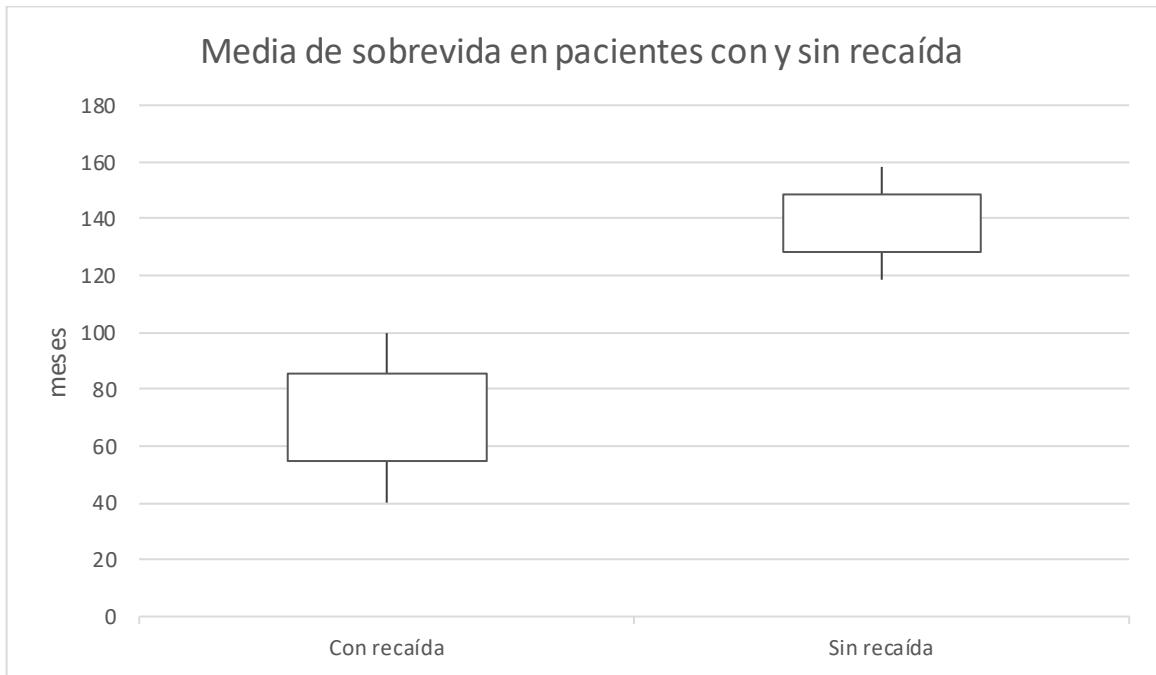


Tabla 27

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia								
Recaída	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
Si	70.024	15.274	40.086	99.961	30.000	7.267	15.756	44.244
No	138.500	10.118	118.669	158.331				

7 pacientes presentaron falla a la inducción, todos ellos presentaron recaída o muerte durante los primeros 3 años de seguimiento. De los 29 pacientes sin falla a la inducción 14 (48.3%) presentaron supervivencia libre de evento a los 3 años. La asociación entre falla a la inducción y sobrevida libre de evento a los 3 años fue estadísticamente significativa ($p=0.019$).

Tabla 28

			Sobrevida libre de evento a los 3 años		Total
			Vivo sin recaída	Recaída o fallecimiento	
Falla a la inducción	Si	Recuento	0	7	7
		% dentro de Falla a la inducción	0.0%	100.0%	100.0%
		% dentro de Sobrevida libre de evento a los 3 años	0.0%	31.8%	19.4%
		% del total	0.0%	19.4%	19.4%
	No	Recuento	14	15	29
		% dentro de Falla a la inducción	48.3%	51.7%	100.0%
		% dentro de Sobrevida libre de evento a los 3 años	100.0%	68.2%	80.6%
		% del total	38.9%	41.7%	80.6%
Total	Recuento	14	22	36	
	% dentro de Falla a la inducción	38.9%	61.1%	100.0%	
	% dentro de Sobrevida libre de evento a los 3 años	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	38.9%	61.1%	100.0%	

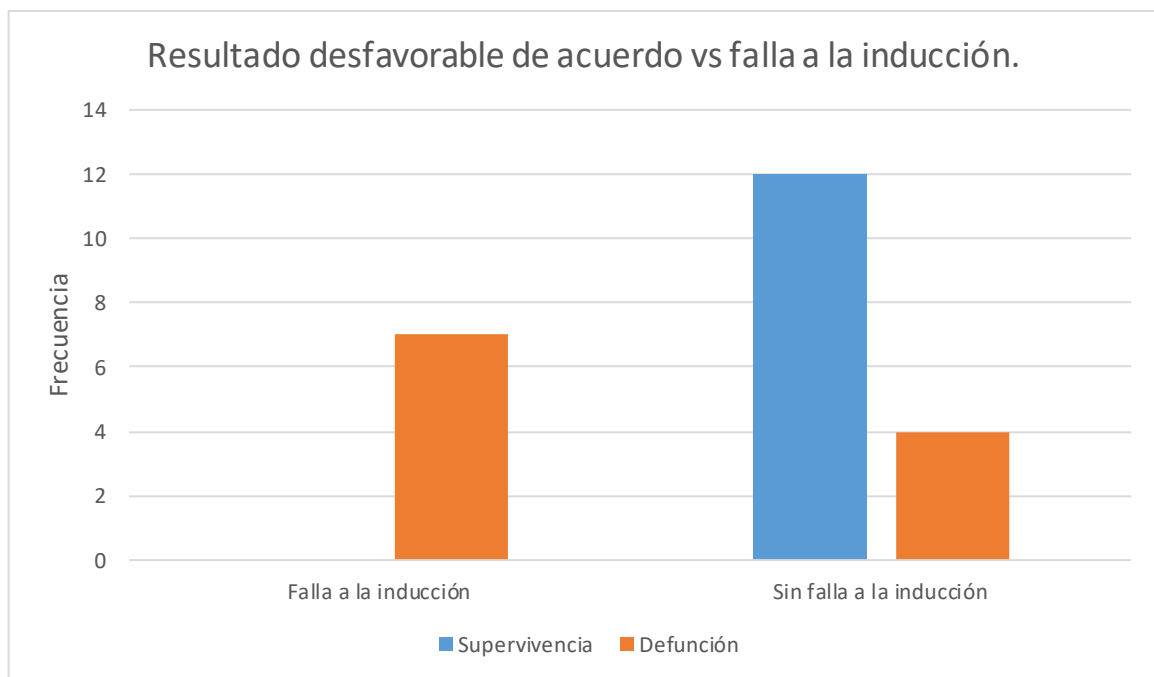
Al momento de la última valoración, la supervivencia libre de evento entre los pacientes sin falla a la inducción bajó a 41.4%. La asociación de falla a la inducción con recaída o muerte fue estadísticamente significativa ($p=0.037$).

Tabla 29

Falla a inducción vs resultado desfavorable. (Recaída o muerte).					
			Recaída o muerte		Total
			No	Muerte o recaída	
Falla a la inducción	Si	Recuento	0	7	7
		% dentro de Falla a la inducción	0.0%	100.0%	100.0%
		% dentro de Recaída o muerte	0.0%	29.2%	19.4%
		% del total	0.0%	19.4%	19.4%
	No	Recuento	12	17	29
		% dentro de Falla a la inducción	41.4%	58.6%	100.0%
		% dentro de Recaída o muerte	100.0%	70.8%	80.6%
		% del total	33.3%	47.2%	80.6%
Total	Recuento	12	24	36	
	% dentro de Falla a la inducción	33.3%	66.7%	100.0%	
	% dentro de Recaída o muerte	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	33.3%	66.7%	100.0%	

7 pacientes presentaron falla a la inducción, todos ellos presentaron recaída o muerte, la asociación de falla a la inducción con recaída o muerte fue estadísticamente significativa ($p=0.037$).

Gráfica 26

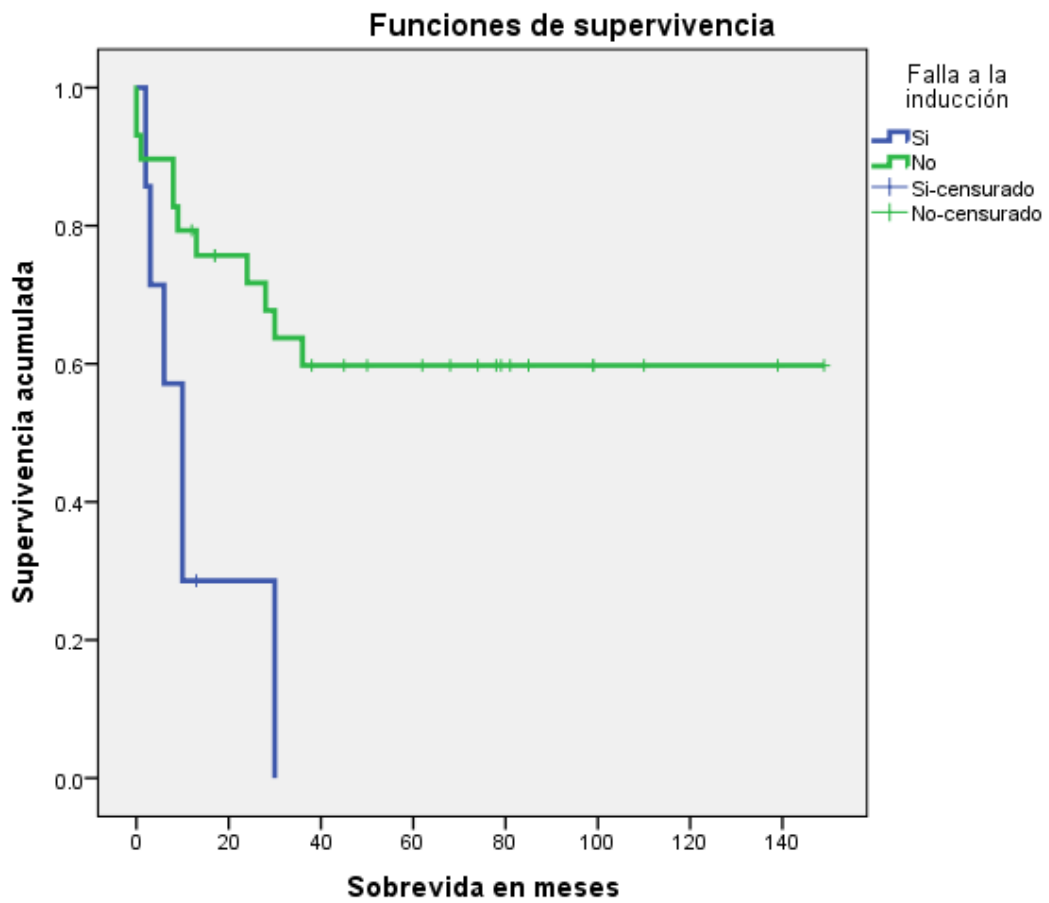


La falla a la inducción se asoció a disminución en la sobrevida global de forma estadísticamente significativa ($p=0.004$). El tiempo medio de sobrevida para los pacientes con falla a la inducción fue de 13 ± 4.605 meses (IC 95% 3.974 – 22.026), mientras que para los pacientes que no presentaron falla a la inducción fue de 95.12 ± 12.697 meses (IC 95% (70.234 -120.006)).

Tabla 30

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia								
Falla a la inducción	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Si	13.000	4.605	3.974	22.026	10.000	2.390	5.315	14.685
No	95.120	12.697	70.234	120.006				

Gráfica 27



Gráfica 28

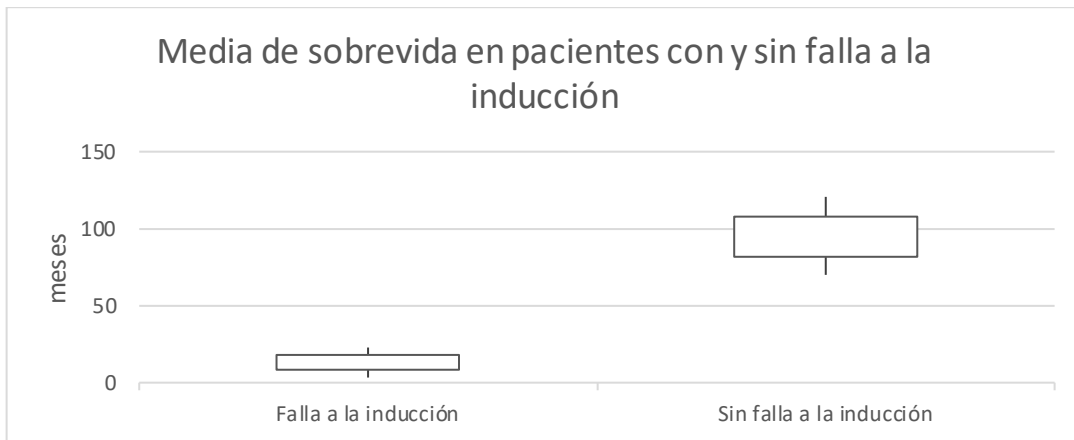
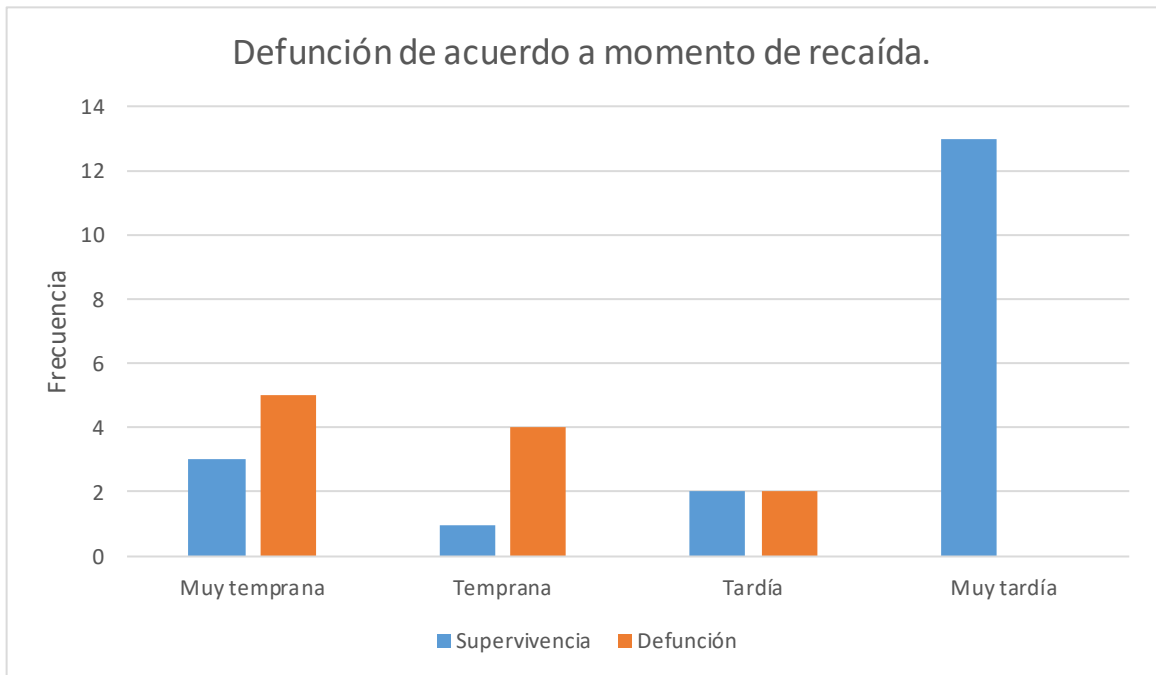


Tabla 31

			Defunción en la última valoración		Total
			No	Si	
Momento de recaída	Muy temprana	Recuento	3	5	8
		% dentro de Momento de recaída	37.5%	62.5%	100.0%
		% dentro de Defunción en la última valoración	15.8%	45.5%	26.7%
		% del total	10.0%	16.7%	26.7%
	Temprana	Recuento	1	4	5
		% dentro de Momento de recaída	20.0%	80.0%	100.0%
		% dentro de Defunción en la última valoración	5.3%	36.4%	16.7%
		% del total	3.3%	13.3%	16.7%
	Tardía	Recuento	2	2	4
		% dentro de Momento de recaída	50.0%	50.0%	100.0%
		% dentro de Defunción en la última valoración	10.5%	18.2%	13.3%
		% del total	6.7%	6.7%	13.3%
Sin recaída	Recuento	13	0	13	
	% dentro de Momento de recaída	100.0%	0.0%	100.0%	
	% dentro de Defunción en la última valoración	68.4%	0.0%	43.3%	
	% del total	43.3%	0.0%	43.3%	
Total		Recuento	19	11	30
		% dentro de Momento de recaída	63.3%	36.7%	100.0%
		% dentro de Defunción en la última valoración	100.0%	100.0%	100.0%
		% del total	63.3%	36.7%	100.0%

De los 8 pacientes con recaída muy temprana, 5 (62.5%) fallecieron. De 5 pacientes con recaída temprana 4 (80%) falleció. Mientras que de los 4 pacientes con recaída tardía el 50% falleció, y el 100% de los pacientes sin recaída sobrevivió. La asociación de recaída muy temprana o temprana con defunción fue estadísticamente significativa con $p=0.003$.

Gráfica 29



El sexo, la edad, el tipo de leucemia no se asociaron de forma estadísticamente significativa a recaída o defunción.

9. DISCUSIÓN

La LMA representa el segundo tipo más frecuente de leucemia en la infancia y a pesar de tener una baja prevalencia en la población su letalidad es más alta que la reportada la leucemia linfoblástica aguda, la cual es el tipo más frecuente de leucemia. La LMA se caracteriza por un bloqueo en la diferenciación mieloide y una proliferación incontrolada de los progenitores mieloides anormales, que se acumulan en la médula ósea y posteriormente en la sangre. (75)

La incidencia de LMA ha sido reportada entre 5 a 8 casos nuevos por cada millón de niños menores de 15 años, en algunas poblaciones existen tasas tan bajas como 2 o tan altas como de 14 casos por millón de niños menores de 15 años. En EEUU se ha observado una mayor incidencia de LMA en población asiática, seguida de la incidencia en población de origen hispano. En México, la frecuencia de LMA se ha reportado entre 13.1 a 17.2% de los casos de leucemia infantil (75). En el presente estudio no es posible valorar la incidencia de LMA puesto que sólo se incluye parte de la población atendida en Ciudad de México con dicho diagnóstico, no incluyendo a pacientes atendidos en otras instituciones de salud.

En el presente estudio se incluyeron un total de 44 pacientes, con un predominio de pacientes de sexo masculino en 59.1% y una relación hombre: mujer de 1.44:1, lo cual coincide con lo reportado previamente en la población mexicana con predominio en sexo masculino de 57.1%. (75). El grupo de edad más frecuente fue el de ≥ 10 años, lo cual corresponde con resultados previos en estudios en el INP. (76).

En países de altos ingresos, se han reportado supervivencias de alrededor de hasta 70% (28). En nuestro estudio la supervivencia global fue de 45.4%, lo cual hace necesario identificar los factores contribuyentes a la baja supervivencia.

Los requisitos diagnósticos para la LMA en la edad pediátrica incluyen morfología con citoquímica, inmunofenotipo, cariotipo, FISH y marcadores genéticos específicos en médula ósea. (28)

En nuestro estudio el tipo de LMA más frecuente fue LMA-M3 con 34.1% de los casos, seguida de LMA-M4 con 25% y LMA-M7 con 22.7%, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre tipo de leucemia y sexo. El predominio de LMA-M3 coincide con lo reportado previamente en población mexicana (75, 76). Además, se ha reportado que la LMA-M3 es más frecuente en la población hispana.

La carga tumoral se ha asociado a mayor riesgo de mortalidad. Se ha reportado asociación de hiperleucocitosis con mayor riesgo de hemorragia (principalmente en sistema nervioso central) y leucostasis, siendo ambas condiciones potencialmente fatales. Los pacientes con leucemia monocítica o mielomonocítica e hiperleucocitosis tienen mayor riesgo de muerte temprana (28), sin embargo, en nuestro estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa entre carga tumoral y mortalidad.

La citogenética convencional puede detectar anomalías citogenéticas estructurales y numéricas en 70 a 80% de los pacientes pediátricos con LMA. Algunas fusiones de genes, productos de traslocaciones crípticas o pérdida de material cromosómico pueden ser sólo detectados mediante FISH. Las alteraciones cromosómicas más frecuentes en niños con LMA incluyen $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13.1q22)$, $t(15;17)(q22;q21)$ y rearrreglos de 11q23/MLL. En el presente estudio la alteración cromosómica más frecuente fue $t(15;17)$ en 32.3%, seguida de $inv16$. (16.1%), coincidiendo con lo ya reportado en la literatura (28). Esto se asocia a la mayor prevalencia de LMA M3 en la cuál $t(15;17)$ es característica, y de LMA M4 asociada a $inv16$.

En cuanto a los factores pronósticos, la citogenética y la respuesta al primer curso de tratamiento son los 2 indicadores más importantes del pronóstico. (28). Muchos grupos de estudio evalúan la respuesta al tratamiento con la morfología en médula ósea después del primer (ej día 15 o 28) o segundo curso de inducción. Esto puede constituir un reto en la valoración de médulas óseas hipoplásicas. La reducción de blastos en el día 15 y la respuesta al tratamiento después del primer y segundo curso de inducción son fuertes predictores de buen pronóstico. (28) En el presente estudio la respuesta a la inducción se evaluó mediante la valoración de médula ósea al final de la inducción considerándose falla a la inducción cuando se documentó presencia de más de 5% de blastos. Se encontró que 7 pacientes (15.9%) presentaron falla a la inducción, similar a resultados previos (19%) (76). Todos los pacientes con falla a la inducción presentaron recaída o muerte durante los primeros 3 años de seguimiento. La asociación de falla a la inducción con recaída o muerte fue estadísticamente significativa ($p=0.037$). Lo anterior coincide con lo reportado en la literatura, de que la respuesta al tratamiento inicial es el factor pronóstico más importante (28).

54.8% de los pacientes presentaron recaída, el sitio más frecuente fue médula ósea, el cual es el sitio más frecuente de recaída entre los pacientes con LMA reportado a nivel mundial.

En cuanto a momento de recaída 26.7% del paciente presentaron recaída dentro de los primeros 18 meses, 16.7% recaída entre los 18 y 36 meses y 13.3% recaída tardía, el porcentaje de recaída dentro de los primeros 18 meses fue menor al reportado previamente en estudios de nuestra Institución (arriba de 50%) (76). Lo anterior indica una disminución en la prevalencia de recaída dentro de los primeros 18 meses entre los pacientes atendidos en el periodo 1996-2009 y los pacientes atendidos 2008-2015, lo cual puede estar en relación a la mejoría en los protocolos de tratamiento, así como la mejoría en la infraestructura hospitalaria y acceso a servicios de apoyo como banco de sangre y terapia intensiva.

61.3% de los pacientes tuvieron cese electivo de quimioterapia y 9.1% completaron un segundo cese electivo de quimioterapia posterior a recaída.

La sobrevida global a 3 años fue de 54.5%, mientras que la sobrevida global al momento de último seguimiento fue de 45.4%. El tiempo medio de supervivencia libre de evento (incluyendo recaída y fallecimiento) fue de 56.334 ± 9.81 meses, mientras que la media de supervivencia de 80.284 ± 10.856 meses. La clasificación de leucemia tuvo asociación estadísticamente significativa con la sobrevida global ($p= 0.044$), pero no con la sobrevida libre de evento ($p=0.116$), siendo la LMA M5, LMA M4 y LMA M3 las que se asociaron a mayor frecuencia de sobrevida global. LMA M3 se han reportado en la literatura con mayor frecuencia de sobrevivida cuando se asocian a t(15:17), esto debido a que t(15:17) confiere respuesta favorable al tratamiento con ATRA (37) y la inv16 también se asocia a respuesta favorable. En el caso de LMA M5 no se asocia a mayor sobrevida, y en el presente estudio su alto porcentaje de supervivencia es debido a su baja frecuencia al presentarse sólo un caso, en el cual se documentó supervivencia al momento de última valoración del paciente.

La ausencia de recaída se asoció con la sobrevida global de forma estadísticamente significativa ($p=0.010$). La media de sobrevida global para los pacientes con recaída fue de 70.024 ± 15.274 meses (IC 95% 40.086 - 99.961), mientras que para los pacientes sin recaída fue de 138.5 ± 10.118 meses (IC 95% 118.669 – 158.331).

10. CONCLUSIONES.

El sexo y edad de presentación más frecuente de LMA en la población estudiada corresponde con lo reportado previamente en la literatura. Las variables que se asociaron a mal pronóstico en los pacientes fueron la falla a la inducción, la presencia de recaída, la recaída muy temprana. Las alteraciones genéticas más frecuentes fueron t(15;17) e de inv16. La falla a la inducción se presentó 15.9% de los pacientes, y en todos los casos se asoció a defunción del paciente. 62.5% de los pacientes presentaron recaída muy temprana, 11.3% temprana y 9% tardía. 61.3% de los pacientes tuvieron cese electivo de quimioterapia y 9.1% completaron un segundo cese electivo de quimioterapia posterior a recaída. El 38.6% de los pacientes presentaron recaída, el principal sitio de recaída de a médula ósea de forma exclusiva, seguido de recaída a médula ósea + sistema nervioso central.

La sobrevida libre de evento a los 3 años posteriores al diagnóstico fue de 47.8%, mientras que la sobrevida global a 3 años fue de 54.5%, mientras que la sobrevida global al momento de último seguimiento fue de 45.4%

Es necesario ampliar la búsqueda de factores potencialmente modificables que se puedan estar asociando a la falla a la inducción y a la presencia de recaída, para de esta forma buscar estrategias que permitan reducir la mortalidad en este grupo de pacientes.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Aquino VM. Acute myelogenous leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2002; 32: 50–58.
2. Rubnitz, J. E. (2012). How I treat pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*, 119(25), 5980-5988. Accessed June 20, 2017. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-392506>.
3. Kylie D. Mason, Surender K. Juneja, Jeff Szer. The immunophenotype of acute myeloid leukemia: is there a relationship with prognosis? *Blood Rev*. 2006 Mar; 20(2): 71–82. Published online 2005 Sep 23. doi: 10.1016/j.blre.2005.08.002
4. Deschler, B. y Lübbert, M. (2006), la leucemia mieloide aguda: Epidemiología y etiología. *Cáncer*, 107: 2099-2107. doi: 10.1002 / cncr.22233
5. RiesLAG EM, KosaryCL, HankeyBF, et al., editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2003. Available at URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000 [accessed June 2004].
6. Leung W, Hudson M, Zhu Y, et al. Late effects in survivors of infant leukemia. *Leukemia*. 2000; 14: 1185–1190
7. Pui CH. Childhood leukemias. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1618–1630
8. Keating MJ, Smith TL, Kantarjian H, et al. Cytogenetic pattern in acute myelogenous leukemia: a major reproducible determinant of outcome. *Leukemia*. 1988; 2: 403–412.
9. Klaus H. Metzeler, Tobias Herold, Maja Rothenberg-Thurley, Susanne Amler, Maria C. Sauerland, Dennis Görlich, Stephanie Schneider, Nikola P. Konstandin, Annika Dufour, Kathrin Bräundl, et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016 Aug 4; 128(5): 686–698. Published online 2016 Jun 10. doi: 10.1182/blood-2016-01-693879
10. Vujkovic, M., Attiyeh, E. F., Ries, R. E., Goodman, E. K., Ding, Y., Kavcic, M., Alonzo, T. A., Wang, Y., Gerbing, R. B., Sung, L., Hirsch, B., Raimondi, S., Gamis, A. S., Meshinchi, S., & Aplenc, R. (2017). Genomic architecture and treatment outcome in pediatric acute myeloid leukemia: a Children’s Oncology

Group report. *Blood*, 129(23), 3051-3058. Accessed June 19, 2017. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-772384>.

11. Jason E. Farrar, Heather L. Schuback, Rhonda E. Ries, Daniel Wai, Oliver A. Hampton, Lisa R. Trevino, Todd A. Alonzo, Jaime M. Guidry Auvil, Tanja M. Davidsen, Patee Gesuwan, Leandro Hermida, Donna M. Muzny, Ninad Dewal, Navin Rustagi, Lora R. Lewis, Alan S. Gamis, David A. Wheeler, Malcolm A. Smith, Daniela S. Gerhard, Soheil Meshinchi: Genomic profiling of pediatric acute myeloid leukemia reveals a changing mutational landscape from disease diagnosis to relapse. *Cancer Res.* Author manuscript; available in PMC 2017 Apr 15.
12. Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, et al.:Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia.. *Pediatr Blood Cancer* 60 (5): 728-33, 2013.
13. West AH, Godley LA, Churpek JE:Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations.. *Ann N Y Acad Sci* 1310: 111-8, 2014.
14. Tawana K, Wang J, Renneville A, et al.: Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. *Blood* 126 (10): 1214-23, 2015. [PUBMED Abstract]
15. Ross JA, Linabery AM, Blommer CN, et al.:Genetic variants modify susceptibility to leukemia in infants: a Children's Oncology Group report. *Pediatr Blood Cancer* 60 (1): 31-4, 2013.
16. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.:Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 33 (4): 451-8, 1976.
17. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.: Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group *Ann Intern Med* 103 (3): 460-2, 1985
18. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.: Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO). *Br J Haematol* 78 (3): 325-9, 1991

19. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al.: Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 21 (24): 4642-9, 2003.
20. Vardiman J, Harris NL, Brunning RD: The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 100:2292-2302, 2002
21. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al.: The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* 92:2322-2333, 1998 15.
22. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, et al.: Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative index of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: Results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 100:4325-4336, 2002 16.
23. Estey E, Keating MJ, Pierce S, et al.: Change in karyotype between diagnosis and first relapse in acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 9:972-976, 1995
24. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.. *Blood* 127 (20): 2391-405, 2016.
25. Kuerbitz SJ, Civin CI, Krischer JP, et al.: Expression of myeloid-associated and lymphoid-associated cell-surface antigens in acute myeloid leukemia of childhood: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 10 (9): 1419-29, 1992
26. Zhou Y, Jorgensen JL, Wang SA, et al.: Usefulness of CD11a and CD18 in flow cytometric immunophenotypic analysis for diagnosis of acute promyelocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 138 (5): 744-50, 2012.
27. Creutzig U, Ritter J, Schellong G: Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78. AML-BFM Study Group. *Blood* 75 (10): 1932-40, 1990.
28. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al.: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents:

- recommendations from an international expert panel. *Blood* 120 (16): 3187-205, 2012.
29. Hollink IH, Zwaan CM, Zimmermann M, et al.: Favorable prognostic impact of NPM1 gene mutations in childhood acute myeloid leukemia, with emphasis on cytogenetically normal AML. *Leukemia* 23 (2): 262-70, 2009.
 30. Ho PA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al.: Prevalence and prognostic implications of CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia (AML): a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 113 (26): 6558-66, 2009.
 31. Meshinchi S, Alonzo TA, Stirewalt DL, et al.: Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 108 (12): 3654-61, 2006
 32. Chan GC, Wang WC, Raimondi SC, et al.: Myelodysplastic syndrome in children: differentiation from acute myeloid leukemia with a low blast count. *Leukemia* 11 (2): 206-11, 1997.
 33. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al.: Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 21 (24): 4642-9, 2003.
 34. Konopleva M, Cheng SC, Cortes JE, et al.: Independent prognostic significance of day 21 cytogenetic findings in newly-diagnosed acute myeloid leukemia or refractory anemia with excess blasts. *Haematologica* 88 (7): 733-6, 2003.
 35. Hann IM, Webb DK, Gibson BE, et al.: MRC trials in childhood acute myeloid leukaemia. *Ann Hematol* 83 (Suppl 1): S108-12, 2004.
 36. Gibson BE, Webb DK, Howman AJ, et al.: Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. *Br J Haematol* 155 (3): 366-76, 2011.
 37. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al.: A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 94 (4): 1192-200, 1999.

38. Cooper TM, Franklin J, Gerbing RB, et al.: AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 118 (3): 761-9, 2012.
39. Gams AS, Alonzo TA, Meshinchi S, et al.: Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 32 (27): 3021-32, 2014
40. Woods WG, Franklin AR, Alonzo TA, et al.: Outcome of adolescents and young adults with acute myeloid leukemia treated on COG trials compared to CALGB and SWOG trials. *Cancer* 119 (23): 4170-9, 2013.
41. Canner J, Alonzo TA, Franklin J, et al.: Differences in outcomes of newly diagnosed acute myeloid leukemia for adolescent/young adult and younger patients: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 119 (23): 4162-9, 2013
42. Masetti R, Rondelli R, Fagioli F, et al.: Infants with acute myeloid leukemia treated according to the Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica 2002/01 protocol have an outcome comparable to that of older children. *Haematologica* 99 (8): e127-9, 2014
43. Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, et al.: Ethnicity and survival in childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 108 (1): 74-80, 2006.
44. Lange BJ, Kobrin N, Barnard DR, et al.: Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. *Blood* 91 (2): 608-15, 1998
45. Creutzig U, Reinhardt D, Diekamp S, et al.: AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia* 19 (8): 1355-60, 2005.

46. Inaba H, Surprise HC, Pounds S, et al.: Effect of body mass index on the outcome of children with acute myeloid leukemia. *Cancer* 118 (23): 5989-96, 2012.
47. Pession A, Masetti R, Rizzari C, et al.: Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 122 (2): 170-8, 2013
48. Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, et al.: GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood* 106 (2): 447-53, 2005
49. Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al.: Arsenic Trioxide Consolidation Allows Anthracycline Dose Reduction for Pediatric Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the Children's Oncology Group Phase III Historically Controlled Trial AAML0631. *J Clin Oncol* 35 (26): 3021-3029, 2017
50. Barbaric D, Alonzo TA, Gerbing RB, et al.: Minimally differentiated acute myeloid leukemia (FAB AML-M0) is associated with an adverse outcome in children: a report from the Children's Oncology Group, studies CCG-2891 and CCG-2961. *Blood* 109 (6): 2314-21, 2007
51. Athale UH, Razzouk BI, Raimondi SC, et al.: Biology and outcome of childhood acute megakaryoblastic leukemia: a single institution's experience. *Blood* 97 (12): 3727-32, 2001.
52. Schweitzer J, Zimmermann M, Rasche M, et al.: Improved outcome of pediatric patients with acute megakaryoblastic leukemia in the AML-BFM 04 trial. *Ann Hematol* 94 (8): 1327-36, 2015
53. de Rooij JD, Branstetter C, Ma J, et al.: Pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia is characterized by distinct genomic subsets with varying outcomes. *Nat Genet* 49 (3): 451-456, 2017
54. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, et al.: Central nervous system disease in pediatric acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 64 (12): , 2017
55. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, et al.: The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect

- survival: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 55 (3): 414-20, 2010.
56. Lugthart S, Gröschel S, Beverloo HB, et al.: Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 28 (24): 3890-8, 2010
57. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al.: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 120 (16): 3187-205, 2012.
58. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, et al.: A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties. *Br J Haematol* 107 (1): 69-79, 1999
59. Marcucci G, Mrózek K, Ruppert AS, et al.: Abnormal cytogenetics at date of morphologic complete remission predicts short overall and disease-free survival, and higher relapse rate in adult acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B study 8461. *J Clin Oncol* 22 (12): 2410-8, 2004
60. Sievers EL, Lange BJ, Alonzo TA, et al.: Immunophenotypic evidence of leukemia after induction therapy predicts relapse: results from a prospective Children's Cancer Group study of 252 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 101 (9): 3398-406, 2003
61. Webb DK: Management of relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 106 (4): 851-9, 1999
62. Webb DK, Wheatley K, Harrison G, et al.: Outcome for children with relapsed acute myeloid leukaemia following initial therapy in the Medical Research Council (MRC) AML 10 trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Leukemia* 13 (1): 25-31, 1999.
63. Nakayama H, Tabuchi K, Tawa A, et al.: Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy under the AML99 protocol. *Int J Hematol* 100 (2): 171-9, 2014

64. Gorman MF, Ji L, Ko RH, et al.: Outcome for children treated for relapsed or refractory acute myelogenous leukemia (rAML): a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia (TACL) Consortium study. *Pediatr Blood Cancer* 55 (3): 421-9, 2010
65. Bachas C, Schuurhuis GJ, Reinhardt D, et al.: Clinical relevance of molecular aberrations in paediatric acute myeloid leukaemia at first relapse. *Br J Haematol* 166 (6): 902-10, 2014
66. Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, et al.: Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 24 (8): 1422-8, 2010.
67. Wells RJ, Adams MT, Alonzo TA, et al.: Mitoxantrone and cytarabine induction, high-dose cytarabine, and etoposide intensification for pediatric patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Children's Cancer Group Study 2951. *J Clin Oncol* 21 (15): 2940-7, 2003.
68. Dinndorf PA, Avramis VI, Wiersma S, et al.: Phase I/II study of idarubicin given with continuous infusion fludarabine followed by continuous infusion cytarabine in children with acute leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 15 (8): 2780-5, 1997
69. Capizzi RL, Davis R, Powell B, et al.: Synergy between high-dose cytarabine and asparaginase in the treatment of adults with refractory and relapsed acute myelogenous leukemia--a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 6 (3): 499-508, 1988
70. Kaspers GJ, Zimmermann M, Reinhardt D, et al.: Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol* 31 (5): 599-607, 2013
71. Chaleff S, Hurwitz CA, Chang M, et al.: Phase II study of 2-chlorodeoxyadenosine plus idarubicin for children with acute myeloid leukaemia in first relapse: a paediatric oncology group study. *Br J Haematol* 156 (5): 649-55, 2012

72. Webb DK: Management of relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 106 (4): 851-9, 1999
73. Quarello P, Fagioli F, Basso G, et al.: Outcome of children with acute myeloid leukaemia (AML) experiencing primary induction failure in the AIEOP AML 2002/01 clinical trial. *Br J Haematol* 171 (4): 566-73, 2015
74. Zwaan CM, Reinhardt D, Zimmerman M, et al.: Salvage treatment for children with refractory first or second relapse of acute myeloid leukaemia with gemtuzumab ozogamicin: results of a phase II study. *Br J Haematol* 148 (5): 768-76, 2010
75. Mejía-Aranguré JM, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Rodríguez-Zepeda M del C, Martín-Trejo JA, Duarte-Rodríguez DA, et al. Descriptive epidemiology of children with acute myeloid leukemia residing in Mexico city: A report from the Mexican inter-institutional group for identifying childhood leukemia causes. *Gac Med Mex.* 2016;152:66–77.
76. García Mendez, K. R., Paredes-Aguilera, R.- & López-Santiago, N. Curso clínico de pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, experiencia de 14 años: 1996 - 2009. (2011).