



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

Facultat de Medicina y Odontologia de la Universitat de València

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

3139 Programa de doctorado en Medicina

TESIS DOCTORAL

**REVISIÓN DE LOS RESULTADOS DEL PROTOCOLO SHOP LMA
2007 PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE
AGUDA EN NIÑOS**

Presentada por:

Bárbara Torres Guerola

Dirigida por:

Profesor Rafael Fernández- Delgado Cerdá

Profesora Isabel Badell Serra

Valencia, junio de 2021



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

Facultat de Medicina y Odontologia de la Universitat de València

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

3139 Programa de doctorado en Medicina

TESIS DOCTORAL

**REVISIÓN DE LOS RESULTADOS DEL PROTOCOLO SHOP LMA
2007 PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE
AGUDA EN NIÑOS**

Presentada por:

Bárbara Torres Guerola
Licenciada en Medicina

Dirigida por:

Profesor Rafael Fernández- Delgado Cerdá
Profesora Isabel Badell Serra

Valencia, junio de 2021



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

RAFAEL FERNÁNDEZ-DELGADO CERDÁ, Doctor en Medicina y Profesor Titular de Pediatría.

ISABEL BADELL SERRA, Doctora en Medicina y Profesora Titular de Pediatría.

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral titulada: **“Revisión de los resultados del protocolo SHOP LMA 2007 para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en niños”**, corresponde al trabajo realizado íntegramente por Doña **Bárbara Torres Guerola**, bajo su supervisión y que, a su juicio reúne los requisitos necesarios para la obtención del grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman el siguiente certificado en Valencia a 1 de junio de 2021.

Fdo. Profesor Rafael Fernández Delgado Cerdá

Fdo. Profesora Isabel Badell Serra

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a los pacientes y sus familias, por su confianza y su manera ejemplar de afrontar las dificultades.

A mis compañeros del hospital, amigos y confidentes, tesoros de una riqueza incalculable.

A mis tutores, el Dr. Rafael Fernández- Delgado Cerdá por su calma y su confianza, a la Dra. Isabel Badell Serra por su energía y su tenacidad. Gracias a ellos me ha sido posible finalizar esta tesis.

A los compañeros del grupo de leucemias de la SEHOP, por su generosidad y por confiar en mí para obtener los resultados del trabajo de toda una vida. Quisiera nombrar especialmente a la Dra. Amparo Verdeguer que me trajo de vuelta a casa y al Dr. Chema Fernández, amigo, mentor y un largo etc. Su ejemplo es una guía para mí.

A los compañeros pediatras de oncología infantil, que además de atender a los pacientes con humanidad y rigor, sacan tiempo para registrar datos.

A Victoria Fornés por arrojar luz sobre los números y darles sentido.

A Sandra Carreño por su amistad y su eficacia inigualable.

A mis amigos y especialmente a Antonio Núñez, por la motivación de hacer la tesis al mismo tiempo y por acompañarme con su cariño y profesionalidad en el día más feliz y complicado de mi vida.

A Jaime y Alicia por hacernos la vida fácil, por su disponibilidad e inmenso cariño.

A mis padres, Manuel y María José, primeros universitarios de sus respectivas familias. Educadores natos, divertidos y luchadores como nadie. A ellos les debo todo lo que soy.

A mi hermana Marisé por su apoyo y su alegría, por Sara y Guillem y por enseñarme a ser mejor madre. A mi hermano Manuel, por aparecer en nuestras vidas a mis casi 13 años, por la compañía en el estudio en las tardes calurosas de verano.

A mis abuelos y abuelas, especialmente al abuelo Pepe, al que más llegué a conocer, que de haber nacido en tiempos mejores se hubiesen doctorado cum laude.

A Alberto porque contigo todo es fácil, por ser mi faro y mi biblioteca de Alejandría, por albergar dentro de ti tantas cosas buenas y ofrecérmelas todas.

Por último, a Néstor, doctorando como yo, saber que venías me dio la energía necesaria para continuar este trabajo. Por ti y para ti es ya todo lo que hago.

ÍNDICE ALFABÉTICO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

AIE. Ara- C-Idarrubicina- Etopósido
AIEOP. Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátricas
AR. Alto Riesgo
Ara-C. Citarabina/ Arabinósido de Citosina
AREB-t. Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación
ATG. Globulina Antitimocítica
ATRA. Ácido Holo-Transretinoico
auto. Autólogo
BFM. Berlin- Frankfurt-Münster
BNP. Péptido natriurético cerebral
BR. Bajo Riesgo
BUMEL. Busulfán-Melfalán
C1. Consolidación 1
C2. Consolidación 2
CBF. Core Building Factor
CEIC. Comité Ético de Investigación Clínica
CF. Citometría de Flujo
CFM. Ciclofosfamida
CID. Coagulación intravascular diseminada
COG. Children's Oncology Group
DE. Desviación estándar o típica
DPT. Duplicaciones Parciales en Tándem Internos
EMR. Enfermedad Mínima Residual
FAB. French-American-British
FAVI. Fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo
FEVI. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FISH. Hibridación Fluorescente in Situ
G-CSF. Factor Estimulador de Colonias Granulocíticas
HLA. Antígenos Leucocitarios Humanos
I1. Inducción 1
I2. Inducción 2
ICT. Irradiación Corporal Total
IF. Inmunofenotipo
inv. Inversión
IT. Intratecal

ITD. Duplicación en tándem interna
ITD AR. Proporción del Alelo Mutante ITD con respecto al Alelo Normal
iv. Intravenoso
JCCG. Japan Children's Cancer Group
LAIP. Leukemia associated immunophenotype
LANL. Leucemia Aguda No Linfoblástica
LCR. Líquido Céfaloraquídeo
LLA. Leucemia Linfoblástica Aguda
LMA. Leucemia Mieloide Aguda
LMMJ. Leucemia Mielomonocítica Juvenil
MAR. Muy Alto Riesgo
MLL. Mixed Lineage Leukemia
MO. Médula Ósea
MPAL. Leucemia Aguda de Inmunofenotipo Mixto
MPO. Mieloperoxidasa
MRC. Medical Research Council
MRT. Mortalidad Relacionada con el Trasplante
NGS. Next Generation Sequencing
NOPHO. Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology
NPM1. Nucleofosmina
OMS. Organización Mundial de la Salud
PAS. Ácido periyódico de Schiff
PCR. Reacción en Cadena de la Polimerasa
PETHEMA. Programa Español de Tratamientos en Hematología
RC. Remisión Completa
RETI. Registro Español de Tumores Infantiles
RR. Riesgo relativo
sc. Subcutáneo
SCU. Sangre de Cordón Umbilical
SEHH. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
SEHOP. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas
SG. Supervivencia Global
SLE. Supervivencia Libre de Eventos
SMD. Síndrome Mielodisplásico
SNC. Sistema Nervioso Central
SP. Sangre Periférica
TP. Tiempo de protrombina

TPH. Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
TTPa. Tiempo de tromboplastina parcial activada
VP-16. Etopósido

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. FACTORES CITOGÉNÉTICOS QUE DEFINEN GRUPOS DE RIESGO EN LMA PEDIÁTRICA.	42
TABLA 2. PANEL PARA EL DIAGNÓSTICO DE LMA Y LA DE IF MIXTO EN PEDIATRÍA POR INMUNOFENOTIPO.	46
TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2016 DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y OTRAS NEOPLASIAS RELACIONADAS.	50
TABLA 4. SUPERVIVENCIA DE LA LMA PEDIÁTRICA SEGÚN LOS DISTINTOS GRUPOS COOPERATIVOS.	52
TABLA 5. RESULTADOS SHOP LANL 2001, COMPARADOS CON LOS DE OTROS PROTOCOLOS.	60
TABLA 6. SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA DE LA LMA EN ESPAÑA (0-14 AÑOS) A 3 Y 5 AÑOS DEL DIAGNÓSTICO. POR COHORTES DE AÑO DE INCIDENCIA, 1980-2014.....	62
TABLA 7. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN.	67
TABLA 8. QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN.	68
TABLA 9. FACTORES PRONÓSTICOS MÁS ACEPTADOS EN LA LMA PEDIÁTRICA. BR: BAJO RIESGO. AR: ALTO RIESGO. MAR: MUY ALTO RIESGO.	74
TABLA 10. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN CICLOS 1 Y 2 (AIE).	78
TABLA 11. TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN 1.	80
TABLA 12. TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN 2.	81
TABLA 13. TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.	84
TABLA 14. RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO RECOMENDADO EN CASOS DE ALTO RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD.	85
TABLA 15. DOSIFICACIÓN DE BUSULFÁN, 4 DOSIS/DÍA Y 1 DOSIS/DÍA RESPECTIVAMENTE.	86
TABLA 16. ACONDICIONAMIENTO EN EL CASO DE UTILIZAR ICT.....	87
TABLA 17. DEFINICIÓN DE GRUPOS DE RIESGO SEGÚN ALTERACIONES GENÉTICAS Y EMR.	90

TABLA 18. CASOS REGISTRADOS EN EL RETI DE LMA, PERIODO DE INCIDENCIA 2007-2017, EDAD 0-14 AÑOS. POR GRUPOS DE EDAD Y POR AÑO SIMPLE DE INCIDENCIA.	93
TABLA 19. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD AL DIAGNÓSTICO.	114
TABLA 20. ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS PRESENTES EN CADA UNO DE LOS PROTOCOLOS.	116
TABLA 21. RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL DÍA +21 Y AL FINAL DE LA INDUCCIÓN...	117
TABLA 22. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN AMBOS PROTOCOLOS.	119
TABLA 23. EXITUS EN LOS DIFERENTES MOMENTOS DEL TRATAMIENTO.	120
TABLA 24. RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD.	121
TABLA 25. EXITUS EN LOS PACIENTES EN RECIDIVA.	121
TABLA 26. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES EN RECIDIVA.	122
TABLA 27. INFECCIONES DURANTE Y TRAS LA PRIMERA INDUCCIÓN.	123
TABLA 28. ESTUDIO DE LA VARIABLE INFECCIÓN A LO LARGO DE TODO EL TRATAMIENTO.	125
TABLA 29. ESTUDIO DE LA VARIABLE INFECCIÓN A LO LARGO DE LOS 4 CICLOS DE QUIMIOTERAPIA.	128
TABLA 30. ESTUDIO DE LA TOXICIDAD RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO EN CADA UNO DE LOS PROTOCOLOS.	130
TABLA 31. ANÁLISIS DE LA TOXICIDAD CARDIOLÓGICA EN EL PROTOCOLO SHOP LMA 2007.	133
TABLA 32. SUPERVIVENCIA GLOBAL A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS.....	135
TABLA 33. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS.	138
TABLA 34. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA EDAD.	141
TABLA 35. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN EL SEXO	143
TABLA 36. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN EL GRUPO DE RIESGO.	145
TABLA 37. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN EL ÍNDICE DE RIESGO FINAL.	147

TABLA 38. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE HEPATOSPLENOMEGALIA.....	149
TABLA 39. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA AFECTACIÓN DE LCR.151	
TABLA 40. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE CID AL DIAGNÓSTICO.	153
TABLA 41. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE SÍNDROME PRELEUCÉMICO.....	155
TABLA 42. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE T (8;21) AML1/ETO.	157
TABLA 43. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE INV (16) (p13; q22) CBFb-MYH11X.	159
TABLA 44. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE ALTERACIÓN EN 11Q23MLL.....	161
TABLA 45. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE ALTERACIONES MÚLTIPLES.	163
TABLA 46. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE OTRAS ALTERACIONES.	165
TABLA 47. COMPARACIÓN DE LA SG Y SLE ENTRE PROTOCOLOS SEGÚN LAS ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS.	167
TABLA 48. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN EL PORCENTAJE DE BLASTOS EN EL DÍA +21.....	169
TABLA 49. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA REMISIÓN COMPLETA TRAS I1.	171
TABLA 50. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA REALIZACIÓN O NO DE TRASPLANTE.	173
TABLA 51. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN EL TIPO DE TRASPLANTE.175	

TABLA 52. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS EN EL GRUPO DE TRASPLANTES ALOGÉNICOS.....	177
TABLA 53. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA EL PROTOCOLO SHOP LMA 2007 SEGÚN LA PRESENCIA DE FLT3- ITD.....	179
TABLA 54. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA EL PROTOCOLO SHOP LMA 2007 SEGÚN LA PRESENCIA DE NPM1.....	180
TABLA 55. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA EL PROTOCOLO SHOP LMA 2007 SEGÚN LA PRESENCIA DE WT-1.....	182
TABLA 56. ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL PARA AMBOS PROTOCOLOS.....	185
TABLA 57. ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD PARA AMBOS PROTOCOLOS	186
TABLA 58. ACTUALIZACIÓN DE LOS PACIENTES DE AMBOS PROTOCOLOS. ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	188
TABLA 59. MARCADORES PRONÓSTICOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS PROSPECTIVOS INTERNACIONALES EN LMA PEDIÁTRICA.....	210
TABLA 60. RESULTADOS RECIENTEMENTE PUBLICADOS DE LOS DISTINTOS GRUPOS INTERNACIONALES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LMA PEDIÁTRICA.....	211

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE LAS ANOMALÍAS I Y II EN LMA PEDIÁTRICA.	36
FIGURA 2. MODELO DE LOS EVENTOS GENÉTICOS QUE COOPERAN EN LA LEUCEMOGÉNESIS EN LMA.	38
FIGURA 3. CURVAS DE SUPERVIVENCIA PARA LOS PACIENTES CON REORDENAMIENTO 11Q23/MLL AGRUPADOS EN BASE A LOS DISTINTOS " "PARTNER" ".	40
FIGURA 4. SHOP LANL 2001/LPA 99: SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO.	59
FIGURA 5. SHOP LANL 2001. RESULTADOS DEL TPH (MAYO DE 2007).	61
FIGURA 6. SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS DEL DIAGNÓSTICO DE LA LMA EN ESPAÑA (0-14 AÑOS) POR COHORTES DE AÑO DE INCIDENCIA, 1980-2012. N=897 CASOS.	63
FIGURA 7. ESQUEMA GENERAL DE TRATAMIENTO SHOP LMA 2007.	77
FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN EL AÑO DE DIAGNÓSTICO.	110
FIGURA 9. NÚMERO TOTAL DE EPISODIOS DE FIEBRE O INFECCIÓN DE CADA PACIENTE A LO LARGO DE TODO EL TRATAMIENTO.	126
FIGURA 10. NÚMERO TOTAL DE EPISODIOS DE FIEBRE O INFECCIÓN DE CADA PACIENTE A LO LARGO DE LOS 4 CICLOS DE QUIMIOTERAPIA.	129
FIGURA 11. SUPERVIVENCIA GLOBAL A 60 MESES (5 AÑOS) PARA AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.	136
FIGURA 12. SUPERVIVENCIA GLOBAL PARA AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO HASTA DONDE SE DISPONE DE DATOS.	137
FIGURA 13. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A LOS 60 MESES (5 AÑOS) PARA AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.	139
FIGURA 14. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD PARA AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO HASTA DONDE SE DISPONE DE DATOS.	140
FIGURA 15. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA EDAD.	142
FIGURA 16. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN EL SEXO.	144

FIGURA 17. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN EL GRUPO DE RIESGO.	146
FIGURA 18. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN EL ÍNDICE DE RIESGO FINAL.	148
FIGURA 19. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE HEPATOESPLENOMEGALIA.	150
FIGURA 20. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA AFECTACIÓN DE LCR.	152
FIGURA 21. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE CID AL DIAGNÓSTICO.	154
FIGURA 22. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE SÍNDROME PRELEUCÉMICO.	156
FIGURA 23. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE T (8;21) AML1/ETO.	158
FIGURA 24. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE INV (16) (p13; q22) CBFb-MYH11X.	160
FIGURA 25. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE ALTERACIÓN EN 11q23MLL.	162
FIGURA 26. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE ALTERACIONES MÚLTIPLES.	164
FIGURA 27. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA PRESENCIA DE OTRAS ALTERACIONES.	166
FIGURA 28. COMPARACIÓN DE LA SG Y SLE ENTRE PROTOCOLOS SEGÚN LAS ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS.	168
FIGURA 29. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN EL PORCENTAJE DE BLASTOS EN EL DÍA +21.	170
FIGURA 30. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA REMISIÓN COMPLETA TRAS I1.	172

FIGURA 31. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN LA REALIZACIÓN O NO DE TRASPLANTE.	174
FIGURA 32. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS SEGÚN EL TIPO DE TRASPLANTE.	176
FIGURA 33. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA AMBOS PROTOCOLOS EN EL GRUPO DE TRASPLANTES ALOGÉNICOS.	178
FIGURA 34. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA EL PROTOCOLO SHOP LMA 2007 SEGÚN LA PRESENCIA DE FLT3- ITD.	179
FIGURA 35. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA EL PROTOCOLO SHOP LMA 2007 SEGÚN LA PRESENCIA DE NPM1.	181
FIGURA 36. SG Y SLE A 5 AÑOS PARA EL PROTOCOLO SHOP LMA 2007 SEGÚN LA PRESENCIA DE WT- 1.	182

RESUMEN

Antecedentes: SHOP LMA 2007 fue el protocolo vigente en el grupo SHOP para el tratamiento de la LMA infantil entre 2007 y 2017. Se concibió como un protocolo de ámbito nacional, diseñado para tratar de manera uniforme a los niños con LMA y mejorar su pronóstico. Este protocolo recogía algunas novedades con respecto al anterior, principalmente: Exclusión de las leucemias promielocíticas y de los pacientes con síndrome de Down (recomendando para ellos un protocolo específico), definición de nuevos factores pronósticos, aumento de los ciclos de quimioterapia, reajuste de las indicaciones de trasplante de progenitores hematopoyéticos, refuerzo del tratamiento de soporte y ajuste de dosis de antraciclinas para adaptarse a los límites de alto riesgo de cardiotoxicidad.

El análisis de los datos del protocolo SHOP LMA 2007 puede aportar información sobre el impacto de estos cambios en la supervivencia de los pacientes pediátricos con LMA. Esto permite mejorar el diseño de futuros estudios.

Hipótesis: El análisis de los datos de los protocolos anteriores para el tratamiento de LMA en niños (SHOP 96 y SHOP 2001) demostró una mortalidad por complicaciones, no sólo en el período precoz sino a lo largo de todo el tratamiento, más alta que las comunicadas por otros grupos. A través de los cambios implementados en SHOP LMA 2007 se buscó reducir la mortalidad relacionada con complicaciones sin perder eficacia.

Objetivos: El objetivo fundamental de este estudio ha sido determinar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) de aquellos pacientes con LMA tratados con el protocolo SHOP LMA 2007, comparando los resultados con los obtenidos con el protocolo previo SHOP LANL 2001, sirviendo estos datos como reflexión sobre el funcionamiento del grupo SHOP en nuestro país. Como objetivos secundarios se distinguieron dos tipos: los de eficacia y los de seguridad. Dentro de los de eficacia encontramos, en primer lugar, la respuesta al tratamiento inicial de inducción con el porcentaje de blastos en MO tras el primer y segundo ciclo de inducción. Posteriormente, la tasa de remisión completa tras completar los dos ciclos de inducción y el tiempo de RC, esto es, el tiempo hasta que ocurre la primera recaída de la enfermedad. Se analizaron las recidivas y la evolución de los pacientes tras la recaída. Finalmente, se estudió el papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos, autólogo y alogénico, en estos pacientes. En relación con los objetivos de seguridad, se evaluaron la toxicidad y las infecciones durante el tratamiento.

Pacientes y métodos: Dado que todos los pacientes incluidos en este protocolo (de ámbito nacional) deberían haber sido registrados, una vez confirmado el diagnóstico, en el centro de datos Clever Instruments S.L se procedió a la revisión y análisis de dicha base de datos tras la obtención del permiso correspondiente por parte de la Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica (responsable de la elaboración del protocolo y valoración de los resultados) y del comité ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. A continuación, se realizaron análisis

comparativos con el protocolo anterior (SHOP LANL 2001) comparando variables clínicas al diagnóstico, respuesta al tratamiento y finalmente análisis de supervivencia y estudio de factores pronósticos.

Resultados: Recogimos un total de 287 pacientes: 119 correspondientes al protocolo de 2001 (41,5%) y 168 pacientes correspondientes al protocolo de 2007 (58,5%). La población de ambos protocolos se demostró homogénea. En cuanto al estudio de toxicidad e infecciones se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de protocolo SHOP LMA 2007 en la respuesta en el día + 21 tras la primera inducción, reducción del número de recaídas, menor número de infecciones y menor toxicidad digestiva. Se demostró una mejora en la SG a 5 años en los pacientes del protocolo 2007 (60% vs 70,4)($p=0,04$). En cuanto a la SLE la diferencia no fue estadísticamente significativa (52,3% vs 59,2%) ($p=0,4$). En el análisis de factores pronósticos (regresión multivariable de Cox) no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas.

Conclusiones: Los cambios implementados en el protocolo 2007 se tradujeron en una mejoría de la supervivencia global y, pero no en libre de enfermedad. Sin embargo, resulta difícil atribuir la mejora únicamente al cambio de protocolo. Por otro lado, se mostró una reducción en el número de infecciones y en la toxicidad digestiva lo cual es importante para el paciente. Con los datos actuales se justifica el cambio de protocolo realizado en 2017.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	31
1.1. La leucemia mieloide aguda en pediatría.....	31
1.1.1. Epidemiología.....	32
1.1.2. Etiología.....	32
1.1.3. Modelo de leucemogénesis.....	33
1.1.4. Factores pronósticos.....	38
1.1.5. Diagnóstico.....	44
1.1.6. Clasificación.....	48
1.1.7. Tratamiento.....	51
1.2. Tratamiento de la leucemia mieloide aguda pediátrica en España: antecedentes.....	54
1.3. El protocolo SHOP LMA 2007.....	63
1.3.1. Generalidades.....	63
1.3.2. Estudios biológicos.....	68
1.3.3. Pauta diagnóstica.....	71
1.3.4. Factores pronósticos.....	73
1.3.5. Grupos de riesgo.....	75
1.3.6. Esquema general de tratamiento.....	77
1.3.7. Detalle del tratamiento.....	78
1.3.7.1. Tratamiento de inducción (Ciclos 1 y 2): AIE.....	78
1.3.7.2. Tratamiento de consolidación 1.....	80
1.3.7.3. Tratamiento de consolidación 2.....	81
1.3.8. Tratamiento de la leucemia extramedular.....	81

1.3.9.	Trasplante de progenitores hematopoyéticos.	82
1.3.10.	Resumen del tratamiento de soporte.	87
1.3.11.	Controversias.	88
2.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	95
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	97
3.1.	Hipótesis.....	97
3.2.	Objetivos.	97
3.2.1.	Objetivo principal.....	97
3.2.2.	Objetivos secundarios.....	98
4.	PACIENTES Y MÉTODOS.....	99
4.1.	Pacientes.	100
4.1.1.	Criterios de inclusión.	100
4.1.2.	Criterios de exclusión.....	101
4.2.	Criterios de respuesta al tratamiento.....	101
4.3.	Método y variables analizadas.	102
4.4.	Tratamiento de los datos y análisis estadístico.	106
5.	RESULTADOS.	109
5.1.	Características de la muestra.	109
5.2	Análisis descriptivo y bivalente. Comparación de grupos según protocolo de tratamiento.....	111
5.3	Análisis de la toxicidad e infecciones.....	122
5.4	Análisis de supervivencia y factores pronósticos.....	134
5.4.1.	Supervivencia global.....	134
5.4.2.	Supervivencia libre de evento.	137

5.4.3. Según grupos de edad	140
5.4.4. Según sexo.	143
5.4.5. Según la clasificación por grupos de riesgo.	144
5.4.6. Según índice de riesgo final.....	147
5.4.7. Según cifra de leucocitos al diagnóstico.	149
5.4.8. Según hepatoesplenomegalia.	149
5.4.9. Según la afectación de líquido cefalorraquídeo (LCR).	151
5.4.10. Según presencia de CID.	153
5.4.11. Según la presencia de síndrome preleucémico.	155
5.4.12. Según la citogenética.....	157
t (8;21) <i>AML1/ETO</i>	157
Inv (16) (p13; q22) <i>CBFb-MYH11X</i>	159
Alteración en <i>11q23MLL</i>	161
Alteraciones múltiples.....	163
Otras alteraciones	165
5.4.13. Según el porcentaje de blastos en el día +21.....	169
5.4. 14. Según la remisión completa tras I1.....	171
5.4.15. Según el trasplante: sí o no.	173
5.4.16. Según el tipo de trasplante: alogénico o autólogo	175
5.4.16. Según las características moleculares.	178
<i>FLT3-ITD</i>	178
<i>NPM1</i>	180
<i>WT-1</i>	181
5.4.17. Análisis de los factores pronósticos.....	183

5.5. Actualización de los pacientes.....	186
6.DISCUSIÓN.	191
6.1. Sobre las características de la muestra.....	193
6.2. Sobre la supervivencia global y libre de evento.	194
6.3. Sobre las características de la LMA al diagnóstico.....	196
6.4. Sobre la respuesta al tratamiento.	200
6.5. Sobre los factores pronósticos.	202
6.6. Sobre la toxicidad e infecciones secundarias al tratamiento.....	203
6.7. Sobre el trasplante de progenitores hematopoyéticos.	207
6.8. Comentarios finales. Limitaciones y fortalezas del estudio.	212
7. CONCLUSIONES.	219
8. BIBLIOGRAFÍA.....	221
9. ANEXOS.	248
ANEXO I. LISTADO DE HOSPITALES CON PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO	248
ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PROTOCOLO SHOP LMA 2007.	251
ANEXO III. HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS DEL PROTOCOLO SHOP LMA 2007.	256
ANEXO IV. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN Y CONSOLIDACIÓN EMPLEADA EN LOS PROTOCOLOS.....	265
ANEXO V. VALORACIÓN DE TOXICIDAD EN SHOP- LMA- 2007.	266
ANEXO VI. DIAGRAMA DE EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES DE AMBOS PROTOCOLOS.	267

“...pero se levantó Néstor, suave en el hablar, elocuente orador de los pilios, de cuya boca fluían las palabras más dulces que la miel”.

Homero, *La Ilíada*

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. La leucemia mieloide aguda en pediatría.

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia clonal del tejido hematopoyético, caracterizada por la detención en la diferenciación y /o por la proliferación no controlada de células blásticas anormales de estirpe mieloide en la medula ósea lo que conlleva una menor producción de células hematopoyéticas normales, condicionando deficiencia de glóbulos rojos, plaquetas y glóbulos blancos normales (especialmente neutrófilos) en la sangre(1).

Al contrario que en los adultos, la leucemia mieloide aguda en pediatría es una enfermedad rara y heterogénea (2). A pesar de un solapamiento en cuanto a las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la LMA en adultos y niños, existen importantes diferencias respecto al diagnóstico y manejo de la enfermedad, que merecen recomendaciones específicas para cada grupo de edad. De hecho, hasta hace poco tiempo, era notable la ausencia de recomendaciones específicas para LMA pediátrica. Afortunadamente, existe un creciente interés de los grupos cooperativos de hematología y oncología pediátrica por desarrollar recomendaciones basadas en la evidencia para el mejor manejo de esta enfermedad en los niños. El trabajo cooperativo entre los diferentes grupos está dando sus frutos (3). Actualmente los pacientes pediátricos con LMA se tratan según protocolos estandarizados que proporcionan guías de tratamiento y

abordan preguntas científicas intentando responderlas mediante aleatorizaciones.

1.1.1. Epidemiología.

En los niños, las neoplasias hematológicas más frecuentes incluyen las leucemias agudas, de las cuales el 80% se clasifican como leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el 15% –20% como leucemia mieloide aguda (LMA). La incidencia de LMA en lactantes es de 1.5 por 100.000 individuos por año, disminuyendo a 0,9 por 100.000 individuos de 1 a 4 años y 0,4 por 100.000 individuos de 5 a 9 años, después de lo cual aumenta gradualmente hasta la edad adulta, alcanzando una incidencia de 16,2 por 100.000 personas mayores de 65 años (2). En resumen, la LMA pediátrica tiene una incidencia de 7 casos por millón de niños menores de 15 años.

1.1.2. Etiología.

En realidad, la causa subyacente de la LMA infantil es aún desconocida. En el caso de la LMA infantil generalmente ocurre de novo. En pacientes adultos y ancianos, la LMA suele ir precedida del síndrome mielodisplásico (SMD), pero en los niños, la aparición de LMA precedida por la evolución clonal de enfermedades mieloproliferativas preleucémicas, como el SMD o la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), es rara. Los individuos afectados de síndromes que conllevan alteraciones en la línea germinal, como aquellos con anemia de Fanconi o síndrome de Bloom, tienen un mayor riesgo de desarrollar LMA como una neoplasia maligna secundaria (4).

Recientemente, se han encontrado mutaciones de la línea germinal en varios genes, como *TP53*, *RUNX1*, *GATA2* y *CEBPA*, en familias con una inexplicable alta incidencia de LMA, lo que sugiere una predisposición familiar para el desarrollo LMA en algunos casos (5,5,6).

Los niños con síndrome de Down presentan clásicamente el subtipo megacarioblástico de LMA, siguiendo clásicamente a un trastorno mieloproliferativo transitorio en el período neonatal, que se caracteriza por mutaciones somáticas en el gen *GATA1*(7,8). Además, la LMA puede ocurrir después de radioterapia previa o quimioterapia que contiene agentes alquilantes o epipodofilotoxinas, como neoplasia secundaria (9). Estos casos se caracterizan típicamente por reordenamientos de *MLL* o por monosomía 7 (10,11).

1.1.3. Modelo de leucemogénesis.

Se postula que la LMA se origina por la cooperación de al menos dos eventos genéticos (2):

- *Alteraciones tipo I*: resultan en un aumento descontrolado de la proliferación y/o supervivencia de la célula leucémica y son con frecuencia mutaciones activadoras de genes implicados en la señal de vías de transducción, como *FLT3*, *KIT*, *N-RAS*, *K-RAS* y *PTPN11*.
- *Alteraciones tipo II*: este tipo de alteraciones provocan una disfunción en la diferenciación y principalmente tienen su origen en alteraciones en los factores de transcripción hematopoyéticos

debido a translocaciones características de la LMA como t (8; 21) (q22; q22) / *AML1-ETO* y reordenamientos del 11q/ 23 *MLL* o a mutaciones en genes como *NPM1* y *CEBPA*(12,13).

Las alteraciones citogenéticas tipo II más frecuentes en niños son t (8;21) (q22; q22), inv (16) (p13;1q22) (juntas conocidas como “*core binding factor*” (CBF)-AML)); t (15;17) (q22; q21) y el reordenamiento 11q23- *MLL* (5,6). Algunas de estas translocaciones, por ejemplo, t (1;22) (p13; q13), t (7;12) (q36; p13) y t (11;12) (p15; p13) son específicas de los niños y raramente se encuentran en adultos.

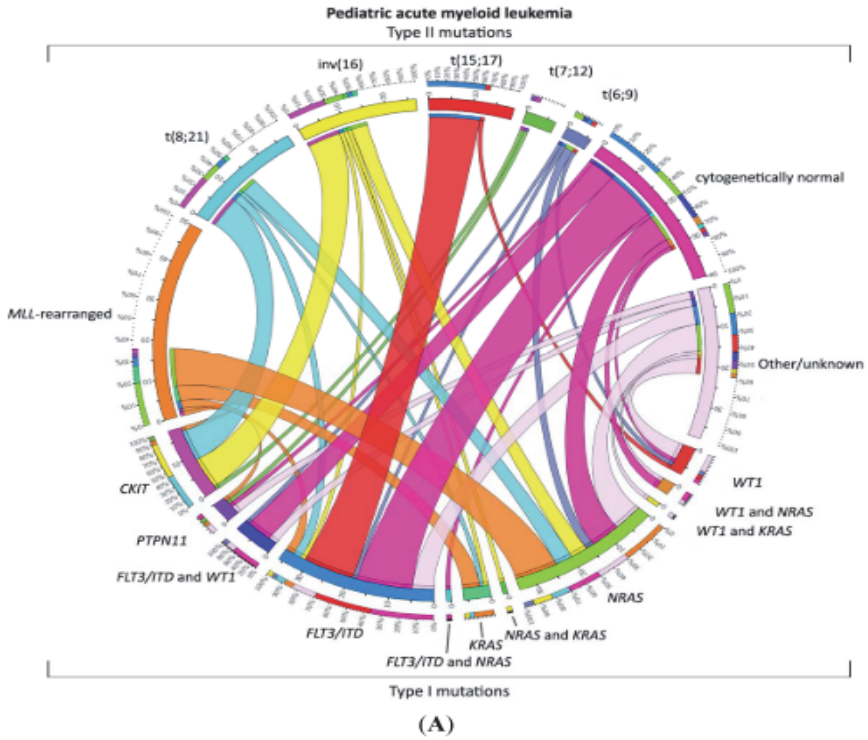
Las translocaciones que implican a los factores de transcripción hematopoyéticos, con frecuencia provocan una inadecuada regulación de la expresión génica, bien como resultado de la fusión con otro gen (“*partner*”) o bien por el reclutamiento de cofactores del complejo de transcripción.

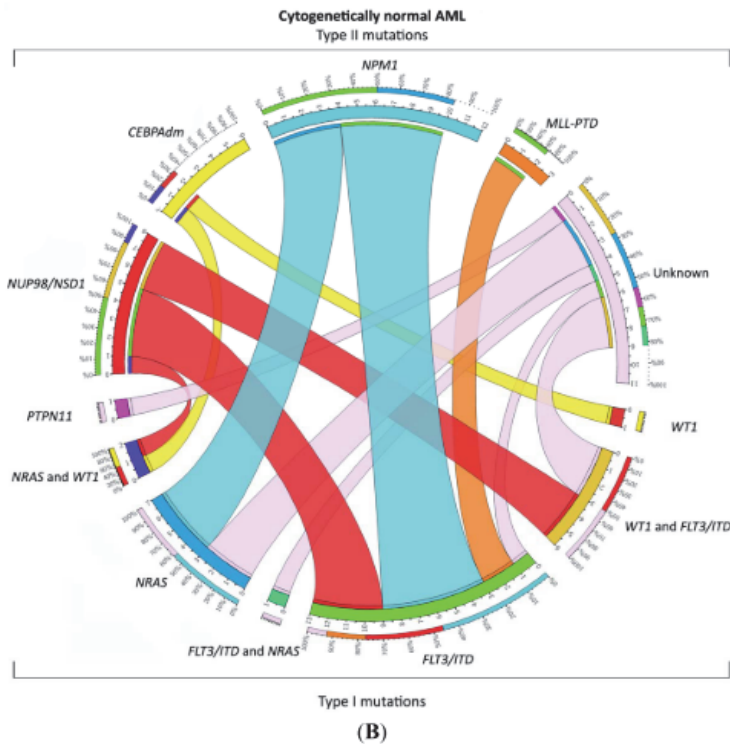
Sólo en un 20- 25% de los casos de LMA pediátrica no se han encontrado alteraciones en el cariotipo (14,15). En estos casos de aparente normalidad citogenética, mutaciones y translocaciones tipo II son identificadas en un 70% de los casos. También aparecen en este tipo de LMA, mutaciones *NPM1*, mutaciones bialélicas de *CEBPA*, así como translocaciones crípticas *NUP98/ NSD1*, todas ellas indetectables por el cariotipo convencional, que requieren técnicas de diagnóstico molecular adicionales para su detección (6,16–18).

La combinación de alteraciones tipo I y II no parece ser completamente aleatoria, ya que algunas combinaciones parecen más prevalentes que otras. Es el caso de las mutaciones de la vía de Ras, que se encuentran normalmente en combinación con reordenamientos de *MLL* o las mutaciones de *Kit* que se encuentran principalmente asociadas a CBF-AML. Por último, *FLT3/ITD* se encuentra con frecuencia en combinación con *PML/RARA* y *NUP98/NSD1* (14) (Figura 1).

Las mutaciones en los reguladores epigenéticos añaden un nivel más de complejidad y contribuyen tanto a la detección de la maduración como a la capacidad de proliferación, ambos necesarios para el desarrollo de LMA (Figura 2).

Figura 1. Distribución de las anomalías I y II en LMA Pediátrica.



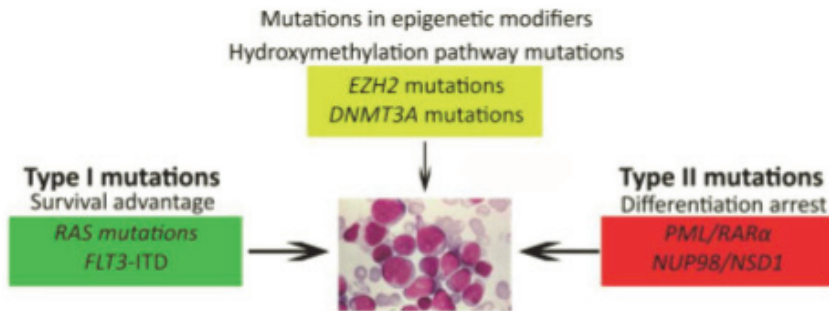


De: De Rooij J, Zwaan C, van den Heuvel-Eibrink M. *Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. J Clin Med.* 2015;4(1):127–49 (2).

(A) Mutaciones de tipo I y tipo II cooperantes en LMA pediátrica. La gráfica de circos representa la frecuencia de las mutaciones de Tipo II y la concurrencia de mutaciones de Tipo I en pacientes con LMA pediátrica de novo. La longitud del arco corresponde a la frecuencia de la mutación de tipo II y el ancho de la cinta, con el porcentaje de pacientes con una mutación de tipo I específica o una combinación de mutaciones de tipo I. FLT3 / ITD denota duplicación en tándem interna FLT3; (B) Mutaciones de tipo I y tipo II cooperantes en LMA citogenéticamente normal. El diagrama de circos representa la frecuencia de las mutaciones de Tipo II y la concurrencia de mutaciones de Tipo I en pacientes con LMA pediátrica “de novo” citogenéticamente normal. La longitud del arco corresponde a la frecuencia de la mutación de Tipo II y el ancho de la cinta con el

porcentaje de pacientes con una mutación de Tipo I específica o una combinación de mutaciones de Tipo I. FLT3 / ITD denota duplicación tándem interna FLT3.

Figura 2. Modelo de los eventos genéticos que cooperan en la leucemogénesis en LMA.



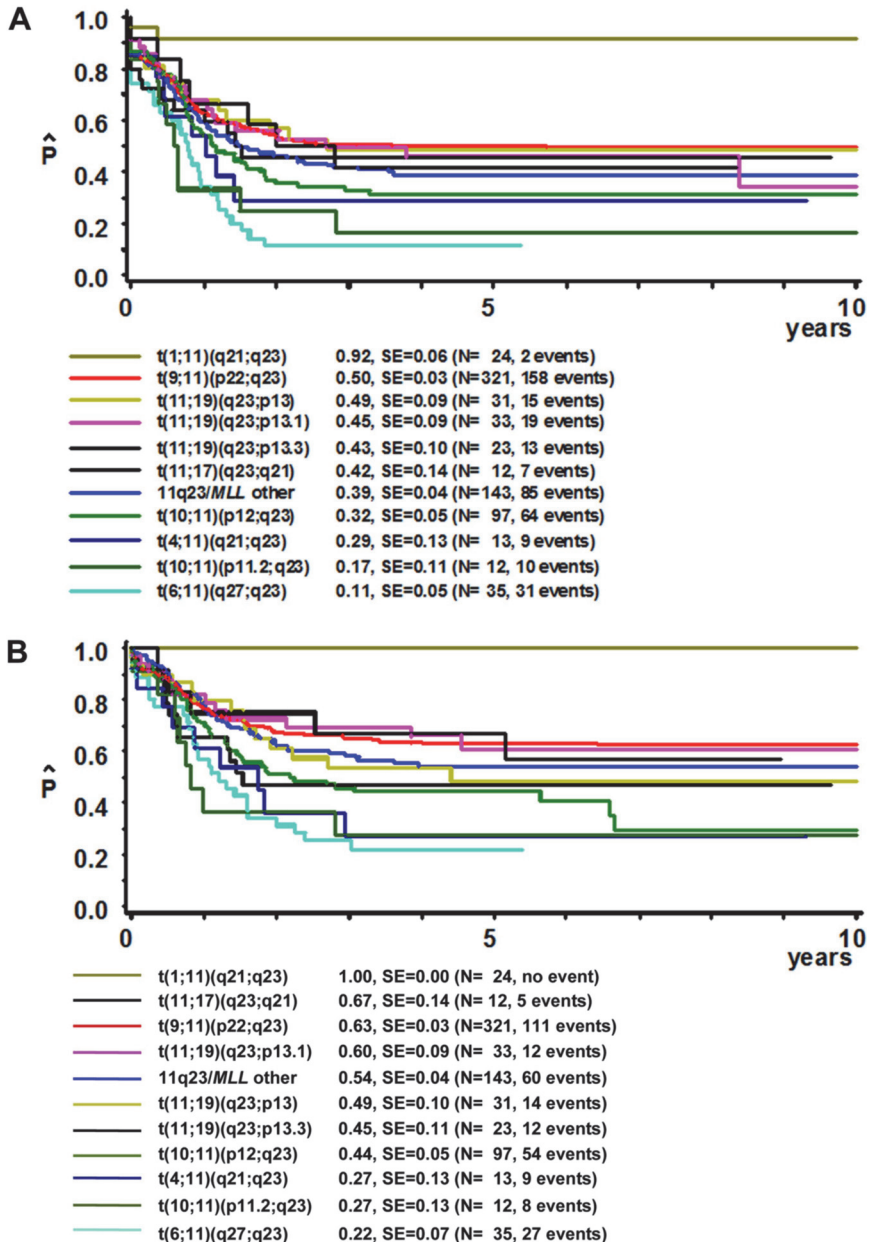
De: De Rooij J, Zwaan C, van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. *J Clin Med.* 2015;4(1):127–49 (2).

1.1.4. Factores pronósticos.

A la luz de todos estos conocimientos, se han podido establecer factores pronósticos y estratificación de los pacientes por grupos de riesgo. Actualmente se consideran como factores pronósticos más importantes para la supervivencia en la LMA pediátrica: la respuesta precoz al tratamiento (remisión completa (RC) tras 1 o 2 ciclos de quimioterapia) y las alteraciones genéticas y moleculares presentes (19). CBF- AML es un subgrupo con pronóstico favorable. El impacto del reordenamiento de MLL en la supervivencia es variable y depende del “partner” (20,21). Por

ejemplo, MLL con la translocación t (1;11) (q21; q23) se asocia con un pronóstico muy favorable en la LMA en niños (Figura 3). Por el contrario, se han reportado índices de supervivencia muy bajos en pacientes con translocaciones t (6;11) (q27; q23) y t (10;11) (p12; q23) (14,15).

Figura 3. Curvas de supervivencia para los pacientes con reordenamiento 11q23/MLL agrupados en base a los distintos "partner".



De: Balgobind BV et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. Blood. 2009 Sep 17;114(12):2489-96 (20).

(A) Supervivencia libre de evento. (B) Supervivencia global.

El caso de la LMA megacarioblástica (FAB M7) en pacientes sin síndrome de Down representa un subgrupo con mal pronóstico, a excepción de los pacientes con la translocación t (1;22) (11q; 13) que parece conferir un pronóstico más favorable (16).

La monosomía 7 es un muy conocido factor de mal pronóstico que confiere peores resultados en la mayoría de los estudios publicados. La deleción 7q es descrita como de riesgo intermedio en adultos, en contraste con lo que ocurre en la LMA en pediatría, en la que parece que el pronóstico de los pacientes con deleción de 7q depende de otras alteraciones citogenéticas (11,11,13). Otras alteraciones descritas como de mal pronóstico en adultos, alteraciones en los cromosomas 3q y 5q y cariotipos con monosomía, son raras en niños. Las mutaciones tipo I *WT1* y *FLT3/ITD* predicen un pronóstico desfavorable, esta última dependiendo de la proporción del alelo mutante con respecto al normal (*allele ratio*) (Tabla 1).

Tabla 1. Factores citogenéticos que definen grupos de riesgo en LMA pediátrica.

Favorable	t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB-MYH11 t(15;17)(q22;q21)/PML-RARA* Molecular (in CN-AML) NPM1-mutated AML CEBPA double mutation t(1;11)(q21;q23)/MLL-MLLT11(AF1Q) GATA1s†
Intermediate‡	Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse§
Adverse	-7, -5 or del(5q) inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2)/RPN1-MECOM(EVI1-MDS1-EAF) t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214 t(7;12)(q36;p13)/ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1) t(4;11)(q21;q23)/MLL-MLLT2(AF4) t(6;11)(q27;q23)/MLL-MLLT4(AF6) t(5;11)(q35;p15.5)/NUP98-NSD1 t(10;11)(p12;q23)/MLL-MLLT10(AF10)¶ complex karyotype# WT1mut/FLT3-ITD** t(9;22)(q34;q11.2)††

De: Creutzig U, Van Den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, De Bont E, et al. *Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from an international expert panel. Blood. 2012;120(16):3167–205 (19).*

* t (15; 17) / PML-RARA se trata por separado de otras LMA.

† En particular en pacientes con SD y lactantes con leucemia megacarioblástica aguda, se debe incluir el análisis de las mutaciones de GATA1. La identificación de la leucemia asociada a GATA1s en el mosaicismo de la trisomía 21 puede prevenir el sobretratamiento.

‡ Incluye todas las LMA con cariotipo normal, excepto las incluidas en el subgrupo favorable; la mayoría de estos casos están asociados con un pronóstico desfavorable, pero deben notificarse por separado, ya que pueden responder de manera diferente al tratamiento.

§ Para la mayoría de las anormalidades, el número de pacientes es escaso como para obtener firmes conclusiones sobre su importancia pronóstica.

|| Excluyendo las aberraciones genéticas recurrentes, como se define en la clasificación de la OMS 2008. ¶ Los resultados en t (10; 11) (p12; q23) son heterogéneos; por lo tanto, el pronóstico intermedio también puede ser adecuado.

Tres o más anomalías cromosómicas en ausencia de una de las translocaciones o inversiones recurrentes designadas por la OMS.

** Existen diferencias en la asignación de riesgos de FLT3-ITD considerando la relación alélica.

†† t (9; 22) es raro, pero se incluye porque se conoce su impacto pronóstico desfavorable.

Un subtipo especial de LMA es aquella con cariotipo normal, donde los resultados dependen de la presencia de mutaciones puntuales o translocaciones crípticas. Es el caso de *NPM1* y de las mutaciones bialélicas de *CEBPA*, que confieren un pronóstico favorable, mientras que la translocación críptica *NUP98/NSD1* confiere peor pronóstico debido a una inferior respuesta al tratamiento y mayor riesgo de recaída independientemente de otros factores.

1.1.5. Diagnóstico.

Existen unos requerimientos mínimos para el diagnóstico de la LMA en pediatría. Éstos son: morfología con citoquímica, inmunofenotipo, cariotipo, FISH y estudios moleculares específicos en la médula ósea (MO). El diagnóstico inicial puede realizarse en sangre periférica (SP) si la situación del paciente contraindica la realización de un aspirado de MO, siempre que la expresión en SP sea suficiente. El estudio del líquido céfaloraquídeo (LCR) es esencial en los niños. Si existe riesgo hemorrágico en su obtención a través de punción lumbar, la técnica puede ser pospuesta hasta la resolución de los factores que contribuyen a dicho riesgo.

Morfología: El estudio morfológico revela el porcentaje de células blásticas indiferenciadas, granuladas o atípicas, las estructuras intracelulares (bastones de Auer) y la presencia de mielodisplasia. La citoquímica confirma el linaje celular, mieloide (mieloperoxidasa (MPO) positiva) y la diferenciación monoblástica (esterasa no específica positiva). Si existe ambigüedad en cuanto a la morfología y la citoquímica, el inmunofenotipo será fundamental para el diagnóstico. La presencia de mielofibrosis, frecuentemente asociada a la leucemia megacarioblástica, puede conllevar problemas en la extracción de la muestra y subestimar el porcentaje de blastos. En estos casos, la realización de biopsia de MO será necesaria (22).

La diferenciación entre LMA y SMD puede resultar un reto en los pacientes con un bajo porcentaje de blastos. En estos casos, la realización de una biopsia de MO puede ayudar al diagnóstico. En los adultos un porcentaje

de blastos de 20% es el punto de corte utilizado para definir la LMA. En los niños el SMD puede presentarse con un porcentaje de blastos entre 20 y 30% (anemia refractaria con exceso de blastos en transformación). Una genética específica de LMA, la presencia de enfermedad extramedular y la progresión de la enfermedad en un corto período de tiempo (2- 4 semanas) apoyan el diagnóstico de LMA. En los niños con síndrome de Down, se realiza el diagnóstico de LMA aunque el porcentaje de blastos no alcance el 20% (19). La misma excepción es válida para LMA con bajo porcentaje de blastos y anomalías genéticas recurrentes t (15;17), t (8;21), inv (16) o t (16;16).

Inmunofenotipo (IF): Es un método rápido para identificar el linaje celular y diferenciar entre LLA y LMA. Es esencial para el diagnóstico de LMA megacarioblástica (positiva para marcadores plaquetarios como CD41 y/o CD61) y mínimamente diferenciada (MPO negativa por citoquímica pero positiva por IF para marcadores mieloides como MPO y /o CD13, CD33, CD117). El IF no sustituye al diagnóstico morfológico, lo complementa. De acuerdo con la clasificación actual de la OMS, sólo los marcadores MPO, lisozima, CD11c, CD14, CD64, i(intracelular) CD3, CD19, iCD22, iCD79a son necesarios para asignar el linaje mieloides o definir, si no, la leucemia aguda de inmunofenotipo mixto (MPAL). Actualmente, no existe estandarización entre los distintos grupos cooperativos en el uso de los paneles de anticuerpos para realizar el IF. El consenso en este aspecto mejoraría las técnicas de citometría de flujo (CF) para un mejor diagnóstico y determinación de la enfermedad mínima residual (EMR) en LMA pediátrica.

Otra de las preocupaciones actuales de los expertos, reside en la interpretación de los datos inmunofenotípicos. La Tabla 2 resume el panel recomendado para el diagnóstico de LMA en pediatría por inmunofenotipo.

Tabla 2. Panel para el diagnóstico de LMA y LA de IF mixto en pediatría por inmunofenotipo.

Diagnosis of AML*	
Precursor stage	CD34, CD117 , CD133, HLA-DR
Myelomonocytic markers	CD4, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33, CD36, CD64, CD65, CD184 (CXCR4) , intracellular† myeloperoxidase (IMPO), i-lysozyme
Megakaryocytic markers	CD41, CD42, CD61
Erythroid marker	CD235a
Leukemia specific antigen	NG2 homolog‡
Lineage aberrant antigens	<i>CD2, CD7, CD19, CD56</i>
Pan-leukocyte markers	<i>CD11a, CD45</i>
Diagnosis of MPAL§	
Myeloid lineage	IMPO or evidence of monocytic differentiation by at least two of <i>i-lysozyme, CD11c, CD14, CD64</i>
B-lineage	CD19 (strong) with at least 1 of iCD79a, iCD22, CD10 ; or CD19 (weak) with at least 2 of <i>iCD79a, iCD22, CD10</i>
T-lineage	iCD3 or surface CD3

De: Creutzig U, Van Den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, De Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from an international expert panel. Blood. 2012;120(16):3167–205 (19).

* La tabla proporciona una lista de marcadores seleccionados (aquellos en negrita representan el panel mínimo obligatorio requerido para cumplir con los criterios de la OMS y EGIL), que difiere del panel de adultos reportado por Döhner et al en solo unos pocos marcadores (en cursiva), lo que puede tener implicaciones diagnósticas o terapéuticas. † La expresión intracelular está representada por el prefijo "i". ‡ La mayoría de los casos con el gen MLL reordenado expresan el homólogo NG2 que reacciona con el

anticuerpo monoclonal 7.1. §Los requisitos para asignar MPAL se basan en los criterios de la OMS 2008. MPAL también se puede diagnosticar si hay 2 o más poblaciones de blastos de diferentes linajes.

Citogenética convencional y FISH (hibridación fluorescente in situ): La citogenética convencional puede detectar anomalías citogenéticas estructurales y numéricas en el 70-80% de los niños con LMA. Algunos genes de fusión, productos de translocaciones crípticas o pérdida de material cromosómico sólo pueden detectarse de manera fiable por FISH. Las anomalías cromosómicas más frecuentes en los niños con LMA incluyen: t (8;21) (q22; q22), inv (16) (p13.1q22) (core binding factor, CBF-AML), t (15;17) (q22; q21) /PML- RARA y anomalías en el reordenamiento de 11q23-MLL (hasta un 25%). Estas anomalías están presentes hasta en un 60% de LMA pediátrica, un porcentaje mucho más elevado que en adultos. Los cariotipos con monosomía, que se asocian a mal pronóstico en adultos, son extremadamente raros en niños. Por último, las alteraciones citogenéticas presentan una fuerte correlación con la edad: alrededor del 50% de los lactantes presentan reordenamientos de MLL, mientras que la presencia de CBF- AML aparece en niños más mayores.

Biología molecular: Según lo tratado anteriormente (modelo de leucemogénesis) en el diagnóstico rutinario de LMA pediátrica deben estudiarse por PCR marcadores moleculares con impacto pronóstico y terapéutico potencial: FLT3-ITD, WT1, C- KIT, CEBPA, NPM1 y anomalías relacionadas con MLL (19).

Secuenciación masiva: Varios trabajos para estudiar el perfil de expresión génica de la LMA pediátrica a través de la secuenciación masiva (NGS), han sido llevados a cabo en los últimos años con el fin de estudiar su potencial diagnóstico y determinar si puede sustituir o complementar a los actuales procesos diagnósticos basados en diferentes técnicas. Aunque su valor en el diagnóstico rutinario es aún limitado, se trata de una técnica emergente para el diagnóstico en el caso de pacientes con cariotipo normal (23,24).

1.1.6. Clasificación.

La LMA es una enfermedad heterogénea con respecto a su morfología, inmunofenotipo, cooperación de anomalías subyacentes en la línea somática y germinal, así como en su comportamiento clínico. El diagnóstico estándar está basado en la combinación de morfología, citoquímica, inmunofenotipo, citogenética y caracterización molecular de las células blásticas. De acuerdo con esto, cada paciente con LMA puede ser estratificado según su riesgo en un subgrupo con relevancia clínica. La clasificación clásica FAB (French- American- British) basada en la morfología ha sido sustituida hoy en día por la clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) actualizada por última vez en 2016 y que tiene en cuenta el cariotipo y las alteraciones moleculares (Tabla 3) (25–28). La citoquímica y el inmunofenotipo se utilizan normalmente para distinguir LMA de LLA y clasifican la enfermedad de acuerdo con el subtipo celular original y el estadio de diferenciación en el que se produce la

detención de la maduración. Especialmente para el diagnóstico de los subtipos M0 y M7 el inmunofenotipo es indispensable (19).

En cuanto a las alteraciones cromosómicas la mayoría se detectan a través del cariotipo convencional que se completa mediante FISH o PCR para detectar alteraciones crípticas relevantes, genes de fusión o pérdida de material genético. En los niños menores de 2 años es importante buscar translocaciones específicas de LMA pediátrica que no figuran todavía en la clasificación de la OMS como entidades separadas, como t (7;12) (q36; p13) y t (1;22) (p13; q13) /*RBM15-MKL1* (16,19).

Tabla 3. Clasificación de la OMS 2016 de la leucemia mieloide aguda y otras neoplasias relacionadas.

Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms
AML with recurrent genetic abnormalities
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
APL with <i>PML-RARA</i>
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i>
<i>Provisional entity: AML with BCR-ABL1</i>
AML with mutated <i>NPM1</i>
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA</i>
<i>Provisional entity: AML with mutated RUNX1</i>
AML with myelodysplasia-related changes
Therapy-related myeloid neoplasms
AML, NOS
AML with minimal differentiation
AML without maturation
AML with maturation
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monoblastic/monocytic leukemia
Pure erythroid leukemia
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis
Myeloid sarcoma
Myeloid proliferations related to Down syndrome
Transient abnormal myelopoiesis (TAM)
Myeloid leukemia associated with Down syndrome

De: Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405 (27).

1.1.7. Tratamiento.

El pronóstico de la LMA pediátrica ha mejorado significativamente en las últimas décadas, con tasas actuales de supervivencia a largo plazo del 70% aproximadamente (Tabla 4) (29–32). Esta mejora se debe a la intensificación de los regímenes quimioterápicos, a una mejor estratificación por grupos de riesgo, a un mejor rescate en caso de recaída y a una mejoría de los cuidados de soporte. La estratificación por grupos de riesgo generalmente se basa en las anomalías citogenéticas presentes en los blastos leucémicos en combinación con la respuesta temprana al tratamiento, ya sea especificada como tasa de remisión completa después de uno o dos ciclos o a través de la determinación de enfermedad mínima residual, que en LMA se mide principalmente por citometría de flujo.

Los regímenes quimioterápicos consisten en 4–5 ciclos de combinaciones intensivas de drogas, que generalmente incluyen citarabina (Ara-C) y una antraciclina. En pacientes adultos más jóvenes, los estudios sugieren que existe un beneficio derivado del uso de dosis altas de citarabina en la inducción, no habiéndose podido confirmar un efecto similar en pacientes pediátricos (33). En ensayos controlados aleatorizados, las antraciclinas como la daunorrubicina y la mitoxantrona, dieron como resultado una supervivencia global similar, pero el tratamiento basado en mitoxantrona finalmente resultó en una tasa de recaída más baja (34). Al comparar la idarrubicina y la daunorrubicina liposomal, la supervivencia fue similar, aunque la daunorrubicina liposomal fue más efectiva en los casos que

presentaban translocación de *RUNX1 / RUNX1T1* y causó menos mortalidad relacionada con el tratamiento (35).

Tabla 4. Supervivencia de la LMA pediátrica según los distintos grupos cooperativos.

Study Group	Study and Inclusion Time (Calendar Years of Inclusion)	Patients (n)	Patients Treated with SCT (n)	EFS (%)	OS (%)	Relapse (%)	Source
BFM-SG	AML-BFM 2004 (2004–2010)	521	NA	5 years 55 ± 2	5 years 74 ± 2	29	Creutzig <i>et al.</i> , 2013 [34]
	AML99 (2003–2006)	146	22 (15%)	5 years 66.7 ± 4.0	5 years 77.7 ± 8.0	30.2	Imamura <i>et al.</i> , 2012 [74]
JACLS	AML99 (2000–2002)	240	Allo-SCT 41 (17%) Auto-SCT 5 (2%)	5 years 61.6 ± 6.5	5 years 75.6 ± 5.3	32.2	Tsukimoto <i>et al.</i> , 2009 [27]
AIEOP	AML2002/01 (2002–2011)	482	Allo-SCT 141 (29%) Auto-SCT 102 (21%)	8 years 55.0 ± 2.6	8 years 67.7 ± 2.4	24	Pession <i>et al.</i> , 2013 [30]
COG	AAML03P1 (2003–2005)	340	73 (21%)	3 years 53 ± 6	3 years 66 ± 5	33 ± 6	Cooper <i>et al.</i> , 2012 [75]
NOPHO	NOPHO AML 2004 (2004–2009)	151	22 (15%)	3 years 57 ± 5	3 years 69 ± 5	30	Abrahamsson <i>et al.</i> , 2011 [20]
MRC	MRC AML12 (1995–2002)	564	64 (11%)	10 years 54	10 years 63	32	Gibson <i>et al.</i> , 2011 [33]
SJCRH	AML02 (2002–2008)	216	59 (25%)	3 years 63	3 years 71	21	Rubnitz <i>et al.</i> , 2010 [26]
PPLLSG	PPLLSG AML-98 (1998–2002)	104	Allo-SCT 14 (13%) Auto-SCT 8 (8%)	5 years 47 ± 5	5 years 50 ± 5	24	Dluzniewska <i>et al.</i> , 2005 [76]

De: De Rooij J, Zwaan C, van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. J Clin Med. 2015;4(1):127–49 (2).

n, indica número; SCT, trasplante de progenitores hematopoyéticos; EFS, supervivencia libre de eventos; OS, supervivencia global; BFM-SG, Berlin-Frankfurt-Munster-Study-Group (Alemania); LMA, leucemia mieloide aguda; JACLS, Estudio de la Asociación Japonesa de Leucemia Infantil; Allo, alogénico; Auto, autólogo; AIEOP, Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica; COG, Grupo de Oncología Infantil (Estados Unidos de América); NOPHO, Sociedad Nórdica de Hematología y Oncología Pediátrica; MRC, Consejo de Investigación Médica (Reino Unido); SJCRH, Hospital de Investigación Infantil

St. Jude (Estados Unidos de América); PPLLSG, Grupo de estudio polaco de leucemia / linfoma pediátrico.

El papel del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) en la LMA pediátrica en primera RC no está exento de controversia, ya que en general, la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) debe contrarrestarse con una reducción del riesgo de recaída. La MRT depende, entre otras cosas, de la intensidad de la quimioterapia de acondicionamiento. Por lo tanto, el TPH en LMA en primera RC solo se recomienda actualmente para un grupo seleccionado de pacientes de alto riesgo. Estudios recientes muestran un aumento de la supervivencia en LMA después del TPH posiblemente gracias a una estricta clasificación por grupos de riesgo y una mejor selección de los pacientes. Actualmente, varios ensayos incluyen la determinación de EMR, después de 1 o 2 ciclos de inducción, en la estratificación de riesgo de cara a considerar un TPH (36,37).

Muchos protocolos de los años 90 utilizaban la disponibilidad de un donante emparentado idéntico como la indicación principal para realizar un TPH alogénico. El criterio basado en la presencia de un donante emparentado idéntico ha sido sustituido en la gran mayoría de protocolos modernos por criterios basados en las características de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Actualmente, no existe consenso en pediatría en este aspecto y existen variaciones entre los distintos protocolos. Sin embargo, algunos autores postulan que dada la mejoría de la terapia de rescate y la preocupación por los efectos a largo plazo del TPH en niños, la

mejoría de la supervivencia libre de enfermedad debería estar por encima del 10% para justificar el TPH en LMA en primera remisión completa (37).

A pesar de un tratamiento intensivo, aproximadamente un 30% de los pacientes pediátricos recaen. En estos casos, el pronóstico empeora, con una supervivencia en torno al 30% -40% en la serie más larga y más reciente de las publicadas hasta la fecha (38). Por otro lado, la frecuencia de muertes relacionadas con el tratamiento continúa siendo alta (5% - 10%), tanto en los protocolos para las enfermedades de nuevo diagnóstico como para las recaídas. Además, la aparición de efectos secundarios a largo plazo, como la miocardiopatía inducida por antraciclinas, ilustran que una mayor intensificación de la quimioterapia ya no parece factible. Por lo tanto, un conocimiento profundo de las características moleculares y genéticas de la LMA infantil es de suma importancia para el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos (38–40).

1.2. Tratamiento de la leucemia mieloide aguda pediátrica en España: antecedentes.

En las últimas décadas, en los países desarrollados, la supervivencia de la LMA en niños ha aumentado hasta un 70% gracias a la optimización de la estratificación por grupos de riesgo, la intensificación de la quimioterapia y la mejoría en el tratamiento de soporte.

En España, como en otros países, el escaso número de enfermos puso de manifiesto la necesidad de organizar grupos cooperativos que permitieran

la realización de estudios prospectivos con el fin de conocer la eficacia de los distintos tratamientos. El nacimiento de los grupos de trabajo nacionales e internacionales de oncología u oncohematología pediátricas permitió crear instituciones específicas destinadas a la recogida de datos y a la organización de estudios para mejorar el conocimiento de las enfermedades. Así se creó en 1977 la Sociedad Española de Oncología Pediátrica, actualmente SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas) tras su unión con la Sociedad Española de Hematología Pediátrica, creada en 1976 (41).

Un producto de este esfuerzo fueron los protocolos para el tratamiento de leucemias, resultado del trabajo conjunto de ambas sociedades que formaron un grupo específico para el estudio de leucemias y linfomas infantiles (SHOP).

Por otro lado, la creación en 1979 del actual Registro Español de Tumores Infantiles (RETI) ha permitido contar con una estructura estable para el conocimiento de la realidad concreta del cáncer infantil en nuestro país.

LMA SHOP 2007 fue el protocolo vigente en España para el diagnóstico y tratamiento de la LMA en niños entre enero de 2007 y septiembre de 2017. Se diseñó como protocolo multicéntrico de ámbito nacional para tratar de manera uniforme a los niños con LMA y mejorar así su pronóstico.

Con anterioridad a la puesta en marcha de este protocolo se utilizaron el SHOP 89 y 96 y el SHOP LANL 2001. En los dos primeros fueron incluidos 59

pacientes, en 7 y 5 años respectivamente. En el tercero (2001) fueron registrados 131 pacientes pertenecientes a 25 hospitales, desde el año 2001 hasta mayo de 2007.

Los objetivos que se plantearon en el protocolo SHOP 96 fueron: aumentar la tasa de remisión completa y aumentar el porcentaje de RC tras un ciclo de inducción. Ambos objetivos fueron alcanzados: la tasa de RC resultó de 86,4% (73% en SHOP 89), consiguiéndose con un solo ciclo en el 66% de los pacientes (39% con el protocolo anterior).

Sin embargo, el análisis de los resultados de SHOP 96 demostró:

- Una mortalidad precoz demasiado alta: 17,6% fundamentalmente a consecuencia de complicaciones hemorrágicas e infecciosas. Recordemos que incluía pacientes con síndrome de Down.
- Resultados globales en línea con los obtenidos en otras series.
- Buenos resultados en el grupo sometido a trasplante autólogo, ligeramente superiores a los logrados con el trasplante alogénico (0,61+/- 0,10 versus 0,54 +/- 0,13) debido a la existencia de una menor mortalidad relacionada con el procedimiento (7,5 vs 18%) sin aumento significativo de la tasa de recidiva (27 vs 25%) en este grupo.
- No hubo recaídas meníngeas.

Teniendo en cuenta estos resultados y tras revisión de la bibliografía se diseñó el protocolo SHOP 2001, que recogió algunos cambios sustanciales con respecto al anterior:

- Separar las leucemias promielocíticas (*PML/RAR* alfa positivas) para aplicar un régimen terapéutico basado en ATRA, siguiendo el protocolo PETHEMA- LPA- 99 adaptado a la edad pediátrica.
- Definir los factores pronósticos limitando el uso del trasplante alogénico en pro del autólogo, por tener el primero mayor iatrogenia sin haberse evidenciado incremento en su eficacia.
- Reforzar el tratamiento de soporte y reajustar las dosis de los quimioterápicos con la finalidad de reducir la mortalidad por complicaciones.

Concretamente, los objetivos fundamentales de SHOP 2001 fueron:

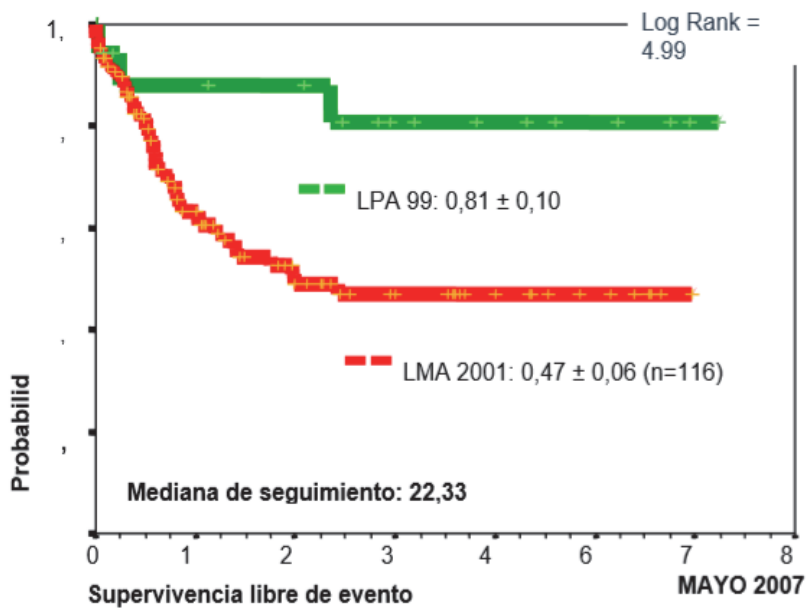
- Aumentar la tasa de remisión completa inicial.
- Disminuir la mortalidad precoz.
- Mejorar las tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (SLE).
- Evaluar si el tratamiento con ATRA es tan efectivo en el niño como en el adulto.

El análisis de los resultados del protocolo SHOP 2001 mostró:

- Un aumento de la RC inicial al 90%, similar a la de otros grupos cooperativos.

- Una reducción de la mortalidad precoz al 6,6%, más alta que la comunicada por otros grupos.
- En cuanto a las tasas de supervivencia, resulta difícil compararlas con las de los protocolos anteriores ya que en éste las leucemias promielocíticas agudas (LPA) se excluyeron. Dejando aparte las LPA, la SLE a los 5 años fue de 0,47+/- 0,06, con una mediana de seguimiento de 22 meses (Figura 4). Esta cifra seguía siendo baja, pero no muy diferente de las obtenidas con otros protocolos según los datos consultados en la literatura (29,30,42–48) (Tabla 5). Los resultados alcanzados con el TPH autólogo/alogénico siguieron en la misma línea que con el protocolo previo, siendo la SLE de 0,64 entre 55 pacientes (44 de alto riesgo y 11 de bajo riesgo) que fueron sometidos a TPH autólogo y de 0,51 entre los 17 niños (16 de alto riesgo y 1 de muy alto riesgo) que recibieron un alogénico (Figura 5). Cabe destacar aquí un posible sesgo. Dado que no existen datos suficientes que permitan conocer las características de la enfermedad en el momento del TPH, no está claro que estos dos grupos (autólogo y alogénico) sean comparables.

Figura 4. SHOP LANL 2001/LPA 99: supervivencia libre de evento.



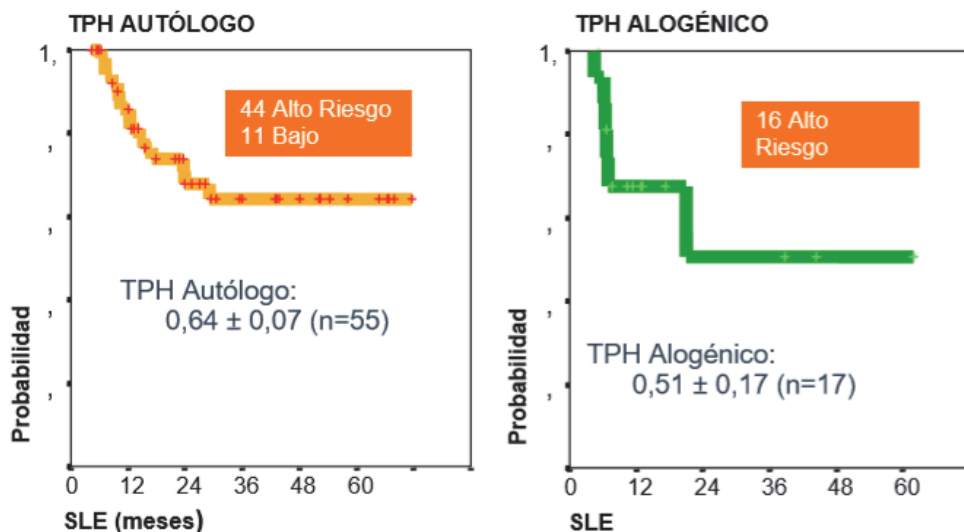
De: Protocolo SHOP-LMA-2007 (49).

Tabla 5. Resultados SHOP LANL 2001, comparados con los de otros protocolos.

	RC (%)	S. G. (5 a.)	SLE (5 años)	Mortal. precoz	Fallo inducción
SHOP 01	90		47	6,6	3,1
MCR-AML10	93	58	49	4	3
MCR-AML12	92	66	56	4	4
CCG-2991	77	45	34	5	18
POG 8821	77,4	40	31	3,9	10,6
ANZCCSG	95	56	50	2	2,9
NOPHO91	92	66	50	2	3,8
BFM-98	88%	62	49	3,2	8,5

De: Protocolo SHOP LMA 2007 (49).

Figura 5. SHOP LANL 2001. Resultados del TPH (mayo de 2007).



De: Protocolo SHOP LMA 2007 (49).

En general, tras el análisis global de los datos de este protocolo (SHOP 2001), seguía preocupando la mortalidad por complicaciones, no sólo en el período precoz sino a lo largo de todo el tratamiento. Alrededor de un 10% de los pacientes falleció, en remisión completa, por complicaciones la mayoría infecciosas.

Con respecto a la tasa de SLE en los 8 niños con síndrome de Down tratados, sólo 4 pacientes sobrevivieron, un número inferior a lo esperado y a lo obtenido con protocolos distintos (38–41). La LMA es demográfica y biológicamente distinta en los niños con síndrome de Down. Por otra parte, sus células blásticas tienen una mayor susceptibilidad a la quimioterapia

que se traduce en una mejor tasa de curación. Sin embargo, la morbimortalidad secundaria a la toxicidad de los fármacos es mayor en este grupo de pacientes. Por todo ello, la mayoría de los grupos cooperativos desaconseja el trasplante hematopoyético como parte del tratamiento.

Las variaciones en el seguimiento y la supervivencia entre los años 1980 y 2014 (independientemente del protocolo terapéutico utilizado) son perfectamente observables en las cifras del RETI mostradas en la Tabla 6 y la Figura 6.

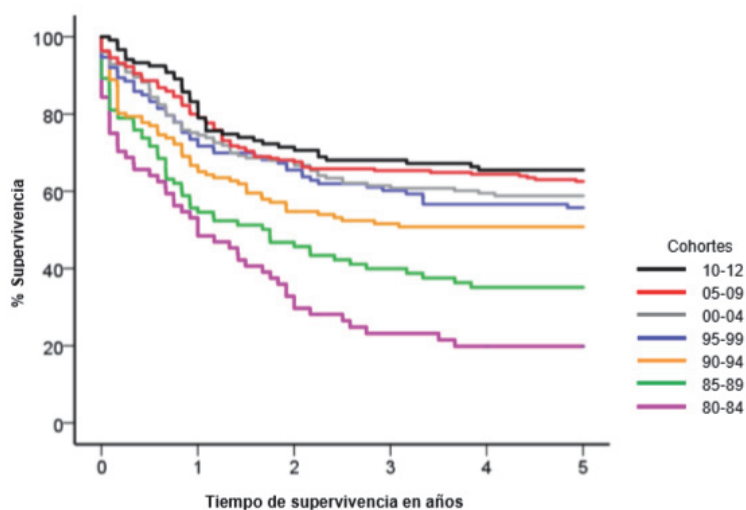
Tabla 6. Seguimiento y supervivencia de la LMA en España (0-14 años) a 3 y 5 años del diagnóstico. Por cohortes de año de incidencia, 1980-2014.

Cohortes de incidencia	n	% seguimiento		% supervivencia	
		>=3 años	>=5 años	3 años	5 años
80-84	64	98,4	96,9	23(13-34)	20(10-30)
85-89	102	89,2	88,2	40(30-50)	35(25-45)
90-94	126	100,0	100,0	52(43-60)	51(42-60)
95-99	113	100,0	100,0	60(51-69)	56(47-65)
00-04	153	100,0	99,3	61(54-69)	59(51-67)
05-09	220	99,5	97,7	65(59-72)	63(56-69)
10-12	119	100,0	97,5	68(60-77)	66(57-74)
13-14	93	93,5		76(67-84)	
Total 80-12	897				
Total 80-14	990				

De: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Informe 2019

(50).

Figura 6. Supervivencia a 5 años del diagnóstico de la LMA en España (0-14 años) por cohortes de año de incidencia, 1980-2012. N=897 casos.



De: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Informe 2019 (50).

1.3. El protocolo SHOP LMA 2007.

1.3.1. Generalidades.

El objetivo terapéutico en LMA, en ausencia de nuevos tratamientos, ha sido durante mucho tiempo escalar la dosis de quimioterapia administrada. Esto se ha logrado mediante: la administración de dosis individuales mayores, incrementando la dosis acumulativa o mediante el incremento de la intensidad de dosis. Cada uno de estos pasos ha contribuido a pequeñas mejoras en el pronóstico. Sin embargo, la morbilidad relacionada con

el tratamiento ha ido en aumento. En el año 2007, la mayoría de los tratamientos para pacientes diagnosticados de LMA obtenían unos resultados de supervivencia global entre el 45-65%. De los protocolos previos se habían aprendido importantes lecciones, tales como el valor de un tratamiento intensivo precoz, la necesidad del tratamiento de consolidación, el reconocimiento de esquemas menos intensivos para los pacientes con síndrome de Down, el uso de tratamientos adaptados para la LPA y el mal pronóstico de algunos pacientes con determinadas alteraciones citogenéticas (Ej. monosomía 7, monosomía 5, 5q del).

De la revisión de la bibliografía y de los protocolos en curso de los grupos cooperativos más reconocidos resaltaremos los siguientes puntos, que fueron claves para el diseño de SHOP LMA 2007:

- Directrices terapéuticas: se seguían utilizando ciclos intensivos de tratamiento basados en los mismos fármacos (antraciclinas y Ara- C fundamentalmente). Algunos grupos comenzaron a incluir en el tratamiento la utilización de agentes biológicos (gentuzumab) en combinación con los tratamientos estándares establecidos (51).
- Los factores pronósticos no estaban totalmente determinados. Se precisaba una mejor definición de estos, a fin de valorar si ello conllevaba ajustes terapéuticos.
- La afectación del sistema nervioso central (SNC) al diagnóstico ocurría en un 5- 15 % de los niños con LMA, aunque podía controlarse con citarabina intratecal (IT) (52). En la serie de

pacientes incluidos en SHOP 2001 la afectación de SNC al diagnóstico fue de 3,7%. Los regímenes de tratamiento con Ara-C a dosis altas, conseguían niveles adecuados de este fármaco en líquido cefalorraquídeo (LCR) para profilaxis en LMA y la recaída aislada en SNC era un acontecimiento muy raro. La mayoría de los protocolos actuales se basan en la administración de citarabina IT para la profilaxis y el tratamiento de la leucemia del SNC. Con el protocolo de SHOP 2001 en el que se utilizó la triple terapia IT, no hubo recaídas meníngeas ni tampoco toxicidad derivada de su administración.

- Los pacientes con los subtipos de LMA FAB M4 o M5 (mielomonocítica aguda y monocítica aguda) pueden presentar enfermedad extramedular en forma de masas de células leucémicas (sarcoma granulocítico/cloroma). El tratamiento con radioterapia en estos pacientes, no está totalmente aclarado (53).
- Existen controversias respecto al papel del TPH en el tratamiento. Entre los grupos que sólo contemplan el TPH alogénico, se ha observado que determinados pacientes considerados de bajo riesgo (inv (16) /t (6;16) o t (8;21)), no se benefician del trasplante (54) y, por el contrario, algunos consideran imprescindible realizar un trasplante alogénico a todos los pacientes con mala respuesta a los dos ciclos de inducción por alto riesgo de recaída. Sin embargo, en el año 2007, las indicaciones de un TPH alogénico de donante no emparentado en primera remisión, eran muy restringidas dada la iatrogenia del procedimiento, habiéndose comunicado en aquel

momento mejores resultados con el TPH autólogo en ausencia de donante familiar HLA idéntico (55,56).

Dicho esto, las novedades más importantes incluidas en el diseño del protocolo SHOP LMA 2007 fueron:

- Una mejor selección de pacientes (se excluyen LPA y síndrome de Down y se añaden nuevos datos biológicos para estratificar por grupos de riesgo).
- Definición de nuevos factores pronósticos. En el protocolo de 2007 se añade *AML1/ETO* y *CBF- MYH 11* como criterios de bajo riesgo, además se aconseja la determinación de *FLT3- ITD AR*, *NPM1*, *WT1*, *MLL-DPT* y *MLL AF9*.
- Intensificación de la quimioterapia. Aumento de la dosis de citarabina intravenosa (iv) en la inducción, recibiendo en el protocolo de 2007, 1500 mg/m² en cada inducción con respecto a 700 mg/m² en el protocolo anterior. En el estudio de 2007 todos los pacientes recibirán dos inducciones, mientras que en el de 2001 los pacientes en remisión completa tras la primera inducción recibían directamente el primer ciclo de consolidación.
- Ajuste de las indicaciones de TPH. Se elimina trasplante autólogo tras la segunda consolidación en los pacientes de bajo riesgo. Se mantiene el mismo régimen de acondicionamiento en los pacientes que van a recibir TPH.
- Refuerzo del tratamiento de soporte.

- Ajuste de la dosis de antraciclinas. Se disminuye la dosis de idarrubicina en las dos inducciones, por lo que la dosis total recibida en la inducción pasa de 72 a 60 mg/m² en los pacientes que reciben los dos ciclos de inducción. Se elimina la mitoxantrona de la segunda consolidación, de manera que los pacientes a los que se administran las dos consolidaciones reciben una dosis total de mitoxantrona de 36 mg/m², cuando en el protocolo anterior la dosis total era de 72 mg/m².

En las siguientes tablas (Tablas 7 y 8) se resumen los cambios descritos entre un protocolo y el siguiente.

Tabla 7. Quimioterapia de inducción.

SHOP LANL 2001 (*)	SHOP LMA 2007 (*)
Ara- C iv 700 mg/m²	Ara- C iv 1500 mg/m²
Idarrubicina 36 mg/m²	Idarrubicina 30 mg/m²
VP-16 450 mg/m ²	VP-16 450 mg/m ²
TIT el día 1 del ciclo (**)	TIT el día 1 del ciclo (**)

(*) Dosis por cada ciclo de inducción. Dos en los pacientes de SHOP LMA 2007. Una o dos en los pacientes de SHOP LANL 2001 dependiendo de la respuesta al primer ciclo.

(**) Dosis ajustadas a la edad del paciente.

Tabla 8. Quimioterapia de consolidación.

SHOP LANL 2001	SHOP LMA 2007
<p>Primer ciclo: Ara- C 6 gr/m² Mitoxantrona 36 mg/m² TIT el día 1 del ciclo (**)</p> <p>Segundo ciclo (*): Ara- C 6 gr/m² Mitoxantrona 36 mg/m² TIT el día 1 del ciclo (**)</p>	<p>Primer ciclo: Ara- C 6 gr/m² Mitoxantrona 36 mg/m² TIT el día 1 del ciclo (**)</p> <p>Segundo ciclo (*): Ara- C 6 gr/m² Tioguanina vo 700mg/m² TIT el día 1 del ciclo (**)</p>

(*) Todos los pacientes reciben el primer ciclo de consolidación. En ambos protocolos, sólo los pacientes de bajo riesgo o los de alto riesgo que vayan a recibir un TPH autólogo recibirán la segunda consolidación.

(**) Dosis ajustadas a la edad del paciente.

1.3.2. Estudios biológicos.

El desarrollo de un tratamiento óptimo para la LMA en niños requiere de un conocimiento detallado de las alteraciones genéticas y vías moleculares aberrantes implicadas en la leucemogénesis.

Poco a poco se van desarrollando métodos que nos permiten mejorar el conocimiento biológico de esta enfermedad.

En el protocolo SHOP 2007 se clasificaban las alteraciones conocidas en tres grupos:

- Mutaciones asociadas a la LMA:
 - o *NPM1* (nucleofosmina): encontrada en un 6% de los niños con LMA (48).

- *FLT3-ITD* (duplicación en tándem interna) y *FLT3- D835* (dominio tirosin-kinasa 2): cada vez existe más información sobre la prevalencia y significado clínico de las mutaciones *FLT3*. La *FLT3-ITD* es la mutación somática más frecuente observada en la LMA (57–59). Su prevalencia en niños se estima entre 5-17%, menor que la encontrada en adultos (60). Los pacientes con *FLT3/ITD* tuvieron una menor tasa de remisiones, mayor riesgo de recaída y menor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, siendo las alteraciones cromosómicas presentes en esta población de bajo riesgo o normales. Sin embargo, aunque *FLT3-ITD* ha demostrado ser un factor pronóstico en LMA, existe una subpoblación de pacientes con *FLT3-ITD* que responde bien con quimioterapia convencional. La proporción del alelo mutante ITD respecto al alelo normal (ITD AR) varía significativamente de paciente a paciente. Los pacientes con más alta *FLT3-ITD AR* tendrían un particular peor pronóstico entre la población de pacientes con *FLT3-ITD*, mientras que los pacientes con baja ITD AR no responderían peor que los pacientes sin la mutación (61,62). Resulta importante, por lo tanto, conocer el umbral de *FLT3-ITD AR* que identifique a los pacientes con alto riesgo de recaída. Uno de los objetivos secundarios del protocolo SHOP 2007 fue la determinación de *FLT3-ITD AR* de forma prospectiva para evaluar el posible significado clínico de la misma.

- Hiperexpresión de transcritos:
 - *WT1*: muy frecuente en niños y en adultos. Es cuantificable por lo que puede utilizarse para control de la enfermedad mínima residual. Su significado pronóstico está muy controvertido en niños, aunque la persistencia de cifras altas al final de la inducción sí que ha demostrado ser un marcador de mal pronóstico (63,64).
 - *EVI1*: asociado a alteraciones del 3q. Su positividad en adultos indica alto riesgo, en niños está menos demostrado.
- Reordenamientos moleculares:
 - *AML1- ETO*: se encuentra con mayor frecuencia en la LMA-M2 (mieloblástica aguda con maduración) con t (8;21). Está aceptado como factor de buen pronóstico.
 - *CBFβ- MYH11*: se encuentra en la LMA con eosinofilia en inv 16 o t (16;16). Aceptado también como factor de buen pronóstico.
 - *MLL- DPT* (duplicaciones parciales en tándem internos): hay muchos reordenamientos distintos de MLL que traducen diferentes alteraciones del 11q23. *MLL AF9* corresponde a la translocación t (9;11).

En resumen, entre los distintos parámetros que pueden detectar pacientes con alto riesgo de recaída destacan las mutaciones del receptor de la tirosin-kinasa (*FLT3*) y la cuantificación de la EMR. En general, los pacientes con <5% de blastos en médula ósea (MO) en el día +15 o +21 de la

inducción tienen mejor pronóstico que los pacientes que expresan >5% de blastos (65). Al igual que en la LLA, la cuantificación de la EMR mediante citometría de flujo es predictiva de recaída (66,67). En estudios con análisis multivariante se demuestra que los pacientes que mantienen evidencia de leucemia por CF tras el inicio del tratamiento tendrían casi 5 veces más probabilidades de recaer y tres veces más de morir que aquellos sin enfermedad detectable (68). En este protocolo, el estudio de EMR no tiene repercusión terapéutica, pero se recomienda su realización a fin de mejorar el conocimiento de esta y su posible inclusión en los próximos protocolos.

1.3.3. Pauta diagnóstica.

Métodos de confirmación diagnóstica:

- Estudio morfológico y citoquímico en sangre periférica y médula ósea:
 - Morfología, especificando la presencia de bastones de Auer y/o eosinofilia y/o signos displásicos. Clasificación siguiendo los criterios FAB (M0 a M7). Según la clasificación WHO, la existencia de 20% de blastos en médula ósea ya define el diagnóstico de leucemia aguda.
 - Citoquímica: peroxidasa, lípidos, esterasa inespecífica, PAS, fosfatasa ácida.
 - Microscopía ultraestructural con estudio de peroxidasa plaquetaria (si sospecha de M7).

- Inmunofenotipo: Incluyendo al menos los siguientes antígenos; CD34, CD117, CD7, CD13, CD33, CD15, CD36, CD56, CD41, CD42b y CD61.
- Estudio citogenético.
- Estudio molecular:
 - Reordenamientos:
 - *AML1-ETO* (M2).
 - *CBFB- MYH11* (M4).
 - *MLL-DPT* (alteraciones del 11q23).
 - *MLL AF9* (t (9;11)).
 - *FLT3/ITD AR*.

Por otro lado, cabe destacar como imprescindibles los estudios clínicos y biológicos iniciales, esto es:

- Anamnesis detallada.
- Exploración física completa con especial atención a la detección de tumoraciones leucémicas (cloromas). La observación de alguna tumoración en órbita, piel u otras localizaciones, así como signos de infiltración gingival o amigdalal y /o la detección de adenopatías (palpables o visualizadas con técnicas de imagen, incluyendo la masa mediastínica) u otras masas, definía el diagnóstico de cloroma, tumor leucémico o sarcoma granulocítico. Salvo en el caso de la afectación gingival, el diagnóstico debía confirmarse con estudios de imagen y/o citológicos (cutánea, ganglios periféricos).

- Exámenes complementarios:
 - Grupo sanguíneo y RH, hemostasia, bioquímica, cuantificación de inmunoglobulinas.
 - Estudio microbiológico (en función de los signos clínicos) y serología vírica.
 - Examen de LCR. Se consideraba infiltración del SNC si se detectaba la existencia de 5 o más células/mm³ en el estudio citológico realizado por el hematólogo. La afectación de pares craneales también se consideró un criterio de infiltración del SNC (en este caso realizar resonancia cerebral para valorar posteriormente la remisión si se documenta afectación).
 - Estudios de imagen (radiografía de tórax y ecografía de abdomen, valorar resonancia cerebral si signos de afectación neurológica).
 - Estudio cardiológico.
 - Tipaje HLA (paciente, padres y hermanos).

1.3.4. Factores pronósticos.

En el momento de redacción de este protocolo, los factores pronósticos sobre los que existía mayor consenso eran la respuesta al tratamiento y la citogenética. En la siguiente tabla (Tabla 9) se resumen los factores pronósticos aceptados en aquel momento, como factores de riesgo en la edad pediátrica.

Tabla 9. Factores pronósticos más aceptados en la LMA pediátrica. BR: bajo riesgo. AR: alto riesgo. MAR: muy alto riesgo.

	Bajo riesgo	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Respuesta al tratamiento	Precoz	Persistencia de > 15% de blastos tras primer ciclo de inducción.	
Citogenética	t (8;21) o <i>AML1/ETO</i> inv (16) o <i>CBF-MYH11</i>	Todas las alteraciones no incluidas en BR ni en MAR	Monosomía 7 Monosomía 5
Mutaciones moleculares		<i>FLT3- ITD AR</i> > 0,4	

De: Protocolo SHOP LMA 2007 (49).

Actualmente, como se ha comentado en el apartado correspondiente, el avance en los estudios biológicos de las leucemias ha permitido encontrar nuevos factores que se correlacionan con el pronóstico.

No todas las alteraciones que se aconsejaba determinar en este protocolo tenían implicaciones en el tratamiento, sin embargo, se recomendó su estudio para su posterior análisis.

Se aconsejó determinar las siguientes alteraciones:

- *NPM1* (nucleofosmina) detectada en un 6% de los niños con LMA.
- *FLT3- ITD AR* (ratio alelo mutado/alelo normal) y *FLT3- D835*.
- *WT1* por ser muy frecuente en niños y cuantificable por lo que podía utilizarse para el control de la EMR.

Por otro lado, en cuanto a los reordenamientos moleculares, se aconsejó determinar:

- *AML1- ETO* (M2).
- *CBFB- MYH11* (M4).
- *MLL- DTP* (duplicaciones parciales en tándem internos que traducen diferentes alteraciones de 11q23).
- *MLL AF9* (corresponde a la translocación t (9;11)).

Tanto los reordenamientos moleculares como, *FLT3- ITD AR* se consideraron imprescindibles para todos los pacientes incluidos en este protocolo.

1.3.5. Grupos de riesgo.

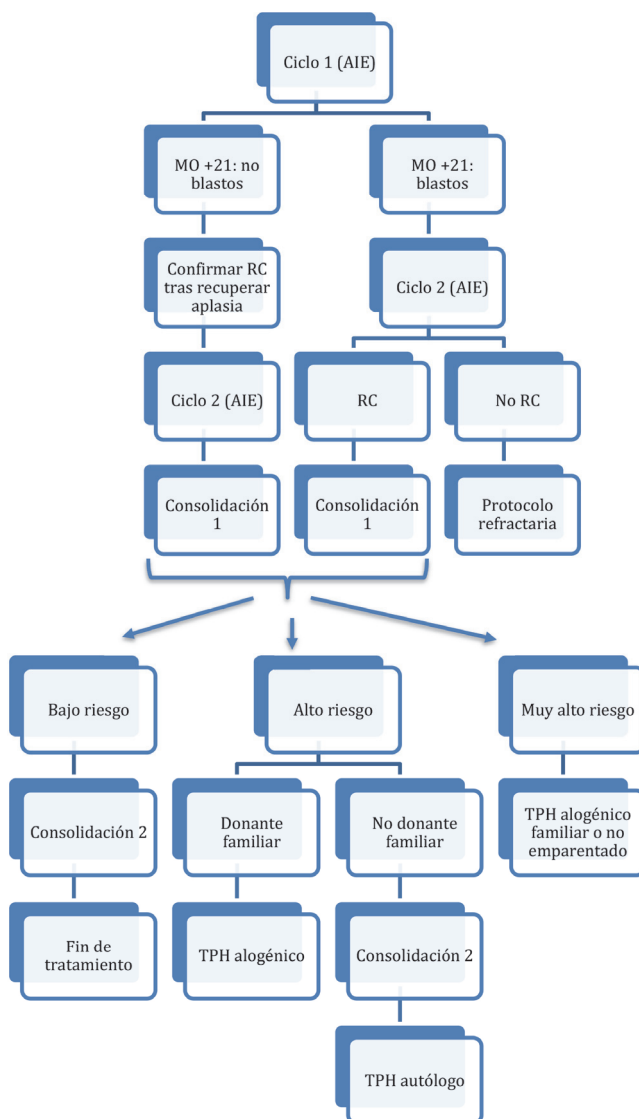
En base a los criterios aceptados internacionalmente en la edad pediátrica (citogenética y respuesta al tratamiento), se establecieron 3 grupos de riesgo.

- *Bajo riesgo (BR)*: Pacientes que cumplieren todos los requisitos expuestos a continuación.
 - Respuesta precoz al tratamiento: sangre periférica el día +7 y MO día +21 sin blastos (considerando el día 1 el primer día de tratamiento) y remisión completa tras el primer ciclo de inducción.
 - Una de las siguientes características:
 - t (8;21) o *AML1- ETO* positiva.
 - Inv (16) o t (16;16) o *CBFB- MYH11* positiva.
 - Ausencia de factores citogenéticos de alto riesgo.

- *Muy alto riesgo (MAR)*: Pacientes que presentaran alteraciones cromosómicas características de los síndromes mielodisplásicos, concretamente las monosomías 5 y 7.
- *Alto riesgo (AR)*: pacientes que no reuniesen las características de los grupos anteriores.

1.3.6. Esquema general de tratamiento.

Figura 7. Esquema general de tratamiento SHOP LMA 2007.



De: Protocolo SHOP LMA 2007 (49).

1.3.7. Detalle del tratamiento.

1.3.7.1. Tratamiento de inducción (Ciclos 1 y 2): AIE.

Tabla 10. Tratamiento de inducción ciclos 1 y 2 (AIE).

DIAS	1	2	3	4	5	6	7	8
ARA-C 100 mg/m ² (infus. Cont.)	□							
ARA-C 100 mg/m ² IV /12 horas (en 30 min)		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Idarrubicina 10 mg/m ² ,IV (en 30 min) (días 2,3,4)		↓	↓	↓				
VP-16 150 mg/m ² ,IV (en 60-90 min) (días 5,6,7)					↑	↑	↑	
TIT								

De: Protocolo SHOP LMA 2007 (49).

TIT: triple intratecal en el día 1 del ciclo, dosis ajustadas a la edad del paciente. En niños < de 12 kg ajuste de dosificación por peso.

Evaluación de la respuesta al tratamiento de inducción en el día + 21 (desde el inicio de la quimioterapia) realizando un aspirado de MO:

- Si > de 5% de blastos, se administraba sin demora un segundo ciclo igual al primero, siempre que el estado clínico del paciente lo permitiese.
- Si no se observaban blastos, pero la celularidad era escasa, considerado no valorable para la remisión. En este caso lo recomendado era esperar hasta la recuperación hematológica para repetir el aspirado y confirmar la RC. El momento óptimo para realizar este segundo aspirado se situaba entre los días +28 y +40. La no recuperación hematológica en el día +40, debía hacer sospechar que no se había conseguido la remisión, por lo que era recomendable realizar el aspirado de MO sin más demora.
- Si médula rica y sin blastos (muy improbable) considerar al paciente en remisión completa siempre que existiese recuperación clínica y hematológica (neutrófilos $>1 \times 10^9/L$ y plaquetas $>50 \times 10^9/L$). En este caso, la indicación era administrar el segundo ciclo (2º AIE) en cuanto el paciente estuviese en condiciones.

Todos los pacientes recibían un 2º ciclo de AIE igual al primero. Sólo cambiaba el momento de iniciarlo, en función de la respuesta al primer ciclo, como acaba de comentarse.

1.3.7.2. Tratamiento de consolidación 1.

Tabla 11. Tratamiento de consolidación 1.

DIAS	1	2	3	4	
ARA-C 1 g/m ² /12 horas	↑	↑	↑	↑	↑
Mitoxantrone 12 mg/m ² ,IV		▼	▼	▼	
TIT	I				

De: Protocolo SHOP LMA 2007 (49).

Tras la administración de la primera consolidación se recomendaba:

- Los pacientes que fuera a ser sometidos a trasplante alogénico no recibirían la 2^o consolidación.
- Los pacientes a los que se les fuese a realizar un trasplante autólogo recibirían el 2^o ciclo de consolidación, en cuanto se hubiesen recuperado clínica y hematológicamente del primero.
- En los escasos pacientes en los que se indicaba un trasplante no emparentado en primera remisión, si se demoraba la obtención de progenitores, se recomendaba administrar tioguanina oral (100 mg/m²/día) y proceder al TPH lo antes posible.

1.3.7.3. Tratamiento de consolidación 2.

Tabla 12. Tratamiento de consolidación 2.

DIAS	1	2	3	4	5	6	7	8
ARA-C 1 g/m ² /12 horas	↑	↑	↑	↑	↑			
Tioguanina 100 mg/m ² /día, VO (7 dosis)		[Barra horizontal que cubre los días 2 a 8]						
TIT								

De: Protocolo SHOP LMA 2007 (49).

1.3.8. Tratamiento de la leucemia extramedular.

- Tratamiento de la infiltración de SNC:

Triple quimioterapia intratecal: 1 dosis cada 7 días hasta obtener 3 muestras de LCR normales (mínimo 5 dosis). En los casos en que se realizase trasplante, en el tratamiento de acondicionamiento se incluía la irradiación corporal total (ICT) en los pacientes mayores de 5 años.

- Tratamiento del sarcoma granulocítico o cloroma:

La mayoría de los pacientes no suelen requerir un tratamiento específico, ya que en un alto porcentaje de pacientes se consigue la erradicación de estos focos de infiltración con la quimioterapia sistémica.

Un estudio del Children's Oncology Group (COG) concluyó que la radioterapia local al final de la inducción sobre áreas de cloroma no mejoraba el pronóstico (69).

En cualquier caso, en este protocolo debía confirmarse la RC y si persistían infiltrados confirmados histológicamente o con técnicas de imagen, valorar de forma individualizada la conveniencia o no de asociar radioterapia y el momento idóneo. Su administración tenía el riesgo de sumar toxicidad si se administraba junto con la quimioterapia de consolidación, que tampoco debía demorarse.

1.3.9. Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

A diferencia del protocolo previo (2001), no se recomienda el TPH a todos los pacientes.

Los pacientes considerados de bajo riesgo recibirán exclusivamente quimioterapia.

Los pacientes considerados de alto riesgo se someterán a trasplante alogénico de donante familiar HLA idéntico. Cuando no dispongan de donante familiar compatible, se realizará un trasplante autólogo.

En los pacientes con leucemias consideradas de *muy alto riesgo* o refractarias al tratamiento, deberá averiguarse lo antes posible si disponen o no de donante HLA idéntico familiar para, en su ausencia, iniciar una búsqueda de donante no emparentado.

La obtención de progenitores para el trasplante autólogo se realizará indistintamente de MO o sangre periférica, una vez se haya confirmado la RC mediante un aspirado de MO. La persistencia de enfermedad molecular en general contraindica el TPH autólogo, excepto en el caso de *AML/ETO* que puede persistir más tiempo sin acompañarse de una recidiva. La movilización de progenitores de sangre periférica para TPH autólogo se realizará según el protocolo de cada centro. En general, filgrastim 1 microgramo/kg/día sc durante al menos 4 días, con el objetivo de recoger $>4 \times 10^6$ /kg de CD34+/Kg en 1- 2 sesiones de aféresis.

Tratamiento de acondicionamiento.

Se recomienda evitar la irradiación corporal total (ICT) con el fin de reducir las secuelas a largo plazo, limitándola a los que presenten infiltración del SNC al diagnóstico. En ningún caso deberá administrarse ICT a los niños menores de 5 años.

Cuando se indique ICT, se realizará siguiendo el protocolo de cada hospital.

En este protocolo, se recomienda la administración de busulfán iv (en ausencia de niveles plasmáticos el protocolo adjunta una tabla de dosificación (Tabla 15). Sólo se contempla la administración oral en los

casos en los que puedan monitorizarse los niveles plasmáticos de busulfán para ajustar la dosis oral al área bajo la curva.

El tratamiento de acondicionamiento recomendado en todos los pacientes, a excepción de los previamente señalados, se resume en la tabla 13.

Tabla 13. Tratamiento de acondicionamiento.

Busulfán IV: dosis recomendadas según estudios farmacocinéticos desde día -9 (4 dosis/día) o desde -8 (1 dosis/día) hasta -5 inclus.
(Ver tabla en siguiente página)

VP-16: 30 mg/Kg IV en 4 horas, dosis única, día - 4.
Utilizar preferentemente Eopósido-Fosfato (Etopophos)

CFM: 120 mg/Kg (60 mg/Kg/día), días -3 y -2

De: Protocolo SHOP LMA 2007 (49).

En caso de alto riesgo de cardiotoxicidad o signos ecocardiográficos de toxicidad leve, se recomienda la combinación de busulfán y melfalán (BUMEL) a las dosis indicadas en la tabla 14.

Tabla 14. Régimen de acondicionamiento recomendado en casos de alto riesgo de cardiotoxicidad.

Busulfán IV: dosis recomendadas según estudios farmacocinéticos. (Ver tabla) días - 6,-5,-4,-3
Melfalán: 180 mg/m ² IV en infusión rápida, dosis única, día - 2

De: Protocolo SHOP LMA 2007 (49).

A criterio de cada centro, el busulfán podría administrarse en 1 única dosis diaria o cada 6 horas (4 dosis/día). En la siguiente tabla (Tabla 15) se puede observar la dosificación, según estudios farmacocinéticos, en cada uno de los casos.

Tabla 15. Dosificación de busulfán, 4 dosis/día y 1 dosis/día respectivamente.

Peso corporal real	< 9 Kg	9 a 16 Kg	16 a 23 Kg	23 a 34 Kg	> 34 Kg
Dosis de Busilvex®	1.0 mg/ Kg	1.2 mg/ Kg	1.1 mg/ Kg	0.95mg/ Kg	0.8 mg/ Kg

Peso corporal real	< 9 Kg	9 a 16 Kg	16 a 23 Kg	23 a 34 Kg	> 34 Kg
Dosis de Busilvex®	4.0 mg/ Kg	4.8 mg/ Kg	4.4 mg/ Kg	3.8 mg/ Kg	3.2 mg/ Kg

De: Protocolo SHOP LMA 2007 (49).

El tratamiento recomendado, en el caso de que se utilice la irradiación corporal total es ICT, VP-16 y ciclofosfamida (CFM) (Tabla 15).

Tabla 16. Acondicionamiento en el caso de utilizar ICT.

ICT: 12-14 Gy, en 6-8 fracciones (días – 8 ó – 7 a – 5)

VP-16: 30 mg/Kg IV en 4 horas, día – 4

CFM: 60 mg/Kg/día, días – 3 y -2

De: Protocolo SHOP LMA 2007 (49).

En el caso del TPH no emparentado, se seguirá el protocolo de cada hospital para este tipo de trasplante. Si el donante es adulto HLA idéntico > 8/8, se recomienda el mismo tratamiento de acondicionamiento que en el emparentado, valorando la adición de ATG. En el caso del trasplante de progenitores de sangre de cordón umbilical (SCU) se recomienda seguir el protocolo específico para estos trasplantes.

1.3.10. Resumen del tratamiento de soporte.

Medidas especiales de soporte durante el tratamiento de inducción:

- Hidratación adecuada, control estricto del balance hídrico; utilizando diuréticos si fuese necesario.
- Acceso venoso central.
- Prevención de la lisis tumoral.

- Tratamiento antiemético según la pauta de cada centro.
- Profilaxis infecciosa: Cotrimoxazol o tratamiento sustitutivo (sulfona), profilaxis antifúngica con un derivado azólico a criterio de cada centro.
- Soporte de hemoderivados para mantener hemoglobina > 7 gramos/L y plaquetas > $20 \times 10^9/L$, siempre con filtro de leucocitos.
- Vigilancia estricta de la hemostasia y utilización de hemoderivados para controlar hemorragias.
- Soporte nutricional adecuado.
- Prevención de la mucositis: higiene oral estricta.
- G-CSF 5 microgramos/kg, durante 7-14 días, o pegfilgrastim 0,1 mg/kg subcutáneo, dosis única a las 48-72 horas tras finalizar el 2º ciclo e AIE, siempre y cuando se haya logrado RC tras el 1º ciclo.

A las medidas mencionadas durante el tratamiento de inducción, se añade durante el tratamiento de consolidación la protección de la toxicidad ocular por ARA-C mediante lavados oculares frecuentes con suero fisiológico, lágrimas artificiales y opcionalmente colirio de corticoides.

1.3.11. Controversias.

Ya previamente a la puesta en marcha de este protocolo en el año 2007 el tema de la terapia post-remisión en los pacientes pediátricos con LMA de alto riesgo resultaba controvertido. En el año 1995, Zittoun y colaboradores (56), publican un estudio realizado en 623 pacientes entre 10 y 45 años en primera remisión completa tras el primer ciclo de

inducción. Los pacientes con un familiar idéntico recibieron trasplante alogénico. Los pacientes que no disponían de un donante familiar fueron aleatorizados en la rama de trasplante autólogo o un segundo ciclo de quimioterapia intensiva. La supervivencia libre de enfermedad fue menor (30%) en el grupo que recibió quimioterapia post remisión, comparado con el grupo que recibió trasplante alogénico (55%) o autólogo (48%). Hubo más recaídas en el grupo de TPH auto, pero la mortalidad no relacionada con recaída fue mayor en el grupo del alogénico. La supervivencia global fue similar en los tres grupos, ya que muchos de los pacientes que recayeron tras el segundo ciclo de quimioterapia intensiva, pudieron ser rescatados con un trasplante autólogo. El estudio concluye que en LMA en primera remisión el TPH autólogo o alogénico, resultan en una mayor supervivencia libre de enfermedad comparado con la quimioterapia intensiva.

Con el paso del tiempo somos capaces de apreciar las limitaciones de este estudio: falta de estratificación por grupos de riesgo, no incluye niños por debajo de 10 años, y analiza pacientes de edades muy diversas (entre 10 y 45 años) en las que la enfermedad difiere tanto a nivel biológico como de respuesta al tratamiento.

El protocolo SHOP 2007 incluía el TPH autólogo tras un segundo ciclo de consolidación, para los pacientes de alto riesgo que no disponían de donante familiar idéntico.

Posteriormente y a lo largo de los 10 años de vigencia de este protocolo (SHOP 2007), más y más autores publicaron trabajos restringiendo las indicaciones de TPH alogénico en primera remisión completa y a favor de la consolidación con quimioterapia frente al trasplante autólogo en los pacientes de riesgo bajo e intermedio. Esto fue posible gracias al mejor conocimiento citogenético de la enfermedad que ha permitido definir mejor los grupos de riesgo basados en las alteraciones genéticas y la enfermedad mínima residual (70), reservando el trasplante alogénico en primera remisión completa para aquellos casos más desfavorables (características biológicas y relacionadas con el tratamiento que predigan alto riesgo de recaída) (Tabla 17).

Tabla 17. Definición de grupos de riesgo según alteraciones genéticas y EMR.

Risk	Classification
Low risk	Favorable genetic abnormality and MRD <0.1% after induction I
Intermediate risk	All patients who do not meet criteria for low risk or high risk
High risk	Unfavorable genetic abnormality or MRD >1% after induction I or MRD >0.1% after induction II

De: Rubnitz JE. Current Management of Childhood Acute Myeloid Leukemia. Paediatr Drugs. 2017 feb ;19(1):1-10.

A partir del año 2000, varios grupos cooperativos (Children's Cancer Group, BFM, AIEOP y MRC) coinciden en sus publicaciones en remarcar la ausencia de beneficio del TPH autólogo comparado con la quimioterapia no mieloablativa con citarabina a altas dosis en primera RC (19,31,71–73). Además, el uso de quimioterapia no mieloablativa en estos pacientes tiene gran impacto en la reducción de secuelas a largo plazo (déficits hormonales, infertilidad, etc.). Esto resulta de gran importancia para nuestro trabajo. Teniendo en cuenta los años de vigencia de nuestro protocolo (2007-2017) y el cambio de tendencia que se produjo con respecto al trasplante autólogo en estos años, algunos de los centros participantes decidieron sumarse a la corriente más actual abandonando la realización de TPH autólogo y administrando quimioterapia de consolidación tras la primera remisión completa. Este hecho puede suponer una pérdida de pacientes para el protocolo, que se analizará más tarde en el apartado de resultados y discusión.

En cuanto al trasplante alogénico, existe consenso en que los pacientes de bajo riesgo no deben ser trasplantados en RC1. Sin embargo, existe controversia con respecto a los pacientes de riesgo intermedio y alto.

Por último, cabe destacar la falta de consenso en nuestro país en cuanto al tratamiento de la LMA pediátrica. Durante más de dos décadas han coexistido en España los protocolos SHOP (Sociedad Española de Hematología Y Oncología Pediátricas) y los del grupo PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) que es un grupo cooperativo de

la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). En esta situación, un grupo importante de niños tratados en Unidades Pediátricas y todos los niños que son tratados en Unidades de Adultos, reciben el tratamiento propuesto por el grupo PETHEMA. Hasta el año 2017 en que se unificó el tratamiento de la LMA infantil gracias a la adhesión al protocolo del grupo nórdico (NOPHO) no todos los centros registraron pacientes en el protocolo objeto de este trabajo (SHOP-LMA-2007), lo que puede justificar el bajo reclutamiento de pacientes en el mismo.

En la tabla 18 podemos observar los casos registrados de LMA en el RETI, en el período de incidencia 2007-2017 (tiempo de vigencia del protocolo de estudio) para pacientes de 0 a 14 años. Son un total de 512 pacientes, de los que sólo 168 figuran registrados en la base de datos de SHOP LMA 2007. Esto representa un 33% de los pacientes pediátricos diagnosticados en España en ese período.

Tabla 18. Casos registrados en el RETI de LMA, periodo de incidencia 2007-2017, edad 0-14 años. Por grupos de edad y por año simple de incidencia.

AÑO INCIDENCIA	GRUPOS_EDAD				Total
	0 años	1-4 años	5-9 años	10-14 años	
2007	1	31	14	13	59
2008	4	8	11	7	30
2009	8	15	11	16	50
2010	8	8	6	16	38
2011	6	20	14	8	48
2012	5	14	11	5	35
2013	5	20	10	15	50
2014	8	18	13	17	56
2015	2	12	12	19	45
2016	2	21	13	14	50
2017	10	13	17	11	51
Total	59	180	132	141	512

De: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Informe 2019 (50).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La supervivencia de la LMA en niños sigue siendo inferior a la alcanzada en pacientes pediátricos con otras enfermedades neoplásicas, los cuales en las últimas décadas han experimentado una mejoría considerable de su pronóstico.

La finalidad de este trabajo es estudiar y analizar cuál era la situación de la LMA pediátrica en nuestro país y cómo ha sido la supervivencia de este grupo de pacientes tras 10 años de utilización de un protocolo específico (SHOP LMA 2007). Al no haber encontrado estudios en España que reflejen estos datos, consideramos de interés la actualización de estos en nuestro país y que esta revisión sirva de referencia para los profesionales que atienden a los pacientes con LMA infantil y de reflexión sobre la atención a este grupo de enfermos en los hospitales españoles.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

3.1. Hipótesis.

Estudiar si este protocolo, SHOP LMA 2007, ha mejorado los datos de supervivencia de los pacientes pediátricos con LMA en España con respecto al protocolo anterior, SHOP LANL 2001 a través de:

- Intensificación de la quimioterapia.
- Ajuste de las indicaciones de TPH.
- Refuerzo del tratamiento de soporte.
- Ajuste de la dosis de antraciclinas.

3.2. Objetivos.

3.2.1. Objetivo principal.

Determinar si la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) de aquellos pacientes con LMA tratados con el protocolo SHOP LMA 2007 aumenta con respecto a los tratados con el protocolo previo (SHOP LANL 2001). También se comparará la supervivencia obtenida con el protocolo SHOP LMA 2007 con la obtenida en otros países con otros protocolos también específicos para LMA pediátrica. Dentro del estudio de supervivencia se incluye el análisis de los factores pronóstico.

3.2.2. Objetivos secundarios.

Evaluar la eficacia del protocolo SHOP LMA 2007 con respecto al anterior mediante el estudio de:

- La respuesta al tratamiento inicial de inducción con el porcentaje de blastos en MO tras el primer y segundo ciclo de inducción.
- La tasa de remisión completa tras completar los dos ciclos de inducción .
- Las recidivas de la enfermedad y la evolución de los pacientes tras la recaída.
- El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos, autólogo y alogénico.

Evaluar seguridad del protocolo, a través del estudio de:

- La toxicidad relacionada con el tratamiento sobre los distintos órganos.
- Las infecciones durante el tratamiento.

4. PACIENTES Y MÉTODOS.

El protocolo SHOP LMA 2007 se diseñó como multicéntrico de ámbito nacional, como los anteriores, para tratar de manera uniforme a los niños con LMA y mejorar su pronóstico.

Se trata de un protocolo diagnóstico y terapéutico sin ninguna aleatorización, vigente en nuestro país entre enero de 2007 y septiembre de 2017 contando con 27 centros participantes.

El trabajo realizado en esta tesis es un estudio retrospectivo, observacional y analítico que incluye a los pacientes diagnosticados de LMA entre enero de 2007 y septiembre de 2017 según el protocolo vigente de la SEHOP para dicha enfermedad. Estos datos han sido proporcionados por el grupo de leucemias de la SEHOP, que dispone de una base de datos a nivel nacional en la que se registran los pacientes. Esta base de datos se generó a partir de unas hojas de recogida de datos de cada paciente, que se enviaron desde cada centro participante al diagnóstico y a medida que se completaban las distintas etapas del tratamiento.

En primer lugar, se han recogido los datos de todos los pacientes incluidos en el protocolo, a través de la base de datos y de la búsqueda en los hospitales de referencia. A continuación, se han realizado análisis comparativos con el protocolo anterior (SHOP LANL 2001) examinando variables clínicas al diagnóstico, respuesta al tratamiento y finalmente análisis de supervivencia y estudio de factores pronósticos.

Los pacientes que se incluyeron en el estudio proceden de diversos centros vinculados a la SEHOP (Anexo I).

Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia previamente al inicio del estudio.

4.1. Pacientes.

4.1.1. Criterios de inclusión.

- Edad comprendida entre 0 y 17 años.
- No tener síndrome de Down. La existencia de cualquier otra patología constitucional no impedía la inclusión del paciente.
- Diagnóstico comprobado de leucemia mieloide aguda de cualquier subtipo, a excepción de la leucemia promielocítica aguda (M3), *PML/RAR* alfa positiva, susceptible de un tratamiento específico.
- No haber recibido ningún tratamiento quimioterápico previo.
- Los pacientes con AREB-t (en transformación) eran incluidos si el porcentaje de blastos en médula ósea se encontraba entre 20 y 30%.
- Los pacientes con sarcoma granulocítico también se incluían, aunque la MO no estuviese infiltrada, siempre que el diagnóstico hubiese sido confirmado mediante estudio morfológico, inmunofenotípico, citogenético y molecular a nivel del tumor (cloroma).

4.1.2. Criterios de exclusión.

- Edad mayor de 18 años.
- Niños con síndrome de Down.
- Leucemia promielocítica aguda PML/RAR alfa positiva.
- Leucemias secundarias: podían tratarse con el protocolo, pero no incluyéndolas del análisis de este.
- Haber iniciado un tratamiento quimioterápico distinto.
- No aceptar el tratamiento protocolizado (consentimiento informado del protocolo en Anexo II).

Situaciones que determinan salida del protocolo:

- Transgresión importante en el seguimiento del protocolo.
- Renuncia de los padres o tutores a continuar con el protocolo de tratamiento.
- Leucemias refractarias (aquellas en las que no se consiga la RC tras el segundo ciclo de inducción). Se han incluido en el análisis.
- Recaídas antes de completar el tratamiento.

4.2. Criterios de respuesta al tratamiento.

Para definir la **remisión completa**, enumeramos a continuación los criterios a cumplir:

- Desaparición de los signos clínicos.

- Recuperación hematológica de las 3 series en sangre periférica con ausencia de blastos.
- Recuperación de la celularidad en médula ósea y menos de un 5% de blastos.
- Normalización del LCR en 3 punciones lumbares consecutivas.
- Desaparición de todos los signos de afectación extramedular con confirmación por técnicas de imagen en los casos en que existiese alteración inicial.

A continuación, detallamos los criterios para definir la **remisión parcial**:

- Médula ósea con persistencia de blastos entre 5 y 20%.
- Ausencia de normalización de cualquier signo de afectación extramedular a excepción de la afectación de pares craneales que podía persistir como secuela.

Finalmente, detallamos los criterios de **no remisión**:

- Mantenimiento de la aplasia con blastos.
- Recuperación de la aplasia con más de 20% de blastos en MO.
- Persistencia de afectación extramedular documentada.

4.3. Método y variables analizadas.

A partir de la base de datos del protocolo SHOP- LMA- 2007 proporcionada por el grupo de leucemias de la SEHOP, se ha revisado detalladamente la información de cada paciente: sus datos clínicos al diagnóstico, la evolución

y el estado del paciente cuando se registró la última actualización. La información no registrada se ha completado, en la medida de lo posible, telefónicamente o por correo electrónico con los médicos responsables de cada paciente.

Respecto a las variables analizadas, se han recogido en primer lugar, **las características clínicas al inicio de la LMA:**

- Fecha de diagnóstico.
- Fecha de nacimiento.
- Edad al diagnóstico.
- Edad al diagnóstico por grupos (<1 año, 1-9 años, > 10 años).
- Número de leucocitos al diagnóstico ($\times 10^3/\text{mm}^3$).
- Número de leucocitos por grupo ($> 0 < 100.000/\text{mm}^3$).
- Presencia de hepatoesplenomegalia en la primera ecografía abdominal.
- Presencia de infiltrado cutáneo en la primera exploración.
- Infiltración del SNC.
- Inmunofenotipo de la leucemia.
- Citogenética: normal o patológica. En el caso de que sea patológica se especifica el tipo de alteración.

Posteriormente se han recogido variables en relación con la **respuesta al tratamiento y la evolución del paciente:**

- Respuesta precoz al tratamiento tras primer ciclo de inducción (día +21).
- Remisión completa tras la primera inducción.
- Remisión completa tras la segunda inducción.
- Recidiva.
- Localización de la recidiva.
- Realización de TPH y tipo (autólogo o alogénico y fuente en el caso de alogénico).
- Fecha de inicio del TPH.
- Exitus y causa del mismo: enfermedad progresiva, infección, toxicidad por quimioterapia, toxicidad del TPH u otros.

A partir de las variables recogidas, se han generado nuevas variables como el tiempo (en meses) desde el diagnóstico al TPH o el tiempo (meses) desde el diagnóstico a la primera recaída.

Se han comparado los datos clínicos, la respuesta al tratamiento y evolución de los pacientes registrados en el protocolo del 2007 con los datos disponibles de los pacientes registrados en el protocolo anterior (SHOP- LANL-2001).

Se ha realizado estudio de **supervivencia (global y libre de eventos)**, su comparación en función de las diferentes variables y el análisis de los factores pronóstico. Se ha registrado la supervivencia global (SG) como el tiempo (meses) desde el diagnóstico e inicio del tratamiento hasta el fallecimiento. La supervivencia libre de eventos (SLE) se ha

contabilizado como el tiempo (meses) hasta la aparición de algún “evento” (recidiva o muerte). La tasa de SG se considera el porcentaje de pacientes que tras un período de tiempo definido (a 5 y hasta el fin del seguimiento) siguen vivos, mientras que la tasa de SLE es el porcentaje de pacientes que, tras ese período, no ha presentado ningún evento.

Respecto a la **toxicidad e infecciones**, se ha recogido de todos los pacientes registrados en los protocolos SHOP LANL 2001 y SHOP- LMA-2007 la presencia o no de toxicidad hematológica (anemia, neutropenia, trombopenia), digestiva (aumento de bilirrubina o transaminasas, mucositis, diarrea, náuseas o vómitos), renal (elevación de creatinina), neurológica (neuropatía periférica, convulsiones, íleo paralítico o SIADH) y otras toxicidades como exantema, hiperglucemia, alteraciones de la coagulación, hemorragia digestiva o cerebral u otras. Se ha registrado la presencia o no de infecciones o fiebre, por un lado, la fiebre sin foco y por otro, infecciones focalizadas: sepsis, cutánea, gastroenteritis, neumonía, urinaria, territorio ORL, catéter, meningitis y otras.

Seguidamente, se han analizado las **recidivas** en los pacientes del protocolo del 2007: tiempo hasta la primera recaída, número de recaídas, localización y evolución de los pacientes tras las mismas.

Finalmente, se ha solicitado a los centros participantes información sobre el estado actual de los pacientes que figuran como vivos en la base de datos.

4.4. Tratamiento de los datos y análisis estadístico.

Los datos de este estudio se guardaron inicialmente en las hojas de recogida de datos adjuntas en cada protocolo (Anexo III) y cumplimentadas por el pediatra responsable del paciente en cada uno de los centros adscritos al protocolo. Posteriormente los datos de los pacientes se incluyeron en una base de datos nacional a través del centro de datos Clever Instruments S.L.

Finalmente, toda esta información fue fusionada y trasladada a una nueva base de datos en *Excel*. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el programa (software) estadístico R versión 3.6.2 (*R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>*) y la librería *survival* (*Therneau T (2015). _A Package for Survival Analysis in S_. version 2.38, <URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>>.*).

El tratamiento de los datos en este trabajo ha sido por un lado la descripción de las características clínicas y demográficas de ambos grupos y por otro el contraste de hipótesis.

En el análisis descriptivo las variables cuantitativas se expresaron como la media (desviación típica) y la mediana (primer y tercer cuartil), mientras que para las variables categóricas se ha utilizado la frecuencia absoluta (N) y la relativa (%).

El nivel de significación estadística establecido en los contrastes realizados ha sido de 0,05, de manera que si el valor de p asociado al contraste es inferior a 0,05 se rechaza la hipótesis nula y nos quedamos con la hipótesis alternativa: efecto distinto de cero.

Para el análisis estadístico inferencial, se han comparado las variables categóricas utilizando el test de Chi cuadrado, mientras que en el caso de las variables continuas se han realizado las comparaciones a través del test no paramétrico de Mann-Whitney. Este test, no asume normalidad en la distribución de los datos, y dado que muchas de las variables de estudio tienen una distribución asimétrica con cola a la derecha, es más apropiado utilizar este test que uno que asuma datos normales.

Respecto al análisis de supervivencia y los factores pronósticos, se han representado las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global y libre de evento. Éstas se han comparado mediante el log-rank test. Se ha calculado el porcentaje de supervivencia y su intervalo de confianza al 95% para los años 1, 3 y 5 en ambos protocolos según el factor de estudio. Por último, para el análisis conjunto de los factores pronósticos de supervivencia, se realizó un análisis multivariante a través de la regresión de Cox incluyendo las siguientes variables: edad, sexo, protocolo, grupo de riesgo, porcentaje

de blastos en sangre periférica en el día +21 de la inducción, hepatoesplenomegalia, afectación gingival, presencia de CID, síndrome preleucémico, trasplante y citogenética patológica. En las tablas de resultados se muestra el Riesgo relativo de cada variable, su intervalo de confianza al 95% y el valor de p.

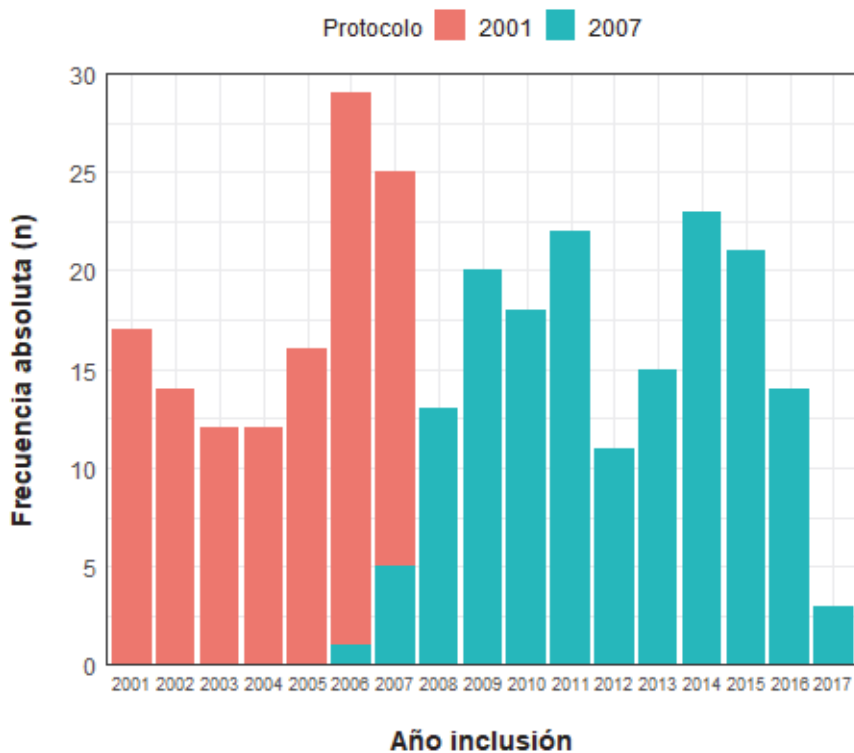
5. RESULTADOS.

5.1. Características de la muestra.

Recogimos un total de 287 pacientes: 119 correspondientes al protocolo de 2001 (41,5%) y 168 pacientes correspondientes al protocolo de 2007 (58,5%).

La siguiente figura (Figura 8) muestra la distribución de casos según el año de diagnóstico e inclusión en la base de datos.

Figura 8. Distribución de casos según el año de diagnóstico.



Se ha detectado que, en el año 2006, cuando estaba vigente el protocolo de 2001 se incluyó a un paciente con el protocolo del 2007. Este paciente tiene como fecha de diagnóstico el 31-12-2006, por lo que no parece extraño que se comenzase ese día con el nuevo protocolo.

Por otro lado, existen 20 pacientes tratados en el año 2007 con el protocolo del 2001. Esto es fruto del solapamiento de ambos protocolos en

la práctica clínica en los años de transición entre un protocolo y el siguiente.

La media de seguimiento desde el diagnóstico hasta el final del período de estudio fue de 61,82 (53,44 DE) meses en el grupo del protocolo de 2001 y de 58,65 (37,45 DE) meses en el grupo del protocolo de 2007.

Cuando se habla de supervivencia la media se ve muy afectada por los valores extremos, y en este caso hablando de tiempo de supervivencia los extremos son muy dispares. Por ese motivo, la desviación estándar (DE) es muy grande, tanto casi como la media. Por lo tanto, para referirnos a la medida representativa de la supervivencia utilizaremos la mediana y el 1er y 3er cuartil.

La mediana de seguimiento desde el diagnóstico hasta el final del período de estudio fue de 62,26 (11,18 – 91,52 1r y 3r cuartil) meses en el grupo del protocolo de 2001 y de 62,64 (20,02 – 80,39 1er y 3er cuartil) meses en el grupo del protocolo de 2007.

5.2 Análisis descriptivo y bivalente. Comparación de grupos según protocolo de tratamiento

Se ha realizado en primer lugar un análisis descriptivo de cada grupo y se han comparado las variables a través de análisis univariantes utilizando el test de Chi cuadrado en el caso de las variables categóricas y el test de Mann-Whitney en el caso de las variables continuas.

En cuanto a la distribución de ambos sexos en ambos protocolos, la proporción de hombres y mujeres era muy similar sin observarse diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,35$).

Respecto a la edad media al diagnóstico, ésta fue de 6,23 (4,76) años en el protocolo SHOP LANL 2001, mientras que en el protocolo SHOP LMA 2007 fue de 5,8 (4,73). No se observaron diferencias estadísticamente significativas a nivel cuantitativo ($p = 0,38$) ni tampoco a nivel categórico ($p = 0,63$) cuando se compararon las franjas de edad (< 1 año, 1-9 años y > 10 años).

La medición de leucocitos al diagnóstico presentó una mediana de $21,45 \times 10^3/\text{mm}^3$ (9,2-72,5) en el protocolo de 2001 y una mediana de $19,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ (5,9-102,5) en el protocolo de 2007. Dada la distribución asimétrica de esta variable, se comparó la mediana y no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,72$). Tampoco al analizarlo por franjas ($< 100.000/\text{mm}^3$ y $> 100.000/\text{mm}^3$) se detectaron diferencias significativas ($p = 0,37$).

En el protocolo SHOP LANL 2001, un 34,8% de los pacientes presentó hepatoesplenomegalia y en el protocolo de 2007 esta proporción fue ligeramente menor (25%), aunque sin observar diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,10$). En lo relativo a la afectación gingival, no se observaron diferencias significativas entre los protocolos ($p = 0,16$). Solamente dos pacientes del protocolo 2001 presentaron infiltración cutánea al diagnóstico, y en el grupo de pacientes de 2007 éstos

fueron 3 ($p = 0,99$). Tampoco hubo diferencias significativas ($p = 0,64$) en cuanto a la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) en ambos protocolos (12 (10,6%) en el protocolo de 2001 y 13 (8,2%) en el de 2007). Por último, respecto a las alteraciones de la coagulación, sí se observó una mayor mediana de fibrinógeno en el protocolo de 2007 en comparación con el grupo de 2001 (144 vs 3,4), siendo éstas estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Sin embargo, los pocos valores de fibrinógeno registrados en 2001 y la gran dispersión de los valores hacen que pongamos en duda este resultado. Las variables tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) no se pudieron comparar porque no se pudieron obtener estos datos del protocolo SHOP LMA 2007. Tampoco se detectaron diferencias respecto a la afectación de sistema nervioso central (blastos en LCR y/o afectación de pares craneales).

Respecto al tipo de leucemia según la clasificación FAB, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la estratificación por grupos de riesgo, el 81,6% de los pacientes del protocolo de 2001 presentaba riesgo alto, muy similar al 73,8% de los pacientes del protocolo de 2007. La distribución era similar, no presentando diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,33$). Sin embargo, en el índice de riesgo final sí se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,03$), al haber un porcentaje mayor de pacientes en el protocolo de 2007 con riesgo muy alto (11,3% vs 3,4%).

La siguiente tabla (Tabla 19) resume los resultados anteriormente descritos.

Tabla 19. Características de la enfermedad al diagnóstico.

Variable	SHOP LANL 2001 N = 119	SHOP LMA 2007 N = 168	Valor de p
	Media (DE) / n (%) Mediana (1r, 3r Q.)	Media (DE) / n (%) Mediana (1r, 3r Q.)	
Edad (años)	6,23 (4,76) 5 (1,85, 10,04)	5,8 (4,73) 5 (1,23, 9,5)	0,382
Grupo intervalo edad (eda			0,637
< 1 año	13 (10,92%)	18 (11,32%)	
1-9 años	70 (58,82%)	101 (63,52%)	
> 10 años	36 (30,25%)	40 (25,16%)	
Sexo			0,349
Femenino	47 (39,5%)	76 (45,78%)	
Masculino	72 (60,5%)	90 (54,22%)	
Leucocitos (x 10 ³ /mm ³)	82,37 (221,32) 21,45 (9,22, 72,55)	4342,48 (20165,31) 19,46 (5,9, 102,5)	0,719
Franja leucocitos (/mm ³)			0,376
<100.000	116 (100%)	159 (98,15%)	
>100.000	0 (0%)	3 (1,85%)	
Hepatoesplenomegalia			0,101
No	73 (65,18%)	126 (75%)	
Si	39 (34,82%)	42 (25%)	
Afectación gingival			0,167
No	96 (85,71%)	154 (91,67%)	
Si	16 (14,29%)	14 (8,33%)	
Infiltración cutánea			0,999
No	112 (98,25%)	165 (98,21%)	
Si	2 (1,75%)	3 (1,79%)	
Presencia de CID			0,635
No	101 (89,38%)	146 (91,82%)	
Si	12 (10,62%)	13 (8,18%)	
S. preleucémico			0,49
No	95 (85,6%)	134 (81,7%)	
Si	16 (14,4%)	30 (18,3%)	
Afectación de pares craneales			0,99
No	110 (98,21%)	164 (97,62%)	

Variable	SHOP LANL 2001 N = 119	SHOP LMA 2007 N = 168	Valor de p
Si	2 (1,79%)	4 (2,38%)	
Líquido cefalorraquídeo (LCR)			0,14
Normal	105 (93,75%)	140 (87,5%)	
Patológico	7 (6,25%)	20 (12,5%)	
Clasificación FAB			0,29
M0	9 (8,33%)	9 (5,96%)	
M1	19 (17,59%)	21 (13,91%)	
M2	23 (21,3%)	37 (24,5%)	
M3	0 (0%)	2 (1,32%)	
M4	17 (15,74%)	27 (17,88%)	
M5	33 (30,56%)	34 (22,52%)	
M6	3 (2,78%)	5 (3,31%)	
M7	4 (3,7%)	16 (10,6%)	
Riesgo			0,33
Bajo	18 (15,79%)	33 (22,15%)	
Alto	93 (81,58%)	110 (73,83%)	
Muy alto	3 (2,63%)	6 (4,03%)	
Pérdidas	5 (4,2%)	19 (11,3%)	
Índice riesgo final			0,03
Bajo	18 (15,13%)	28 (18,54%)	
Alto	97 (81,51%)	106 (70,2%)	
Muy alto	4 (3,36%)	17 (11,26%)	
Pérdidas	0 (0%)	17 (10,1%)	
Alteraciones coagulación			
Fibrinógeno (mg/dL)	82,47 (159,24)	190,14 (204,06)	< 0,001
	3,4 (2,5, 30)	144 (3,59, 353)	

En la siguiente tabla (Tabla 20) se presenta la frecuencia absoluta (N) y relativa (%) de la presencia de alteraciones citogenéticas en ambos protocolos. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre el protocolo SHOP LANL 2001 y SHOP LMA 2007 en ninguna de las alteraciones.

Tabla 20. Alteraciones citogenéticas presentes en cada uno de los protocolos.

Citogenética patológica	SHOP LANL 2001 N = 119	SHOP LMA 2007 N = 168	Valor de p
t (8;21) AML1/ETO			0,128
Sí	10 (9,01%)	27 (16,07%)	
No	101 (90,99%)	141 (83,93%)	
Inv (16)p(3; q22) CBFb-MYH11X			0,071
Sí	17 (15,32%)	13 (7,74%)	
No	94 (84,68%)	155 (92,26%)	
Alteración en 11q23MLL			0,678
Sí	11 (9,91%)	13 (7,74%)	
No	100 (90,09%)	155 (92,26%)	
Monosomía 5			0,411
Sí	0 (0%)	3 (1,79%)	
No	111 (100%)	165 (98,21%)	
Monosomía 7			0,576
Sí	4 (3,6%)	3 (1,79%)	
No	107 (96,4%)	165 (98,21%)	
Alteraciones múltiples			0,302
Sí	18 (16,36%)	19 (11,31%)	
No	92 (83,64%)	149 (88,69%)	
Otras			0,064
Sí	35 (32,11%)	36 (21,43%)	
No	74 (67,89%)	132 (78,57%)	

Respecto a la respuesta al tratamiento en ambos protocolos, vemos los resultados detallados en la siguiente tabla (Tabla 21). En primer lugar, se recogió el porcentaje de blastos el día +21 de la inducción 1 (I1). Dada la distribución asimétrica de la variable, es más representativo utilizar la mediana y el rango intercuartílico (Mediana (1er, 3er Q)) para describir la distribución de los datos, en vez de la media y la desviación estándar

(Media (DE)). La mediana de blastos en el protocolo SHOP LANL 2001 fue de 4% y su rango intercuartílico de 0-10, mientras que en el protocolo de SHOP LMA 2007 la mediana fue de 1% y el rango intercuartílico de 0-7. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,048$).

Al final de la primera inducción un 54% ($n = 61$) de los pacientes del protocolo 2001 logró alcanzar la remisión completa y en el protocolo 2007 esta cifra fue del 60,5% ($n = 81$), sin observar diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la remisión completa tras la inducción 2 (I2), los datos no coinciden con la N total de cada grupo (en remisión completa tras I1 tampoco se da la coincidencia numérica con el número total de pacientes, pero la diferencia de la suma entre sí y no ($52+61$) con la N total (119) son los datos perdidos, en los que el campo está vacío) Esto ocurre de manera mucho más destacada en el protocolo 2001 que en el protocolo 2007. Posiblemente esto sea porque en 2001 no todos los pacientes recibían la segunda inducción, sólo aquellos que no alcanzaban la remisión completa tras la inducción 1.

Tabla 21. Respuesta al tratamiento en el día +21 y al final de la inducción.

Variable	SHOP LANL 2001 N = 119	SHOP LMA 2007 N = 168	Valor de p
%blastos MO día+21	10,22 (19,19) 4 (0, 10)	8,86 (19,27) 1 (0, 7)	0,048
Remisión completa tras I1			0,371
No	52 (46,02%)	53 (39,55%)	
Sí	61 (53,98%)	81 (60,45%)	
Desconocido	6 (3,5%)	34 (20,2%)	
Remisión completa tras I2			0,981
No	6 (14,29%)	14 (12,5%)	
Sí	36 (85,71%)	98 (87,5%)	
Desconocido	77 (64,7%)	56 (33,3%)	

En cuanto al trasplante de progenitores hematopoyéticos (Tabla 22), encontramos una diferencia significativa en la actividad trasplantadora entre ambos protocolos. Un 73,1 % de pacientes fue trasplantado en el protocolo de 2001 y un 31 % en el de 2007 ($p < 0,001$). También se observa una diferencia significativa ($p = 0,0003$) en el tipo de trasplante realizado, con una caída del trasplante autólogo en 2007 por las modificaciones del protocolo (67,1 vs 51,9%).

Tabla 22. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en ambos protocolos.

Variables del trasplante	SHOP LANL 2001 N = 119	SHOP LMA 2007 N = 168
Trasplante		P < 0,001
No	32 (26,9%)	116 (69%)
Sí	87 (73,1%)	52 (31%)
TPH realizado		P = 0,0003
TPH alogénico	28 (32,1%)	25 (48,08%)
TPH autólogo	59 (67,1%)	27 (51,92%)
Tipo TPH		
TPH alogénico emparentado	23 (25,84%)	9 (17,31%)
TPH alogénico no emparentado	5 (5,7%)	6 (11,54%)
TPH autólogo	59 (66,29%)	27 (51,92%)
Otro, DNE no idéntico SCU	0 (0%)	3 (5,76%)
Otro, haploidéntico	0 (0%)	7 (13,4%)

La siguiente tabla (Tabla 23) resume los casos de exitus durante el tratamiento en ambos protocolos en 3 momentos temporales: después de los 2 ciclos de inducción (muerte precoz), después de los 4 ciclos de quimioterapia, inmediatamente después del trasplante. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los protocolos, aunque el porcentaje de exitus es mayor en el protocolo SHOP LANL 2001 en los tres casos.

Tabla 23. Exitus en los diferentes momentos del tratamiento.

Exitus	SHOP LANL 2001 N = 119	SHOP LMA 2007 N = 168	Valor de p
Después de los 4 ciclos de quimioterapia	12 (10,1%)	7 (4,2%)	0,08
Muerte precoz	9 (7,5%)	5 (3%)	0,13
Después del trasplante	3 (2,5%)	3 (1,8%)	0,9
Después de los 4 ciclos y el trasplante	15 (12,6%)	10 (6%)	0,08

En cuanto a la primera recidiva de la enfermedad (Tabla 24), en el protocolo SHOP LANL 2001 hubo un 28,6% (n=34) de pacientes que recidivó y en el protocolo SHOP LMA 2007 un 26,7% (n=45), no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,1$). Respecto a la localización de la recidiva, en ambos grupos fue más frecuente en médula ósea.

Tabla 24. Recidiva de la enfermedad.

Variable	SHOP LANL 2001	SHOP LMA 2007
	n (%)	n (%)
		p=0,1
Estado		
Sólo recidiva	7 (5,88%)	18 (10,7%)
Recidiva y exitus	27 (22,6%)	27(16,07%)
Localización recidiva		
Adenopatías preauriculares, retroauriculares y laterocervicales derechas		1
Extramedular: hueso parietal izquierdo		1
Médula ósea y orbitaria		1
Médula y SNC		3
Medular y testicular		1
Médula ósea	32	35
Médula ósea y piel	2	2
Recaída neuromeningea		1
Tratamiento de la recaída		
AML 2001 trial relapsed	11 (33.33%)	
BFM recaídas	1 (3.03%)	
Desconocido	9 (27.27%)	
Otro	12 (36.36%)	

En la siguiente tabla (Tabla 25) podemos observar el porcentaje de pacientes que recidivaron.

Tabla 25. Exitus en los pacientes en recidiva.

Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
Sin Recidiva	Recidiva	Sin Recidiva	Recidiva
n = 85 (71,4%)	n = 34 (28,5%)	n = 118 (70,2%)	n = 45 (26,7%)

En la Tabla 26 exponemos la evolución de los pacientes en recidiva. Aunque se observa un menor porcentaje de muertes tras la recidiva en el protocolo de 2007 en comparación con el protocolo de 2001 (60% vs

79,4%), no podemos decir que existan diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,11$).

Tabla 26. Análisis de la evolución de los pacientes en recidiva.

	Protocolo SHOP LANL 2001	Protocolo SHOP LMA 2007	Valor de p
	Recidiva n = 34	Recidiva n = 45	Chi-cuadrado
Viven			P = 0,11
	7 (20,59%)	18 (40%)	
Exitus			
	27 (79,41%)	27 (60%)	

5.3 Análisis de la toxicidad e infecciones.

A continuación, se presentan las variables relativas a las **infecciones**. En este apartado, solamente se ha comparado de manera estadística lo ocurrido durante la fase de inducción 1 (Tabla 27).

En SHOP LMA 2007 se registraron 125 participantes (92.59%) con infección o fiebre, en comparación con el 107 (100%) del protocolo SHOP LANL 2001 ($p = 0,011$). No se encontraron diferencias en las demás variables estudiadas, tipo de infección y microorganismo.

Tabla 27. Infecciones durante y tras la primera inducción.

INDUCCIÓN 1			SHOP LANL 2001	SHOP LMA 2007	Valor de p
Nº de episodios (numérico)			1.45 (0,61) 1 (1, 2)	1,43 (0,53) 1 (1, 2)	0,97
Nº de episodios (categórico)					0,68
1			62 (60,19%)	65 (59,09%)	
2			37 (35,92%)	43 (39,09%)	
3			3 (2,91%)	2 (1,82%)	
4			1 (0,97%)	0 (0%)	
Infección o fiebre					0,011
No			0 (0%)	10 (7,41%)	
Si			107 (100%)	125 (92,59%)	
Tipo infección					0,508
Con foco			30 (29,13%)	41 (34,17%)	
Fiebre sin foco			73 (70,87%)	79 (65,83%)	
Microorganismo					0,239
Bacteria			24 (77,42%)	26 (68,42%)	
Hongo			6 (19,35%)	6 (15,79%) 6 (15,79%)	
Virus			1 (3,23%)		
No documentado o sin aislamiento positivo			72 (69,9%)	82 (68,3%)	

Con el objetivo de estudiar la toxicidad e infección de manera global en ambos protocolos se ha evaluado si existen diferencias en cuanto al número de episodios de fiebre o infección a lo largo del seguimiento y a través de la variable Infección o Fiebre (si/no) en los 6 momentos registrados (tras I1, I2, C1, C2, trasplante alogénico o autólogo). La variable numérica Nº total se ha comparado con el test de Wilcoxon mientras que la variable categórica se ha comparado con el test de Chi-Cuadrado (Tabla 28).

En primer lugar, **de manera global (todo el seguimiento)**, observamos que la media de número de episodios de fiebre o infección en el protocolo de 2001 ha sido de 2,82 (desviación típica de 1,44, mediana de 3 y rango intercuartílico de 2-4), mientras que, en el protocolo de 2007, los pacientes han tenido en promedio 2,23 veces fiebre o infección (DT de 1,58, mediana de 2, rango intercuartílico de 1 - 4). En resumen, el número de infecciones ha sido menor en el protocolo de 2007, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,002$).

Si en cambio, evaluamos la variable dicotómica fiebre o infección (sí/no), tenemos que se han registrado en total 335 fiebres o infecciones en el protocolo de 2001 y 23 pacientes que no han tenido fiebre o infección en alguno de los momentos del registro (I1, I2, C1, C2, alogénico o autólogo). En el protocolo de 2007 hubo 375 registros de fiebre o infección y 58 observaciones que no presentaron ni una ni otra. Hubo muchos casos en los que no se registró esta información. Esto es, si en el protocolo de 2001 teníamos 119 pacientes, esperaríamos tener 714 observaciones en total ($119*6$), y en el protocolo de 2007 un total de 1008 observaciones ($168*6$); sin embargo, la fila de pérdidas nos determina la cantidad absoluta (356 en 2001 y 575 en 2007) y relativa (49,86% en 2001 y 57,04% en 2007) de datos ausentes que existen a lo largo del seguimiento en cada uno de los protocolos.

En conclusión, observamos que, de los datos registrados, el porcentaje de observaciones que presentaron fiebre o infección es más elevado en el

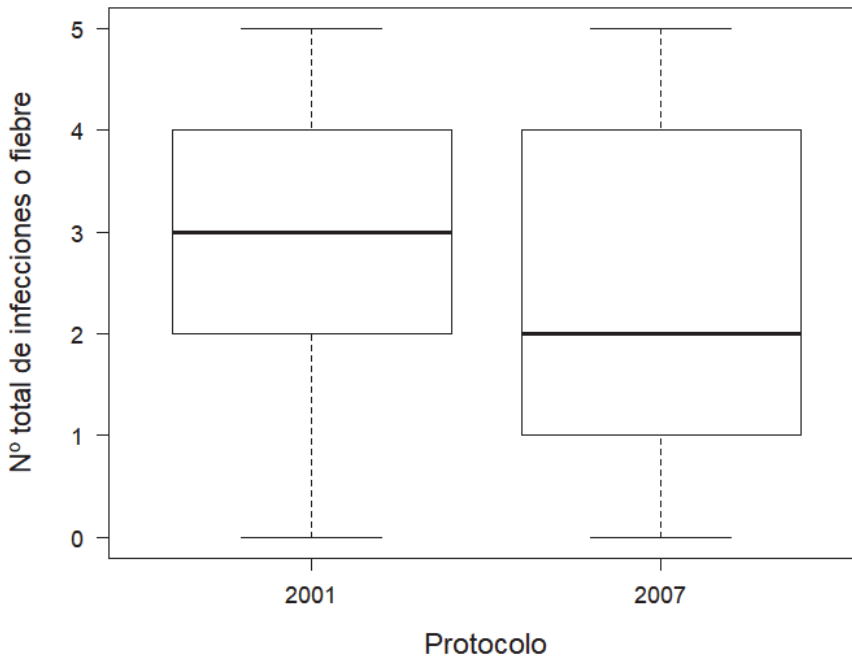
protocolo de 2001 que en el protocolo de 2007 (93,58% vs 86,61%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0019$).

Tabla 28. Estudio de la variable infección a lo largo de todo el tratamiento.

Global	SHOP LANL 2001 N total = 714	SHOP LMA 2007 N total = 1008	Valor de p
Nº total (0-6)	2,82 (1,44) 3 (2 - 4)	2,23 (1,58) 2 (1 - 4)	Test de Wilcoxon 0,002
Infección o Fiebre			Chi-Cuadrado 0,0019
No	23 (6,42%)	58 (13,39%)	
Si	335 (93,58%)	375 (86,61%)	
Pérdidas	356 (49,86%)	575 (57,04%)	

El siguiente diagrama de cajas (Figura 9) representa el número total de veces que un paciente ha tenido fiebre o infección a lo largo de los ciclos de quimioterapia y el trasplante (allogénico o autólogo). Observamos que la mediana (2) y el primer cuartil (1) del protocolo de 2007 son más bajas que la del protocolo de 2001, por lo tanto, podemos decir que hubo menor número de infecciones o fiebre en el protocolo posterior.

Figura 9. Número total de episodios de fiebre o infección de cada paciente a lo largo de todo el tratamiento.



En segundo lugar, si excluimos el trasplante y analizamos sólo los episodios de fiebre en los 4 ciclos de quimioterapia (I1, I2, C1 y C2), observamos que la media de número de veces que un paciente ha tenido fiebre o infección en el protocolo de 2001 ha sido de 2,35 (desviación típica de 1,44, mediana de 3 y rango intercuartílico de 2-3), mientras que en el protocolo de 2007, los pacientes han tenido en promedio 1,99 (2) veces fiebre o infección (desviación típica de 1,38, mediana de 2, rango intercuartílico de 1 - 3). Aparentemente, el número de infecciones ha sido

menor en el protocolo de 2007, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,029$) (Tabla 29).

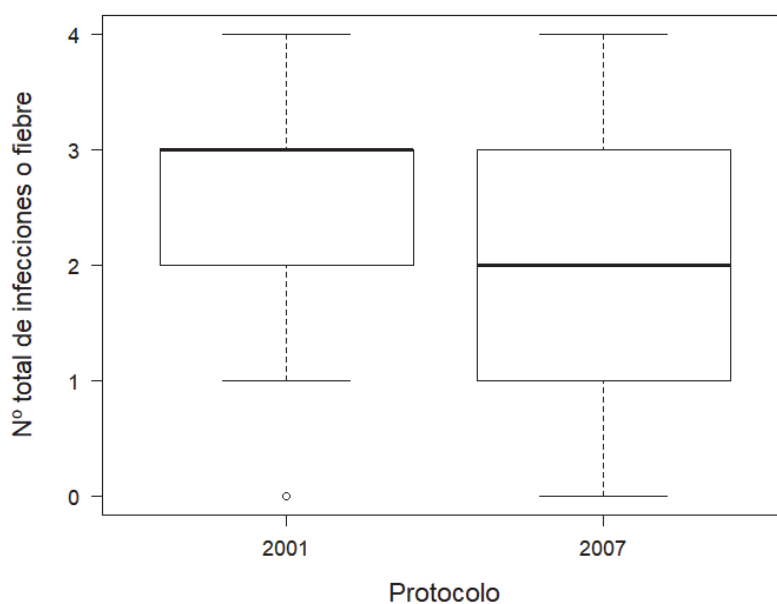
Si en cambio, evaluamos la variable dicotómica fiebre o infección (si/no), tenemos que se han registrado en total 280 fiebres o infecciones en el protocolo de 2001 y 16 pacientes que no han tenido fiebre o infección en alguno de ciclos de la quimioterapia (I1, I2, C1, C2). En el protocolo de 2007 hubo 335 registros de fiebre o infección y 57 observaciones que no presentaron ni una ni otra. En este caso, del total de observaciones que uno esperaría tener de los 119 pacientes en los 4 ciclos de inducción es de 476. De éstas, el 37,82% son datos faltantes que no se recogieron. En el protocolo de 2007 este porcentaje fue del 41,67% del total de 672 observaciones que se esperarían tener de los 168 pacientes a lo largo de los 4 ciclos de quimioterapia. En cualquier caso, observamos que, de los datos registrados, el porcentaje de observaciones que presentaron fiebre o infección es más elevado en el protocolo de 2001 que en el protocolo de 2007 (94,59% vs 85,46%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0002$).

Tabla 29. Estudio de la variable infección a lo largo de los 4 ciclos de quimioterapia.

Inducción 1 y 2 + Consolidación 1 y 2	SHOP LANL 2001 N total = 476	SHOP LMA 2007 N total = 672	Chi-Cuadrado Valor de p
Nº total (0-4)	2,35 (1,44) 3 (2 - 3)	1,99 (1,38) 2 (1 - 3)	Test de Wilcoxon 0,029
Infección o Fiebre			Chi-Cuadrado 0,0002
No	16 (5,41%)	57 (14,54%)	
Si	280 (94,59%)	335 (85,46%)	
Pérdidas	180 (37,82%)	280 (41,67%)	

El siguiente diagrama de cajas (Figura 10) representa el número total de veces que un paciente ha tenido fiebre o infección a lo largo de los 4 ciclos de quimioterapia. Observamos que la mediana (2) y el primer cuartil (1) del protocolo de 2007 son más bajas que las del protocolo de 2001, por lo tanto, podemos decir que hubo menor número de infecciones o fiebre en el protocolo posterior.

Figura 10. Número total de episodios de fiebre o infección de cada paciente a lo largo de los 4 ciclos de quimioterapia.



Se muestra en la siguiente tabla (Tabla 30) la **toxicidad de la quimioterapia** hematológica, digestiva, cardiológica, renal y neurológica, así como todas las variables relacionadas.

Se muestra la suma de episodios de toxicidades en los dos protocolos incluyendo los ciclos de quimioterapia y el trasplante alogénico o autólogo. Se observan diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros que indican toxicidad digestiva (aumento de bilirrubina y GOT, náuseas y vómitos, diarrea y mucositis) con $p < 0.05$, excepto en el caso de la tiflitis. Esta diferencia es favor del protocolo 2007 en el caso de la

mucositis, la diarrea y los vómitos y en detrimento de este, en el caso del aumento de bilirrubina y GOT. En cuanto a la toxicidad renal la diferencia es estadísticamente significativa, pero hay muy pocos datos en el protocolo 2007.

Tabla 30. Estudio de la toxicidad relacionada con el tratamiento en cada uno de los protocolos.

Global QM + TPH	SHOP LANL 2001	SHOP LMA 2007	Valor de p
Nº transfusiones de concentrado de hematies	3,21 (2,58) 3 (1, 4)	3,16 (2,58) 2 (2, 4)	0,62
Nº transfusiones de plaquetas	4,92 (4,78) 3 (2, 6)	5,17 (5,58) 3 (2, 6)	0,79
Bilirrubina			< 0,001
Grado 1	67 (19,42%)	30 (61,22%)	
Grado 2	11 (3,19%)	7 (14,29%)	
Grado 3	4 (1,16%)	3 (6,12%)	
Grado 4	4 (1,16%)	9 (18,37%)	
GOT			< 0,001
Grado 1	82 (23,91%)	67 (44,08%)	
Grado 2	52 (15,16%)	47 (30,92%)	
Grado 3	30 (8,75%)	23 (15,13%)	
Grado 4	8 (2,33%)	15 (9,87%)	
Mucositis			0,0011
Grado 0	75 (21,49%)	146 (34,19%)	
Grado 1	90(25,79%)	85 (19,91%)	
Grado 2	75 (21,49%)	67 (15,69%)	
Grado 3	47(13,47%)	63(14,75%)	
Grado 4	62 (17,77%)	66 (15,42%)	
Diarrea			< 0,001
Grado 0	131 (37,86%)	220 (53,14%)	
Grado 1	69 (19,94%)	79 (19,08%)	
Grado 2	74 (21,39%)	88 (21,26%)	
Grado 3	17(4,91%)	17 (4,11%)	
Grado 4	7 (2,02%)	10 (2,42%)	

Global QM + TPH	SHOP LANL 2001	SHOP LMA 2007	Valor de p
Náuseas y vómitos			0,011
Grado 0	121 (34,77%)	163 (38,81%)	
Grado 1	59 (16,95%)	80 (19,05%)	
Grado 2	103 (29,6%)	86 (20,48%)	
Grado 3	65 (18,68%)	85 (20,24%)	
tto			
Grado 4	0 (0%)	6 (1,43%)	
Tiflitis			0,99
No	331 (94,84%)	402 (95,04%)	
Sí	18 (5,16%)	21 (4,96%)	
Creatinina			< 0,001
Grado 0	330 (95,38%)	0 (0%)	
Grado 1	8 (2,31%)	14 (70%)	
Grado 2	4 (1,16%)	4 (20%)	
Grado 3	2 (0,58%)	2 (10%)	
Grado 4	2 (0,58%)	0 (0%)	
Neuropatía periférica			0,60
No	337 (9,74%)	406 (97,36%)	
Sí	15 (4,26%)	11 (2,64%)	
Convulsiones			0,54
No	345 (98,29%)	415 (99,05%)	
Sí	6 (1,71%)	4 (0,95%)	
SIADH			0,85
No	348 (99,15%)	414 (99,52%)	
Sí	3 (0,85%)	2 (0,48%)	
Íleo paralítico			0,92
No	336 (95,45%)	401 (95,02%)	
Sí	16 (4,55%)	21 (4,98%)	
Toxicidad cardiológica			0,99
No	342 (97,71%)	408 (97,61%)	
Sí	8 (2,29%)	10 (2,39%)	
Alteraciones coagulación			0,66
No	312 (89,4%)	364 (88,14%)	
Sí	37 (10,6%)	49 (11,86%)	
Hemorragia digestiva			0,23
No	329 (93,73%)	398 (95,9%)	
Sí	22 (6,27%)	17 (4,1%)	
Hemorragia cerebral			0,87
No	349 (99,43%)	421 (99,76%)	

Global QM + TPH	SHOP LANL 2001	SHOP LMA 2007	Valor de p
Sí	2 (0,57%)	1 (0,24%)	
Exantema			0,94
No	301 (86,25%)	356 (85,78%)	
Sí	48 (13,75%)	59 (14,22%)	
Otras toxicidades			0,84
No	322 (92,26%)	360 (91,6%)	
Sí	27 (7,74%)	33 (8,4%)	

* Ver escala de evaluación de toxicidad en Anexo V.

Finalmente se han analizado las variables que miden toxicidad cardiológica (Tabla 31) en el protocolo SHOP LMA 2007. No ha sido posible realizar la comparación con el protocolo 2001 al no disponer de estas variables en la base de datos de 2001 (en 2001 sólo se recoge la variable dicotómica toxicidad cardiológica sí o no).

En la siguiente tabla se presentan las variables FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo), FAVI (fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo), BNP (péptido natriurético cerebral) y troponinas que representan la toxicidad cardiológica. Éstas se han medido al diagnóstico, previo a C1 y previo al trasplante. Mediante el test no paramétrico de Wilcoxon se ha comparado el momento “Previo a C1” y “Previo al TPH” con “Al diagnóstico”, siempre tomando éste como referencia.

Tabla 31. Análisis de la toxicidad cardiológica en el protocolo SHOP LMA 2007.

Variable	Al diagnóstico	Previo a C1	Previo a TPH
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
	Median (1st, 3rd Q.)	Median (1st, 3rd Q.)	Median (1st, 3rd Q.)
FEVI	71,11 (6,44)	69,31 (8,93)	68,77 (6,41)
	72 (67, 75)	68,55(64,75, 74,25)	69 (63,75, 73)
N	99	40	28
Valor de p	-	0,046	0,076
FAVI	41,02 (9,64)	40,42 (14,04)	37,59 (6,89)
	39,15 (36, 43)	37,3 (35,05, 41,2)	36,5 (33, 41,33)
N	64	31	14
Valor de p	-	0,18	0,11
BNP	895,41 (1207,68)	2085,65 (6115,76)	197,6 (143,11)
	186,5 (74,5, 1616)	35 (22, 84)	157 (155, 174)
N	18	9	5
Valor de p	-	0,044	0,65
Troponinas	3,47 (7,49)	3,31 (6,46)	15,68 (16,5)
	0,02 (0,01, 3,88)	0,09 (0,04, 3,36)	10,55 (7,38, 17,6)
N	22	4	6
Valor de p	-	0,23	0,013

Se ha indicado el número de observaciones (N) en cada momento y el valor de p del contraste. Dada la dispersión de los datos (altas desviaciones, SD) es más representativo evaluar las medianas y los cuartiles. Se detectan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de FEVI disminuyendo Previo a C1 en comparación con al diagnóstico (68,55 vs 72, $p = 0,046$). Aunque previo al trasplante la mediana es muy similar (69), no se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,076$), seguramente debido a la reducción del número de observaciones (N=28).

En el caso de la variable FAVI no se observan diferencias. En cuanto al BNP se detecta un descenso estadísticamente significativo al momento previo de C1 ($p = 0,04$, pasando de 186,5 a 35 unidades), aunque véase la media y la SD: son muy altas. En esta situación, consideramos los datos como no valorables.

Por último, en cuanto a las troponinas, se observa solamente un aumento estadísticamente significativo ($p = 0,013$) desde el momento del diagnóstico, hasta el momento previo al trasplante. Un aumento realmente elevado pasando de una mediana de 0,02 a 10,55, aunque la valoración es difícil por el escaso número de datos.

5.4 Análisis de supervivencia y factores pronósticos.

5.4.1. Supervivencia global.

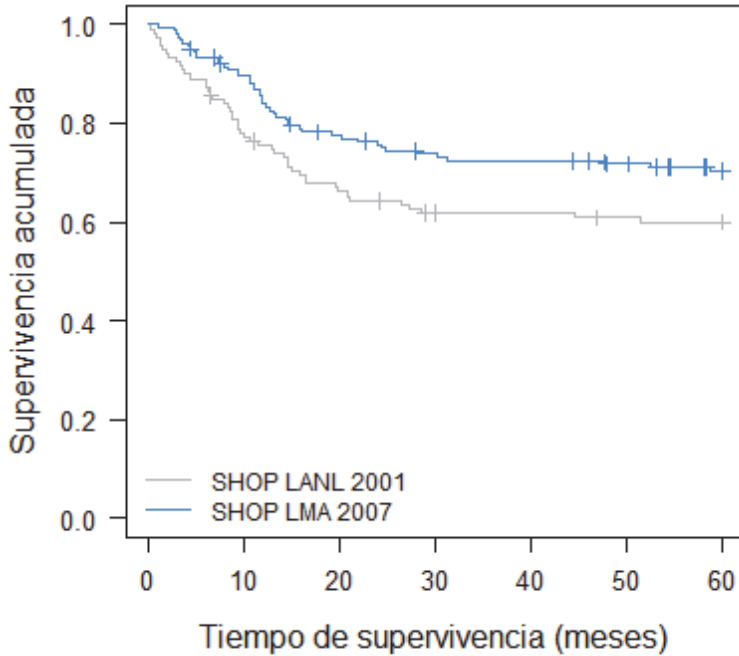
La supervivencia global a 60 meses (5 años) para los pacientes tratados con el protocolo SHOP LANL 2001 (grupo 1) fue de 60% (IC 95% [51,7, 69,5]) con 47 muertos (29+16+2) y 66 vivos sobre el total de 119 pacientes. La diferencia de $119 - (47 + 66) = 6$ son los datos censurados, es decir pacientes de los que se ha perdido el seguimiento sin haber muerto antes de los 5 años. Mientras que en los tratados con el protocolo SHOP LMA 2007 (grupo 2) la supervivencia a los 5 años fue del 70,4% (IC 95% [63,6%, 77,9%]) con 47 muertos (26+18+3 antes de los 5 años) y 99 vivos (99 pacientes con un tiempo de seguimiento superior a los 5 años que siguen vivos). Los datos que faltan hasta 168 son los que no tienen fecha de estado/último seguimiento o los pacientes cuyo tiempo de seguimiento no llega a los 5

años ($n = 168 - 99 \text{ vivos} - 47 \text{ muertos} = 22$) (Tabla 32). La mediana de supervivencia global fue de 62,3 meses para el grupo 1 y de 62,6 meses para el grupo 2.

Tabla 32. Supervivencia global a 5 años para ambos protocolos.

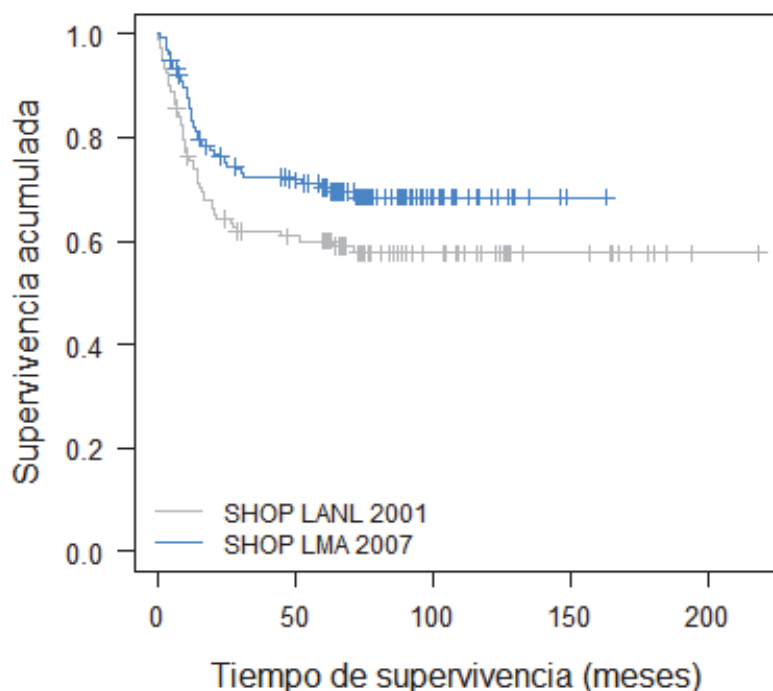
Protocolo SHOP LANL 2001				
Año	Nº de casos en riesgo	Nº de muertes	% Supervivencia	IC 95%
0	119	0	100%	
1	88	29	75,5%	[68,2, 83,7]
3	69	16	61,8%	[53,6, 71,2]
5	66	2	60%	[51,7, 69,5]
Protocolo SHOP LMA 2007				
0	163	0	100%	
1	134	26	83,9%	[78,4, 89,7]
3	112	18	72,4%	[65,8, 79,7]
5	99	3	70,4%	[63,6, 77,9]

Figura 11. Supervivencia global a 60 meses (5 años) para ambos grupos de tratamiento.



En el gráfico anterior (Figura 11) se representan las curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier para el grupo 1 y 2 hasta el año 5. La siguiente figura (Figura 12) muestra los tiempos completos, hasta donde se tienen datos. En el gráfico anterior sí observamos que el protocolo SHOP LMA 2007 tiene una curva de supervivencia superior al protocolo SHOP LANL 2001. Estas diferencias son estadísticamente significativas (Log-rank test, $p = 0,04$). Observamos en la tabla anterior que la supervivencia al año 1, año 3 y 5 es superior en el grupo 2 que en el grupo 1: 83,9 vs 75,5% en año 1, 72,4% vs 61,8% en año 3 y 70,4% vs 60% en año 5.

Figura 12. Supervivencia global para ambos grupos de tratamiento hasta donde se dispone de datos.



5.4.2. Supervivencia libre de evento.

A continuación, presentamos los resultados relativos a la supervivencia libre de evento (SLE), entendiendo como evento, la recidiva o el exitus. En el grupo 1 la SLE a 60 meses (5 años) es de 52,3% y el grupo 2 es superior, de 59,2%. La mediana de SLE en el grupo 1 es de 31,4 meses y de 60 meses en el grupo 2 (Tabla 33). Aunque esta diferencia parezca muy grande, en realidad es un artefacto del cálculo de la mediana. La mediana equivale al percentil 50 y se obtiene ordenando los datos de menor a mayor. Si en vez de obtener el percentil 50 (mediana), obtenemos el percentil 55,

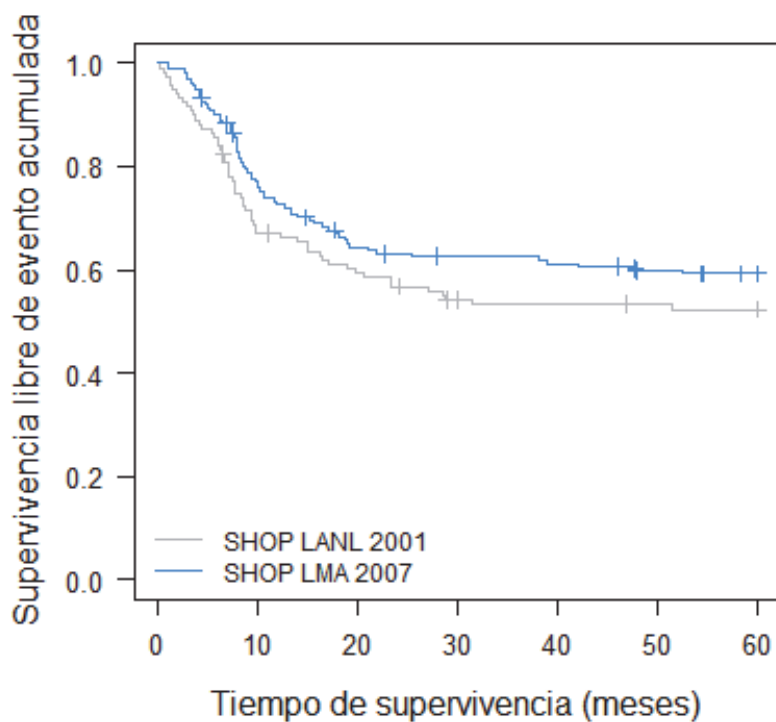
obtenemos que en el grupo 1 es de 60,70 meses y en el grupo 2 es de 61,22 meses, realmente similar.

En las curvas de Kaplan-Meier de SLE (Figuras 13 y 14) se observa que en los primeros 2 años las curvas están más cercanas, sin embargo, a partir del año 2 comienzan a separarse indicando una mayor supervivencia libre de evento en el protocolo SHOP LMA 2007. Aun así, estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p = 0,2$, log-rank test).

Tabla 33. Supervivencia libre de enfermedad a 5 años para ambos protocolos.

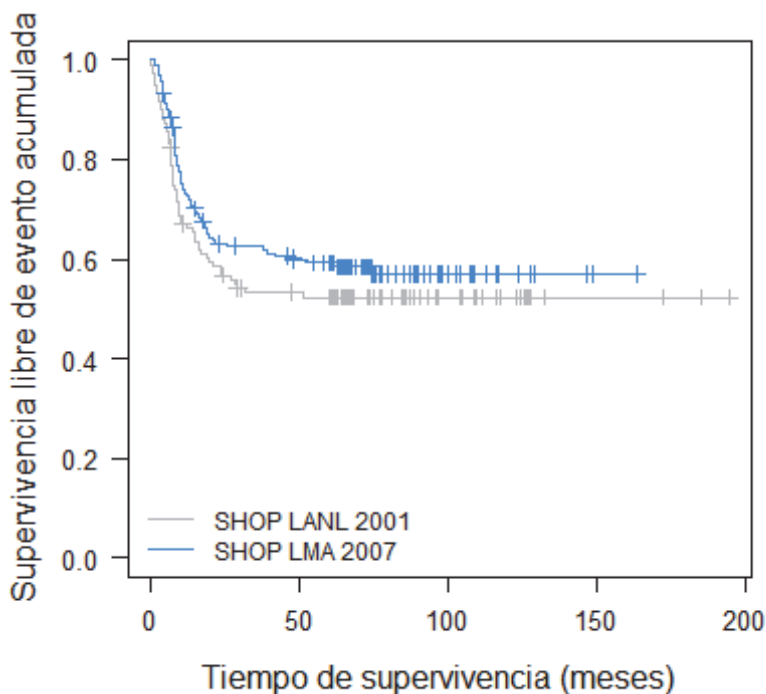
Protocolo SHOP LANL 2001				
Año	Nº de casos en riesgo	Nº de recidivas o muertes (evento)	% Supervivencia libre de evento	IC 95%
0	119	0	100%	
1	78	39	67,1%	[59,1, 76,1]
3	59	16	53,2%	[44,9, 63,1]
5	57	1	52,3%	[44, 62,2]
Protocolo SHOP LMA 2007				
0	163	0	100%	
1	116	44	72,7%	[66,1, 79,9]
3	96	16	62,5%	[55,4, 70,5]
5	85	5	59,2%	[52,1, 67,4]

Figura 13. Supervivencia libre de enfermedad a los 60 meses (5 años) para ambos grupos de tratamiento.



La figura anterior (Figura 13) es la representación de la SLE a los 60 meses, mientras que en la figura que se muestra a continuación (Figura 14) se han utilizado todos los datos disponibles.

Figura 14. Supervivencia libre de enfermedad para ambos grupos de tratamiento hasta donde se dispone de datos.



5.4.3. Según grupos de edad

Si analizamos la supervivencia global en el grupo SHOP LANL 2001 según la **edad al diagnóstico**, observamos que la supervivencia a los 5 años del grupo < 1 año es de 61,5% IC95% [40, 94,6%]. El que tiene mayor supervivencia es el grupo de 1 a 9 años con una SG a los 5 años de 65,3% IC95% [55,05, 77,6]. A nivel global, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p = 0,4$), ni tampoco en comparaciones dos a dos de los tres grupos.

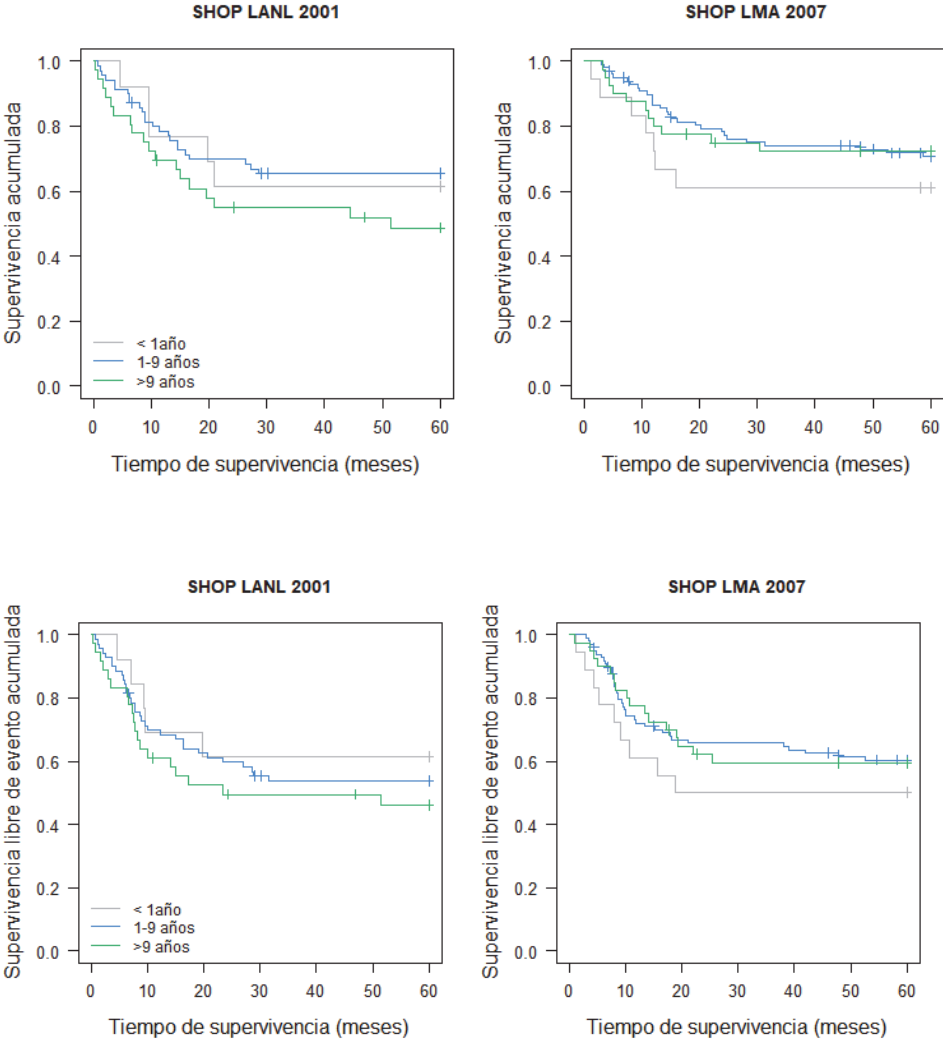
Respecto al grupo SHOP LMA 2007, no coincide el patrón de una mayor supervivencia en el grupo de 1-9 años (70,5%), sino que aquellos que presentan una mayor supervivencia global a los 5 años es el grupo diagnosticado con más de 9 años (72,2%). No obstante, son las supervivencias más altas, similares ambas. El test de log-rank no detecta diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia ($p=0,6$).

Respecto a la supervivencia libre de evento (muerte o recidiva), no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos protocolos ($p = 0,5$ y $p = 0,6$ en el grupo 1 y grupo 2 respectivamente). Destaca en el protocolo SHOP LMA 2007 el grupo de < 1 año con una supervivencia considerablemente inferior a los otros dos grupos (50% vs 60,4% a los 1-9 años y 59,5% para los > 9 años) (Tabla 34 y Figura 15).

Tabla 34. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la edad.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
Franja de edad	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
< 1 año	61,5% [40, 94,6]	61,5% [40, 94,6]	61,1% [42,3, 88,3]	50% [3,5, 79,4]
1 – 9 años	65,36% [55,05, 77,6]	53,7% [43,2, 66,9]	70,5% [61,9, 80,4]	60,4% [51,3, 71,1]
> 9 años	48,7% [34,5, 68,6]	46,2% [32,2, 66,2]	72,2% [59,5, 87,6]	59,5% [46, 77]
Log-rank test valor de p	0,4	0,5	0,6	0,6

Figura 15. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la edad.



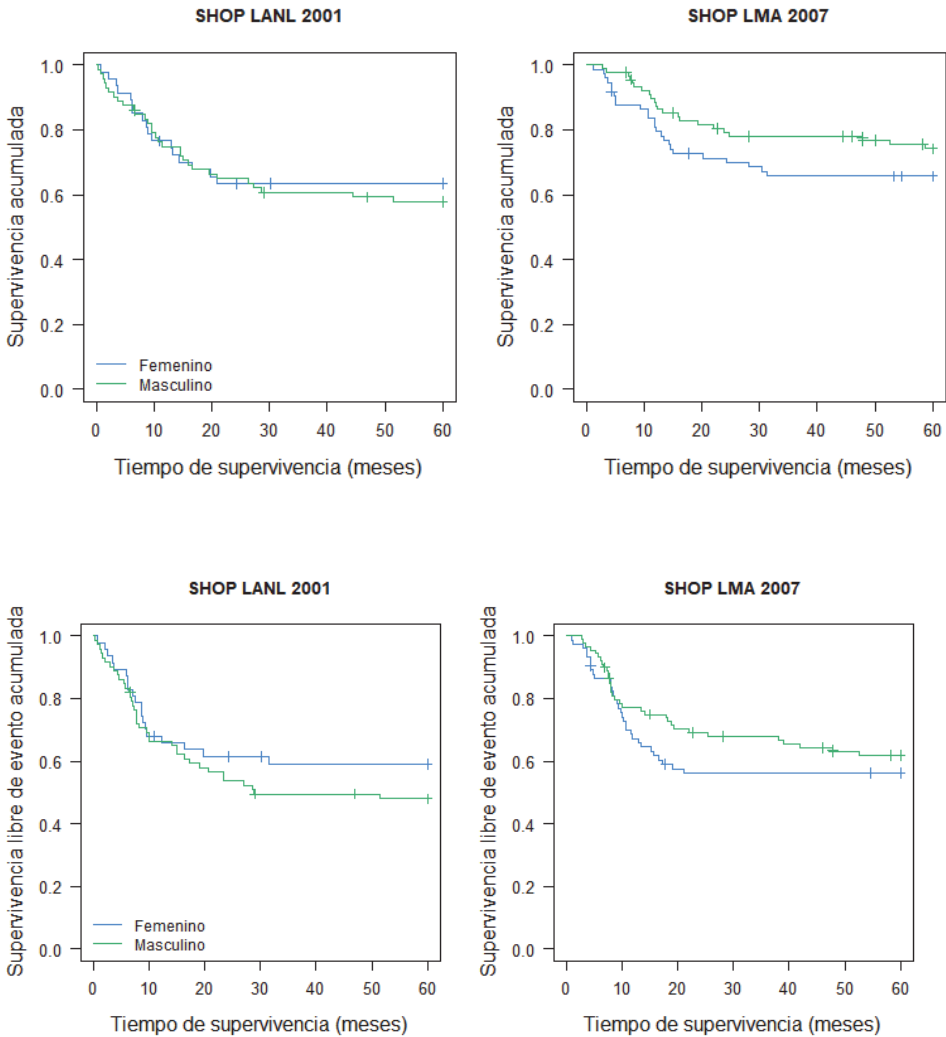
5.4.4. Según sexo.

Al comparar la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de evento (SLE) en ambos protocolos según el sexo del paciente, no observamos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos (Tabla 35 y Figura 16).

Tabla 35. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según el sexo

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
Sexo	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
Femenino	63,5% [51, 78,9]	59,1% [46,5, 75,2]	65,7% [55,6, 77,6]	56,2% [45,9, 68,8]
Masculino	57,8% [47,3, 70,5]	48% [37,6, 61,1]	74,2% [65,4, 84,1]	61,7% [52,3, 72,9]
Log-rank test valor de p	0,7	0,3	0,1	0,4

Figura 16. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según el sexo.



5.4.5. Según la clasificación por grupos de riesgo.

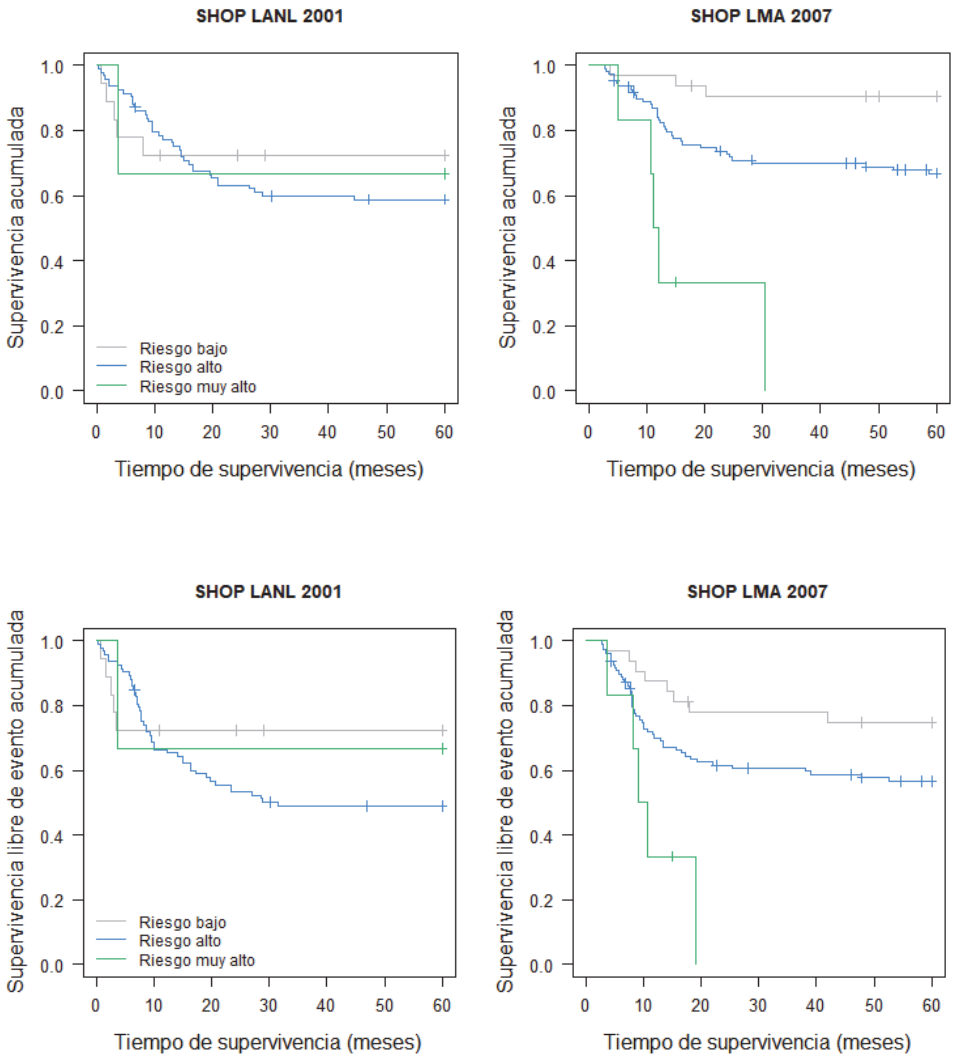
Al comparar la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de evento (SLE) en ambos protocolos según el riesgo del paciente, no se detectaron

diferencias estadísticamente significativas entre las curvas según el log-rank test en el protocolo SHOP LANL 2001. Aunque bien es verdad que la distribución no es homogénea, puesto que la mayoría de los pacientes están clasificados como riesgo alto, quedando muy pocos pacientes de riesgo bajo o riesgo muy alto. En cuanto al protocolo SHOP LMA 2007 observamos que los porcentajes de supervivencia a los 5 años son mucho menores en el grupo de riesgo alto que en el grupo de riesgo bajo, tanto en SLE como en SG. El grupo de riesgo muy alto no tiene datos puesto que ninguno alcanza los 5 años. Por lo tanto, las diferencias en cuanto a la SG son estadísticamente significativas entre los grupos ($p < 0,001$) y también en cuanto a la SLE ($p = 0,003$) (Tabla 36 y Figura 17).

Tabla 36. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según el grupo de riesgo.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
Riesgo bajo	72,2% [54, 96,2]	72,2% [54,2, 96,2]	90,5% [80,9, 100]	74,8% [61, 91,5]
Riesgo alto	58,7% [49,5, 69,7]	49% [39,8, 60,4]	66,8% [58,4, 76,5]	56,6% [47,9, 66,9]
Riesgo muy alto	66,7% [30, 100]	66,7% [30, 100]	-	-
Log-rank test valor de p	0,7	0,4	< 0,001	0,003

Figura 17. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según el grupo de riesgo.



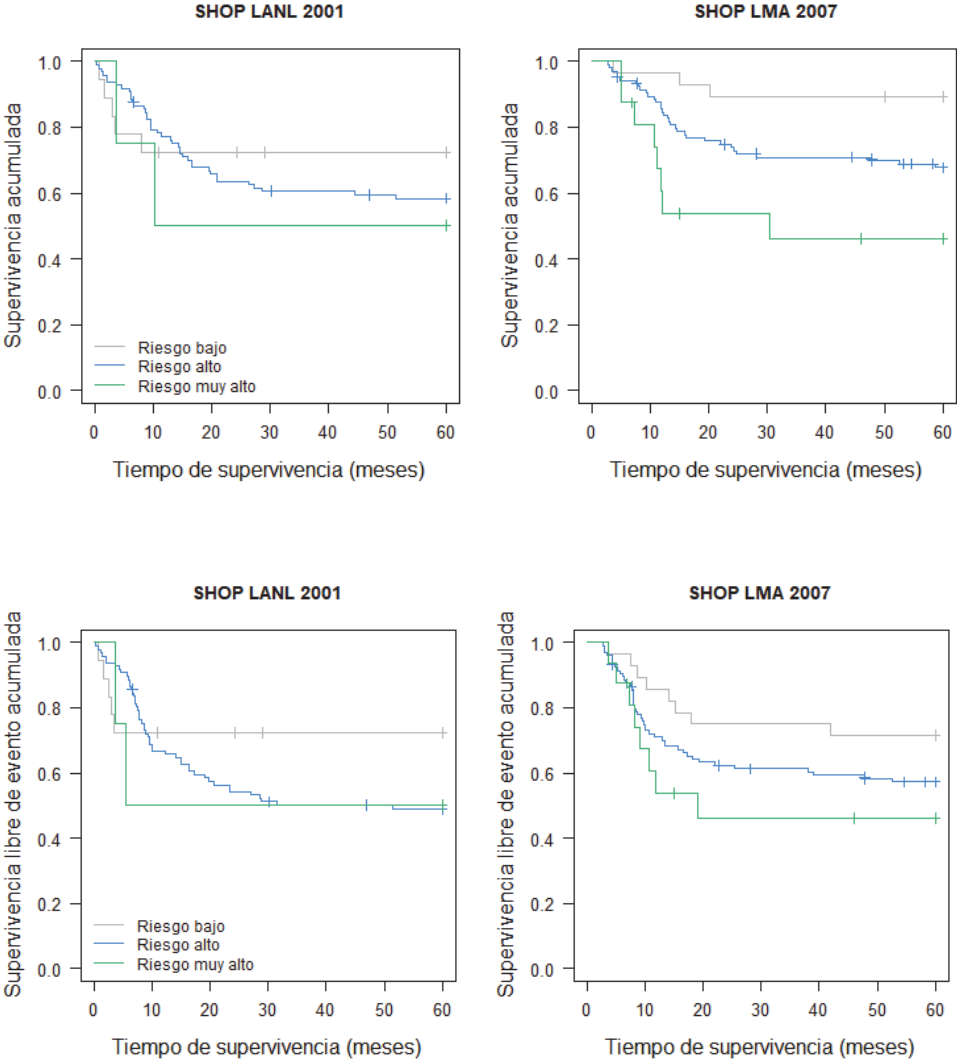
5.4.6. Según índice de riesgo final.

Al comparar la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de evento (SLE) en el protocolo SHOP LANL 2001 según el índice de riesgo final del paciente, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre las curvas según el log-rank test. En cuanto al protocolo SHOP LMA 2007 sí se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,005$) entre los grupos en cuanto a la SG. El porcentaje de supervivencia decrece considerablemente a medida que aumenta el riesgo. Lo mismo ocurre con la SLE, pero no se detectan diferencias significativas (Table 37 y Figura 18).

Tabla 37. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según el índice de riesgo final.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
Índice de riesgo final	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
Riesgo bajo	72,2% [54,2, 96,2]	72,2% [54,2, 96,2]	89,3% [78,5, 100]	71,4% [56,5, 90,3]
Riesgo alto	58,4% [49,3, 69,1]	49% [39,9, 60]	67,7% [59,2, 77,5]	57,2% [48,4, 67,6]
Riesgo muy alto	50% [18,8, 100]	50% [18,8, 100]	46,2% [26,4, 80,6]	46,2% [26,4, 80,6]
Log-rank test valor de p	0,7	0,4	0,005	0,2

Figura 18. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según el índice de riesgo final.



5.4.7. Según cifra de leucocitos al diagnóstico.

Respecto al análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier en función del número de leucocitos, no se ha podido realizar por la poca variabilidad y heterogeneidad de los datos. Todos excepto tres individuos están en la franja de leucocitos <100.000, y los otros 3 (del protocolo 2007) están por encima de 100.000. Por tanto, esta variable no se puede analizar en profundidad, solamente describir.

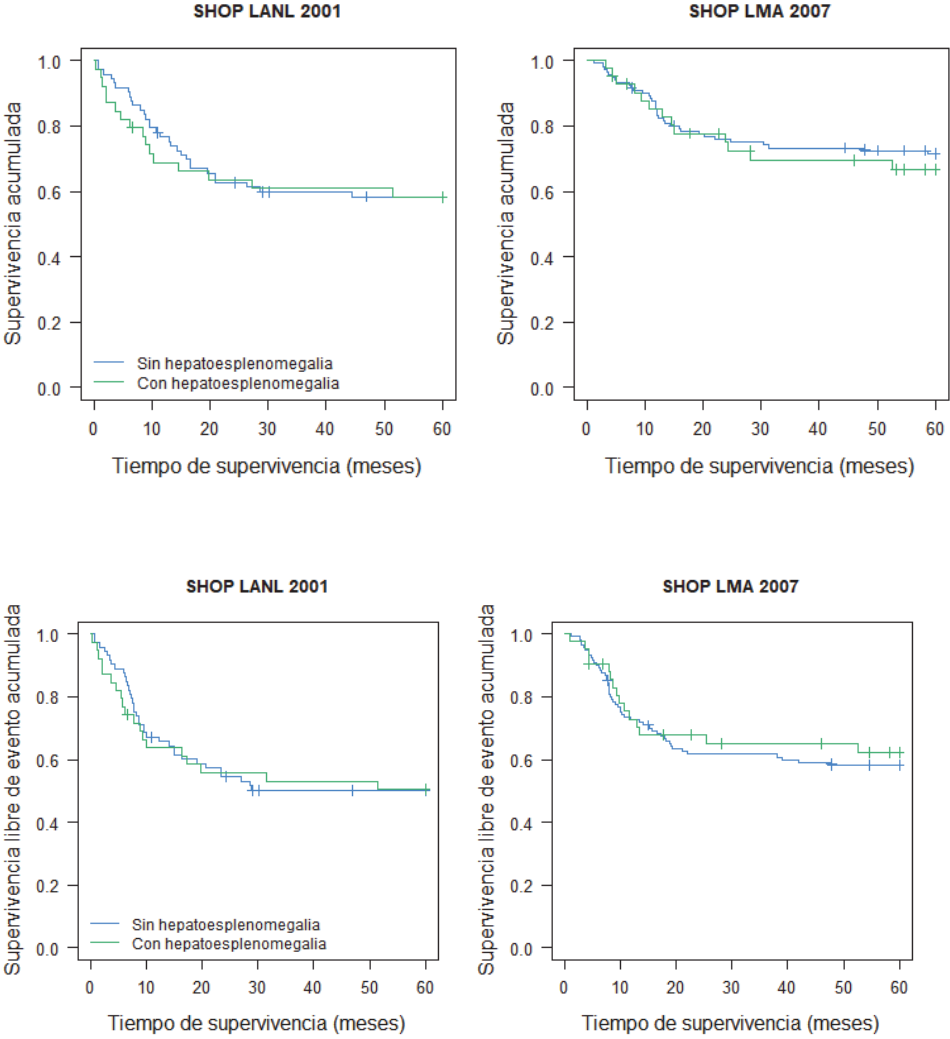
5.4.8. Según hepatoesplenomegalia.

No encontramos diferencias en la SG ($p = 0,8$) ni en la SLE ($p = 0,7$) de los pacientes del protocolo SHOP LANL 2001 en función de la presencia de hepatoesplenomegalia, ni tampoco en los pacientes del protocolo SHOP LMA 2007 (SG $p = 0,9$ y SLE $p = 0,6$) (Tabla 38 y Figura 19).

Tabla 38. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de hepatoesplenomegalia.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
Hepatoesplenomegalia	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
No	58,4% [48, 71]	50,2% [39,9, 63,2]	71,6% [63,9, 80,1]	58,3% [50, 67,8]
Si	58,3% [44,6, 76,2]	50,5% [36,8, 69,1]	66,7% [53,3, 83,4]	62,2% [48,7, 79,4]
Log-rank test valor de p	0,8	0,9	0,7	0,6

Figura 19. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de hepatoesplenomegalia.



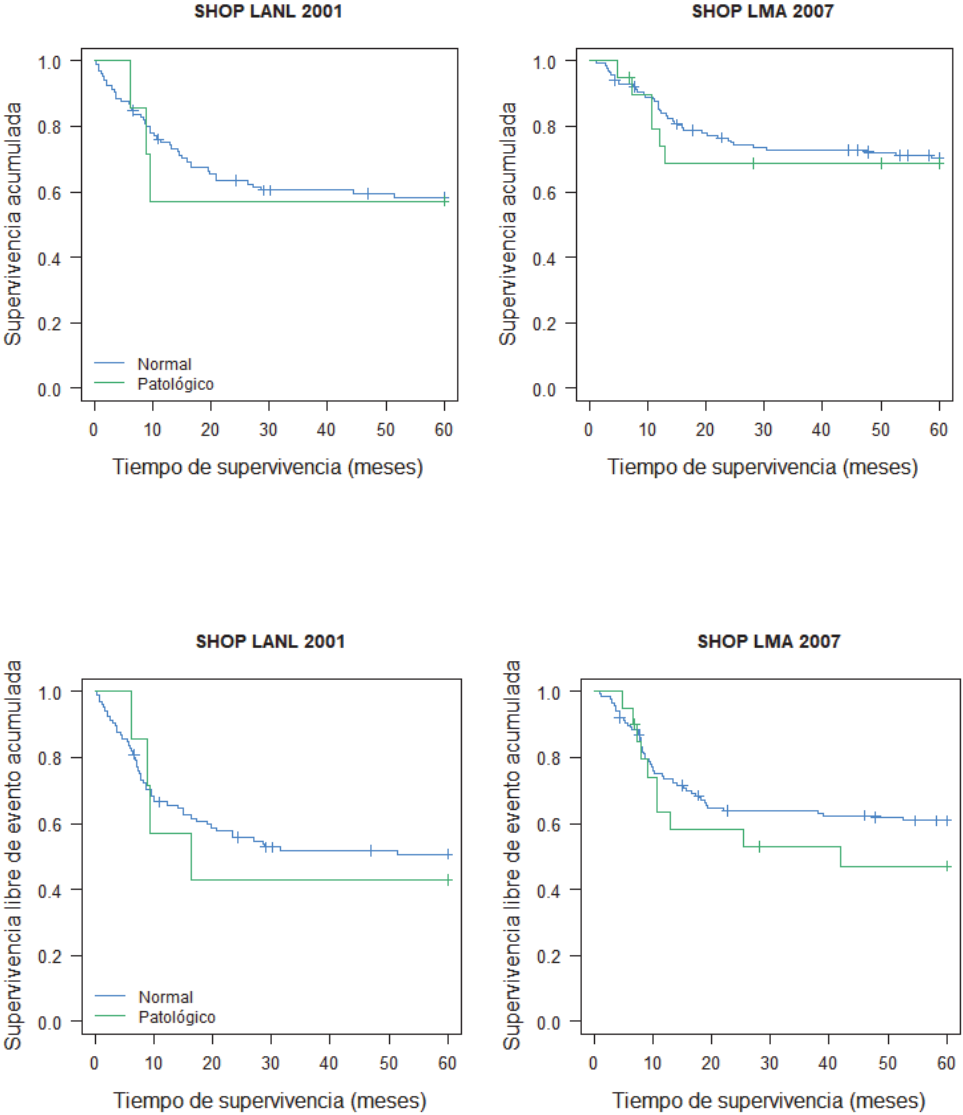
5.4.9. Según la afectación de líquido cefalorraquídeo (LCR).

Por otro lado, se ha analizado la supervivencia (SG y la SLE) de los pacientes en función de la variable líquido cefalorraquídeo (LCR). En las curvas Kaplan-Meier de supervivencia global y de supervivencia libre de evento, no se observan diferencias entre los casos con LCR normal y los casos con LCR patológico en ninguno de los protocolos, ni tampoco se detectan diferencias estadísticamente significativas (Tabla 39 y Figura 20).

Tabla 39. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la afectación de LCR.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
LCR	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
Normal	58,4% [49,6, 68,7]	50,7% [41,9, 61,3]	70,3% [63, 78,5]	60,9% [53,2, 69,7]
Patológico	57,1% [30,1, 100]	42,9% [18,2, 100]	68,6% [50,6, 93]	47,1% [29, 76,2]
Log-rank test valor de p	0,9	0,8	0,9	0,2

Figura 20. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la afectación de LCR.



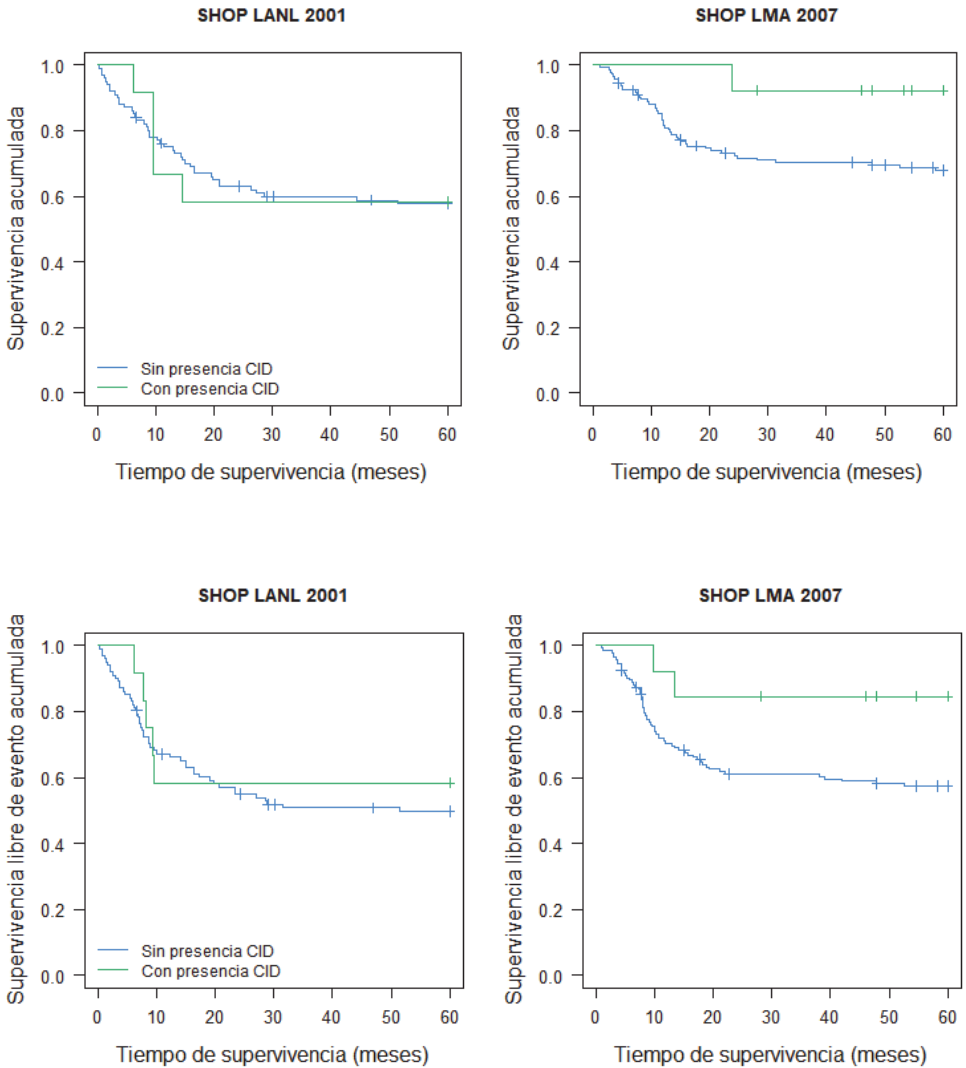
5.4.10. Según presencia de CID.

Al igual que en el caso anterior, el hecho de que un número reducido de pacientes presenten CID (en ambos protocolos) dificulta la detección de diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la comparación de las curvas de SG y SLE. Aunque concluimos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentan CID y los que no, tanto para la SG como para la SLE y en ambos protocolos, cabe destacar que: en el protocolo SHOP LMA 2007, los pacientes con presencia de CID presentan porcentajes de SG y SLE mayores que los que no presentan CID, aunque el número escaso de pacientes hace difícil la interpretación de este dato (Tabla 40 y Figura 21).

Tabla 40. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de CID al diagnóstico.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
Presencia de CID	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
No	57,7% [48,7, 68,3]	49,7% [40,7, 60,6]	67,9% [60,6, 76,1]	57,4% [49,7, 66,2]
Si	58,3% [36,2, 94,1]	58,3% [36,2, 94,1]	92,3% [78,9, 100]	84,6% [67,1, 100]
Log-rank test valor de p	0,9	0,6	0,08	0,07

Figura 21. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de CID al diagnóstico.



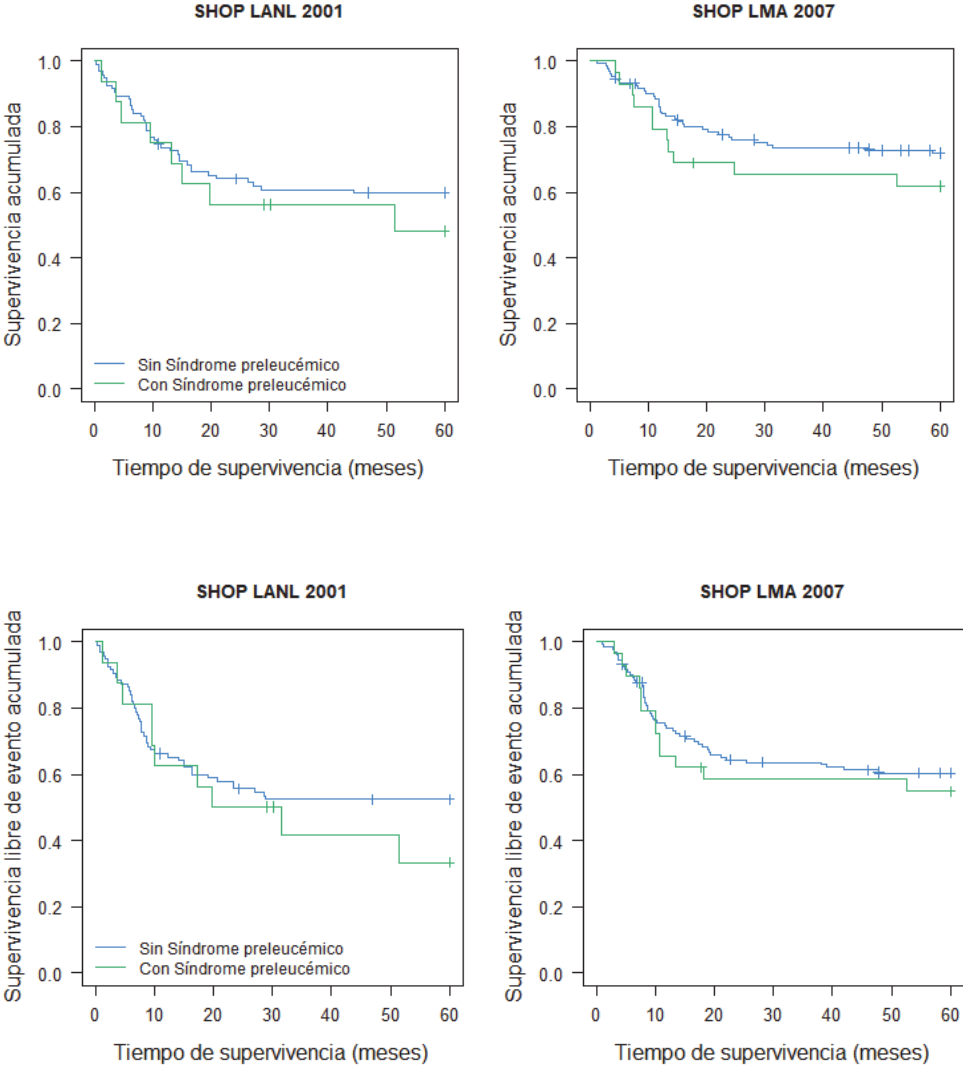
5.4.11. Según la presencia de síndrome preleucémico.

Al comparar la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de evento (SLE) en ambos protocolos según el síndrome mielodisplásico previo / síndrome preleucémico, no observamos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos (Tabla 41), aunque resalta la diferencia entre las curvas de supervivencia global en el protocolo SHOP LMA 2007 (Figura 22).

Tabla 41. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de síndrome preleucémico.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
Síndrome Preleucémico	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
No	59,7% [50,6, 70,5]	52,4% [43,2, 63,4]	71,9% [64,5, 80,2]	60,4% [52,5, 69,5]
Si	48,2% [28,5, 81,7]	33,3% [15,8, 70,5]	61,7% [46,2, 82,4]	54,8% [39,2, 76,4]
Log-rank test valor de p	0,3	0,4	0,3	0,6

Figura 22. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de síndrome preleucémico.



5.4.12. Según la citogenética.

El análisis de supervivencia (SG y SLE) en función de la citogenética patológica se ha realizado para: 1) t (8;21) *AML1/ETO*, 2) inv (16) p (3; q22) *CBFb-MYH11X*, 3) Alteración en *11q23MLL*, 4) Alteraciones múltiples y 5) Otras. Las variables Monosomía 5 y Monosomía 7 no se han podido analizar estadísticamente porque no había suficientes casos, por lo tanto, no había heterogeneidad en los datos.

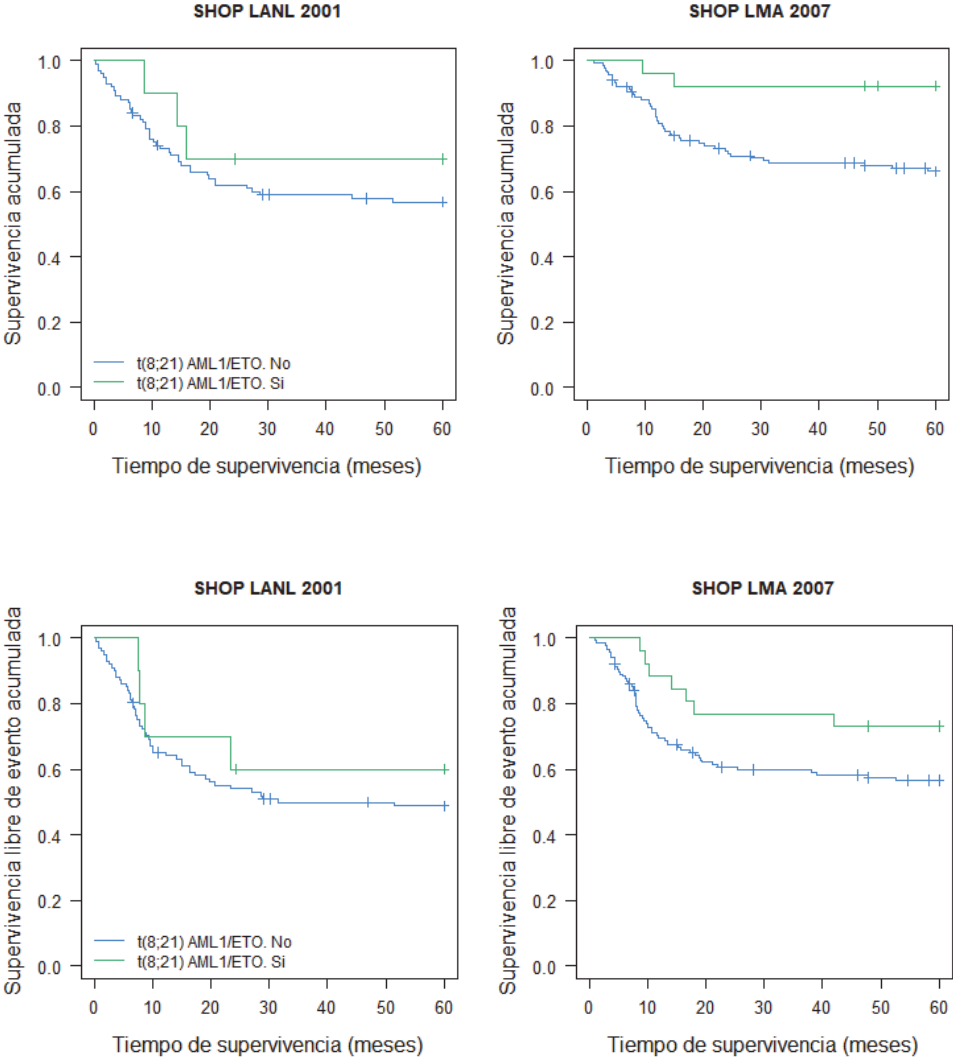
t (8;21) *AML1/ETO*

En primer lugar, comparando los pacientes en los que se detecta la presencia de t (8;21) *AML1/ETO* muestran una supervivencia mayor a lo largo de la curva (Figura 23), sin embargo, estas diferencias solamente son estadísticamente significativas en el protocolo SHOP LMA 2007, tanto en la SG como en la SLE (Tabla 42).

Tabla 42. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de t (8;21) *AML1/ETO*.

5 años tras Dx	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
t(8;21) <i>AML1/ETO</i>				
Si	70% [46,7, 100]	60% [36,2, 99,5]	95% [85,9, 100]	73,1% [57,9, 92,3]
No	56,8% [47,8, 67,4]	48,7% [39,8, 59,7]	66,1% [58,5, 74,7]	56,6% [48,7, 65,7]
Log-rank test valor de p	0,4	0,5	0,008	0,07

Figura 23. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de t(8;21) AML1/ETO.



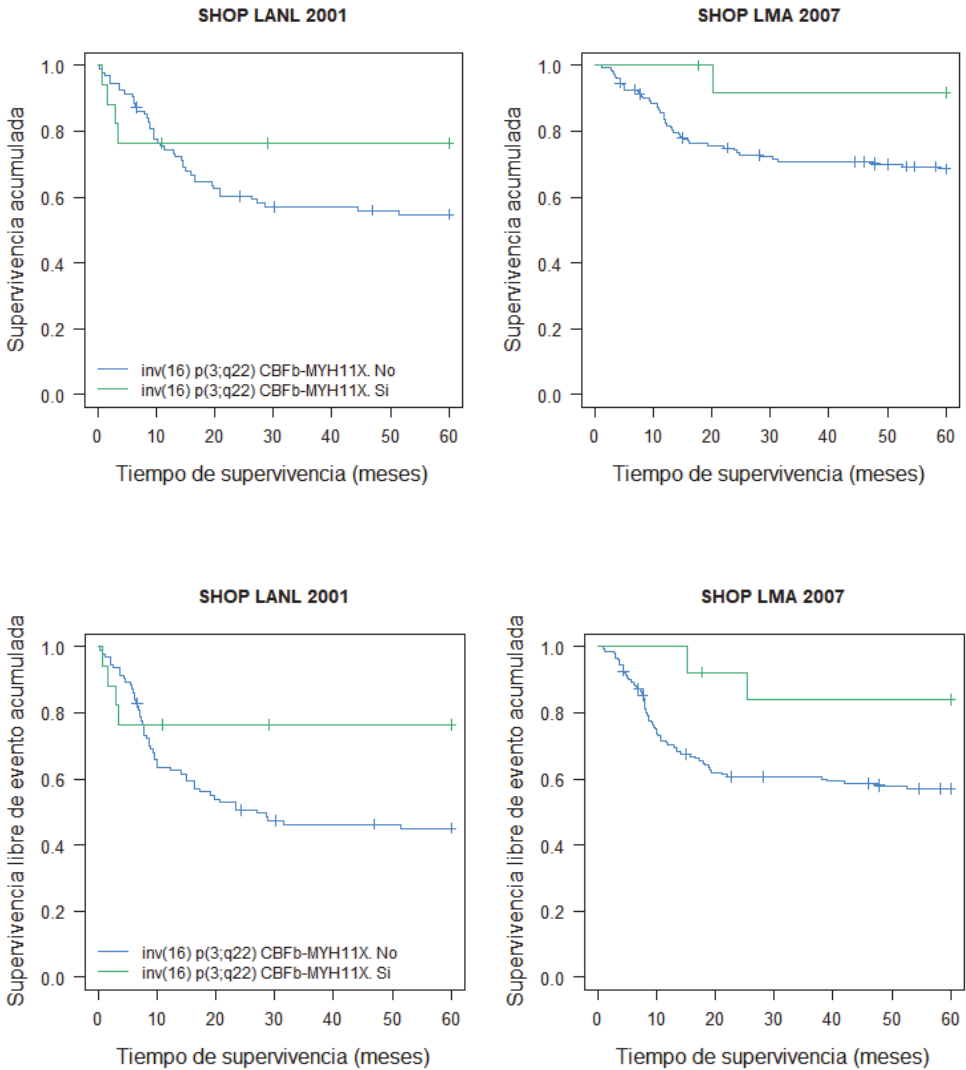
Inv (16) (p13; q22) CBFb-MYH11X

En segundo lugar, comparando los pacientes con **inv (16) (p13; q22) CBFb-MYH11X** se observa que los pacientes con la presencia de esta alteración muestran una supervivencia mayor a los 5 años en todos los casos (en ambos protocolos y ambas supervivencias) (Figura 24). Sin embargo, no se detectan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los protocolos en función del valor de **inv (16) p (3; q22) CBFb-MYH11X** (Tabla 43).

Tabla 43. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de inv (16) (p13; q22) CBFb-MYH11X.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
inv(16) p(3;q22) CBFb-MYH11X	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
Si	76,5% [58,7, 99,5]	76,5% [58,7, 99,5]	91,7% [77,3, 100]	83,9% [65,7, 100]
No	54,7% [45,5, 65,9]	45% [35,9, 56,4]	68,5% [61,4, 76,5]	57,1% [49,6, 65,7]
Log-rank test valor de p	0,2	0,07	0,08	0,05

Figura 24. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de $inv(16)(p13;q22)CBFb-MYH11X$.



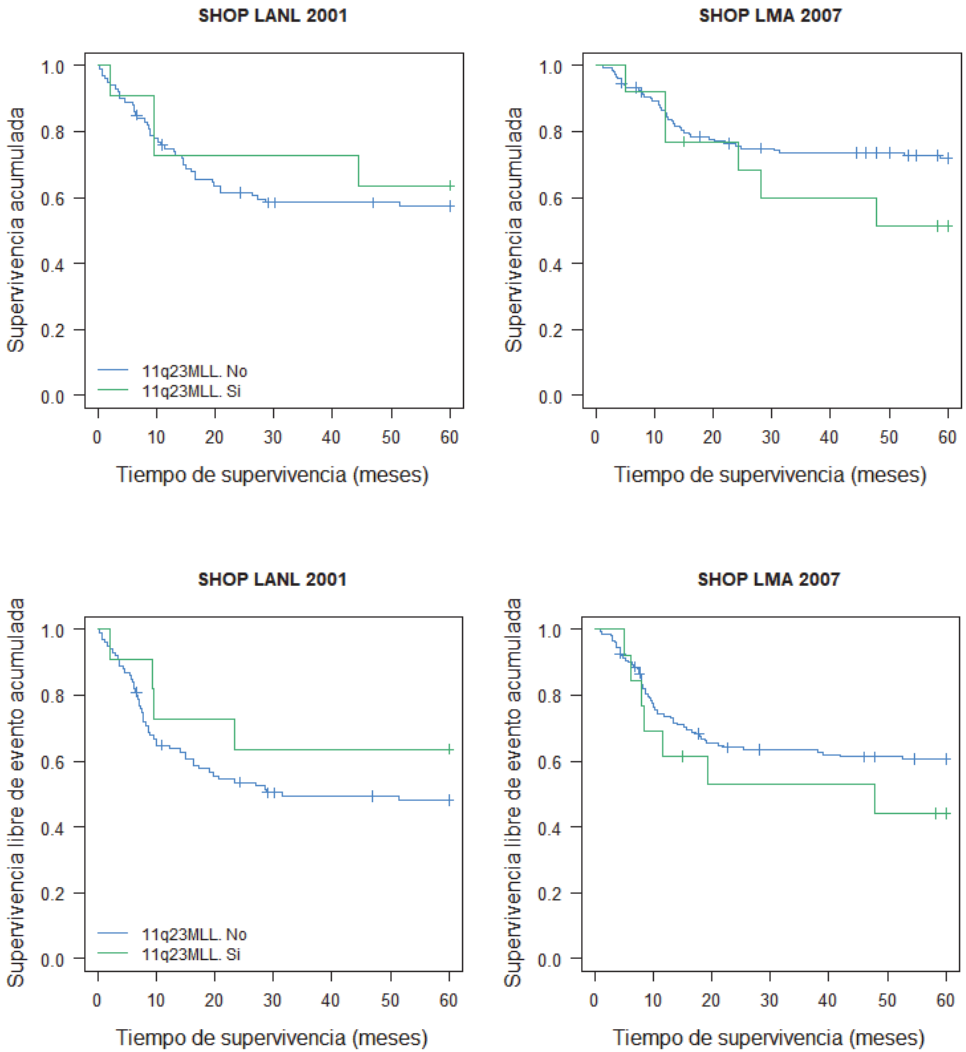
Alteración en 11q23MLL

En tercer lugar, comparando los pacientes en los que se detecta la **alteración en 11q23MLL** con aquellos en los que no, observamos que la supervivencia global y libre de evento es mayor en el grupo en el que no está presente (en el protocolo SHOP LMA 2007). Sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla 44 y Figura 25).

Tabla 44. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de alteración en 11q23MLL.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007		
	11q23MLL	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
Si		63,6% [40,7, 99,5]	63,6% [40,7, 99,5]	51,3% [29,6, 88,8]	44% [23,3, 83]
No		57,3% [48,3, 68]	48,1% [39,1, 59,1]	72% [65, 79,7]	60,5% [53,1, 69]
Log-rank test		0,6	0,3	0,2	0,3
valor de p					

Figura 25. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de alteración en 11q23MLL.



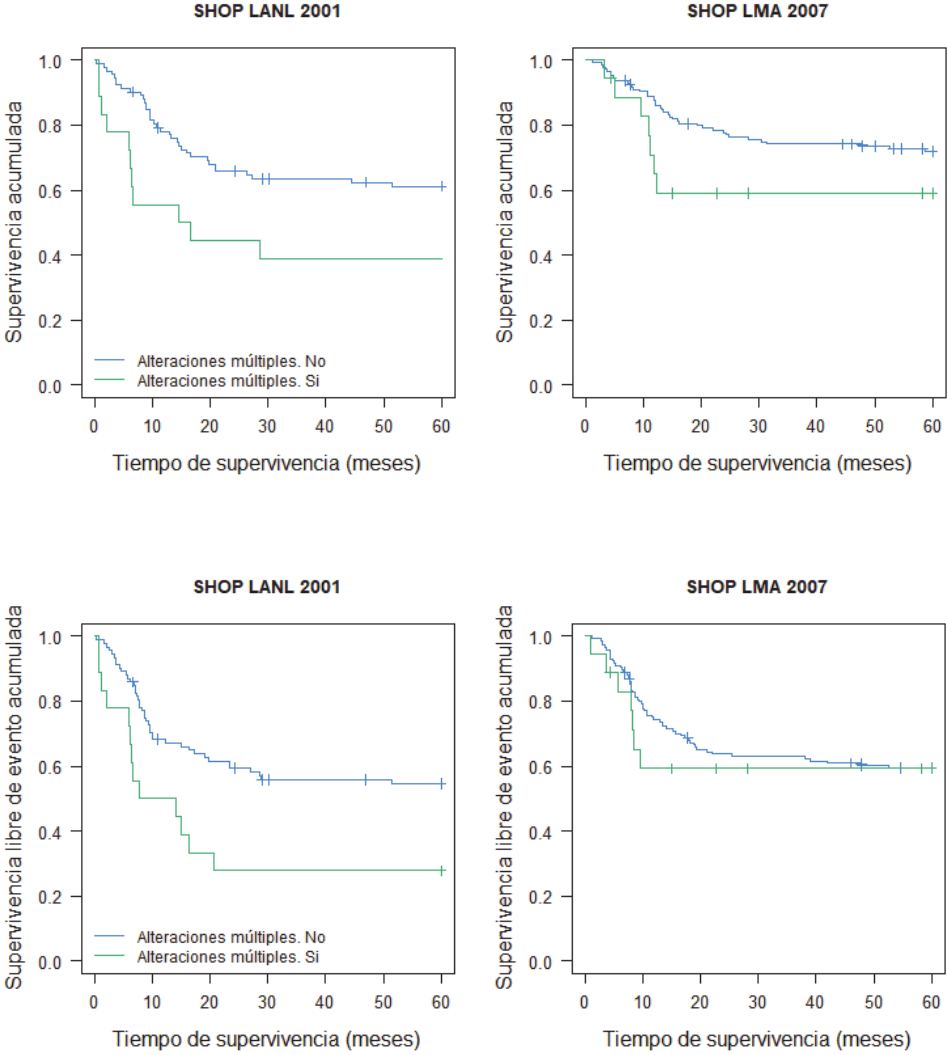
Alteraciones múltiples

En cuarto lugar, se observa que los pacientes con **alteraciones múltiples** presentan una menor supervivencia que los que no las presentan (38,9% vs 61,2% en SG y 27,8% vs 54,6% en SLE), siendo éstas estadísticamente significativas (SG 0,008 y SLE 0,008). Las alteraciones múltiples se asocian a una menor supervivencia global y libre de evento en el protocolo SHOP LANL 2001, sin embargo, esta asociación no se refleja en el protocolo SHOP LMA 2007 (Tabla 45 y Figura 26).

Tabla 45. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de alteraciones múltiples.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
Alteraciones múltiples	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
Si	38,9% [21,8, 69,4]	27,8% [13,2, 58,5]	59% [39,7, 87,7]	59,3% [40, 87,8]
No	61,2% [51,9, 72,1]	54,6% [45,3, 66]	71,9% [64,9, 79,7]	59,4% [51,9, 68]
Log-rank test valor de p	0,008	0,008	0,2	0,7

Figura 26. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de alteraciones múltiples.



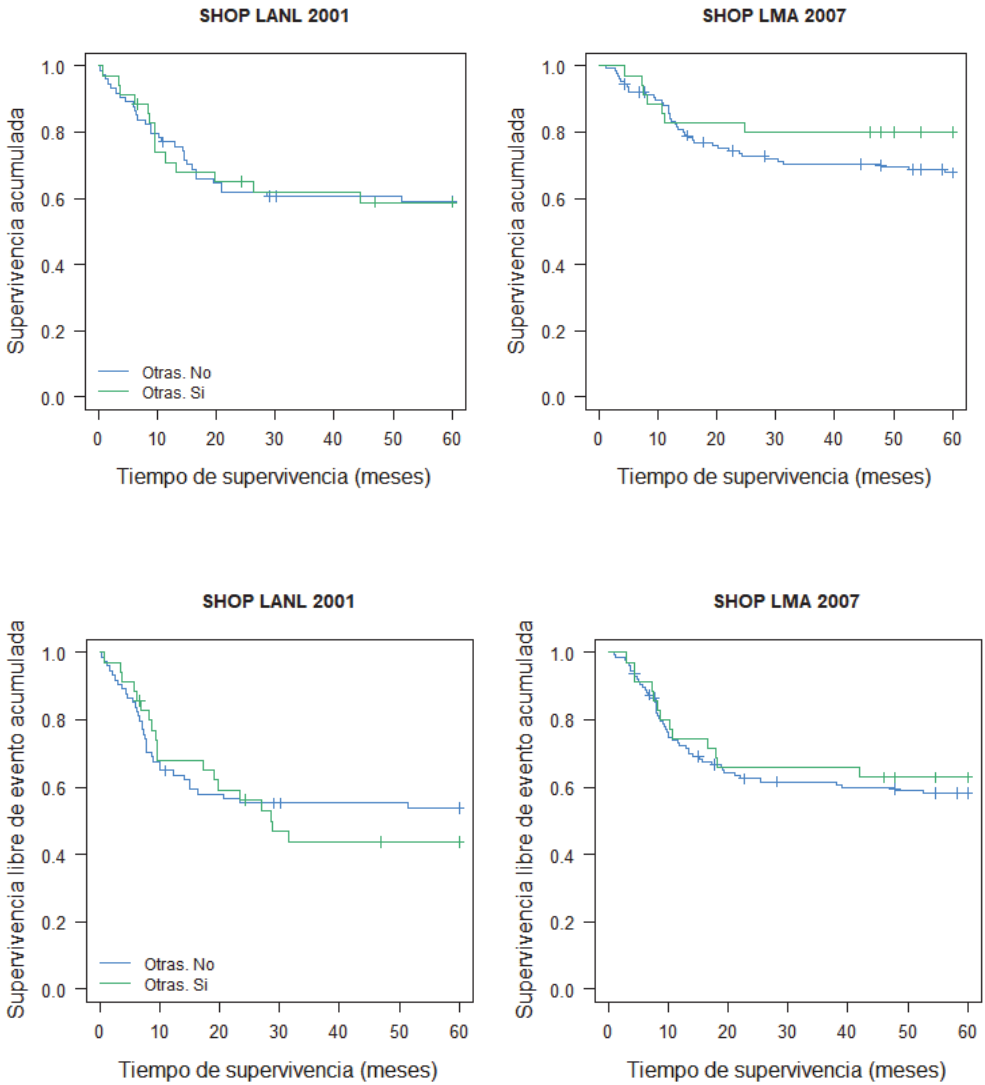
Otras alteraciones

Por último, tanto observando las curvas de Kaplan-Meier como la estimación de supervivencia a los 5 años, no se observan diferencias entre los que presentan otras alteraciones y los que no las presentan, en ninguno de los dos protocolos, ni en ninguna de las dos supervivencias (SG y SLE). Confirmamos mediante el test de log-rank que no existen diferencias estadísticamente significativas (Tabla 46 y Figura 27).

Tabla 46. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de otras alteraciones.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
Si	58,8% [44,3, 77,9]	43,7% [29,7, 64,3]	80% [67,8, 94,4]	62,9% [48,7, 81,1]
No	59,1% [48,8, 71,5]	53,8% [43,5, 66,5]	67,7% [59,9, 76,5]	58,2% [50,2, 67,6]
Log-rank test valor de p	0,9	0,6	0,2	0,5

Figura 27. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la presencia de otras alteraciones.

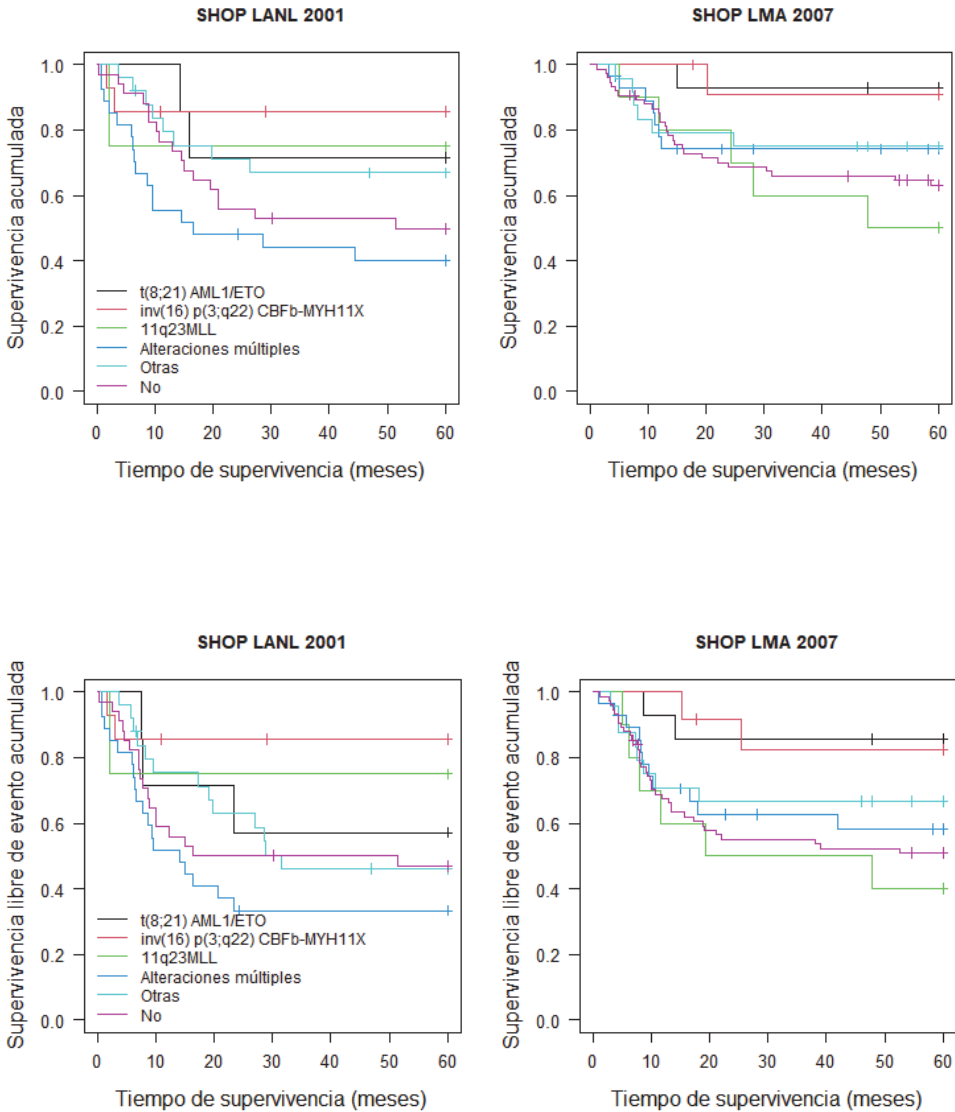


Por último, se han realizado las curvas de supervivencia global y libre de evento en función de la alteración citogenética (Figura 28). Cuando los pacientes presentaban más de una alteración se ha considerado que presentaban alteraciones múltiples. Como podemos ver en la Tabla 47, los porcentajes de supervivencia son muy dispares entre los distintos grupos, aunque en ningún caso las diferencias son estadísticamente significativas. Estas diferencias se acentúan en el protocolo de 2001.

Tabla 47. Comparación de la SG y SLE entre protocolos según las alteraciones citogenéticas.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
Alteraciones	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
t(8;21) AML1/ETO	71,4% [44,7, 100]	57,1% [30,1, 100]	92,8% [80,3, 100]	85,7% [69,2, 100]
inv(16) p(3;q22) CBFb-MYH11X	85,7% [69,2, 100]	85,7% [69,2, 100]	90,9% [75,4, 100]	82,5% [63,1, 100]
11q23MLL	75% [42,6, 100]	75% [42,6, 100]	50% [26,9, 92,9]	40% [18,7, 85,5]
Alteraciones múltiples	40,1% [25,2, 63,9]	33,3% [19,5, 56,8]	74,2% [59,4, 92,6]	58,3% [42, 80,1]
Otras	66,9% [50,5, 88,6]	46,1% [29,9, 71,1]	75% [59,3, 94,5]	66,7% [50,2, 88,5]
No	49,8% [35,5, 69,9]	46,8% [32,7, 67,1]	63% [52,8, 75,2]	50,9% [40,7, 63,8]
Log-rank test valor de p	0,05	0,07	0,08	0,05

Figura 28. Comparación de la SG y SLE entre protocolos según las alteraciones citogenéticas.



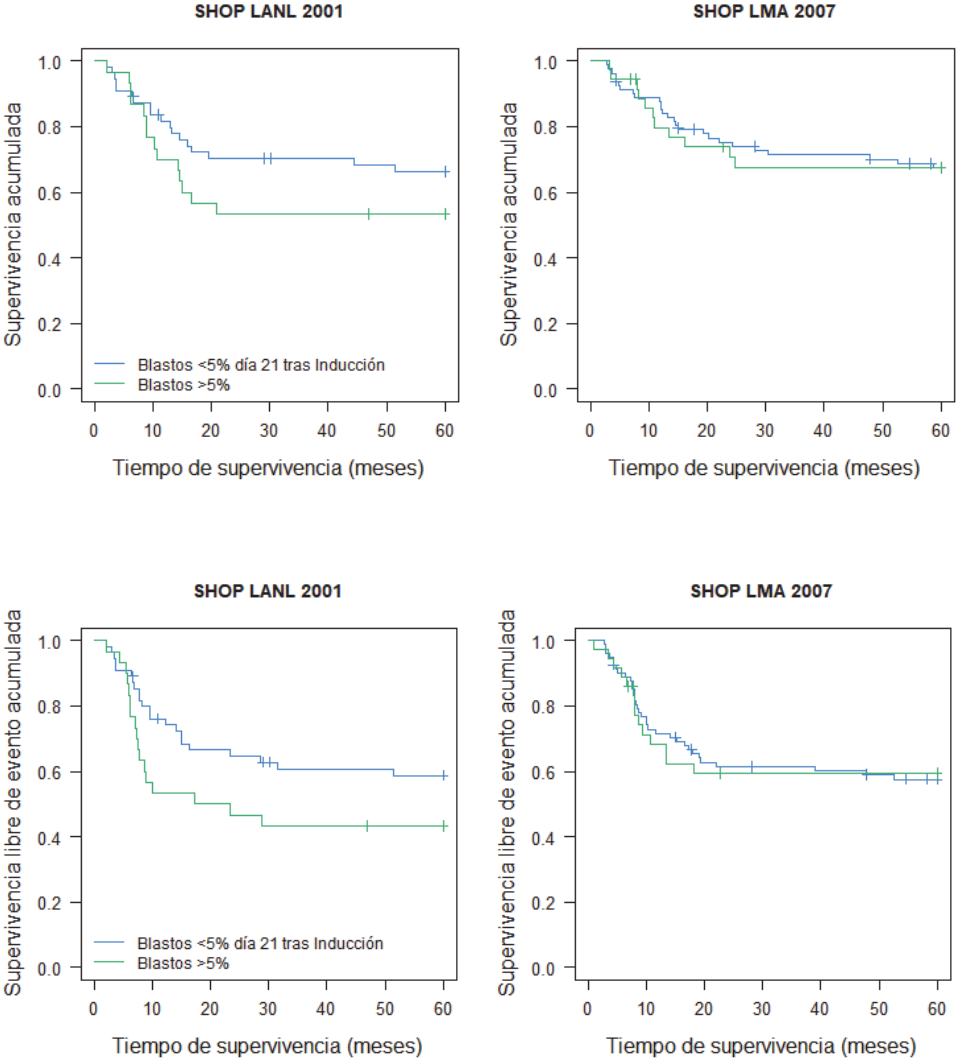
5.4.13. Según el porcentaje de blastos en el día +21.

Los pacientes con < 5% de blastos en sangre periférica en el día +21 de la inducción tuvieron mejor pronóstico de SG y SLE en el protocolo SHOP LANL 2001, aunque las diferencias entre las curvas no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,3$ en SG y $p = 0,1$ en SLE). En cuanto al protocolo SHOP LMA 2007, no se registran diferencias visuales en las curvas de SG y SLE, y así lo confirma el log-rank test ($p > 0,05$) (Tabla 48 y Figura 29).

Tabla 48. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según el porcentaje de blastos en el día +21.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
	Blastos	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global
<5	66,2%	58,7%	67,4%	57,6%
	[54,6, 80,3]	[46,8, 73,6]	[57,8, 78,5]	[47,7, 69,5]
>=5	53,3%	43,3%	67,6%	59,4%
	[38,2, 74,5]	[28,8, 65,2]	[53,5, 85,4]	[45, 78,4]
Log-rank test	0,3	0,1	0,9	0,9
valor de p				

Figura 29. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según el porcentaje de blastos en el día +21.



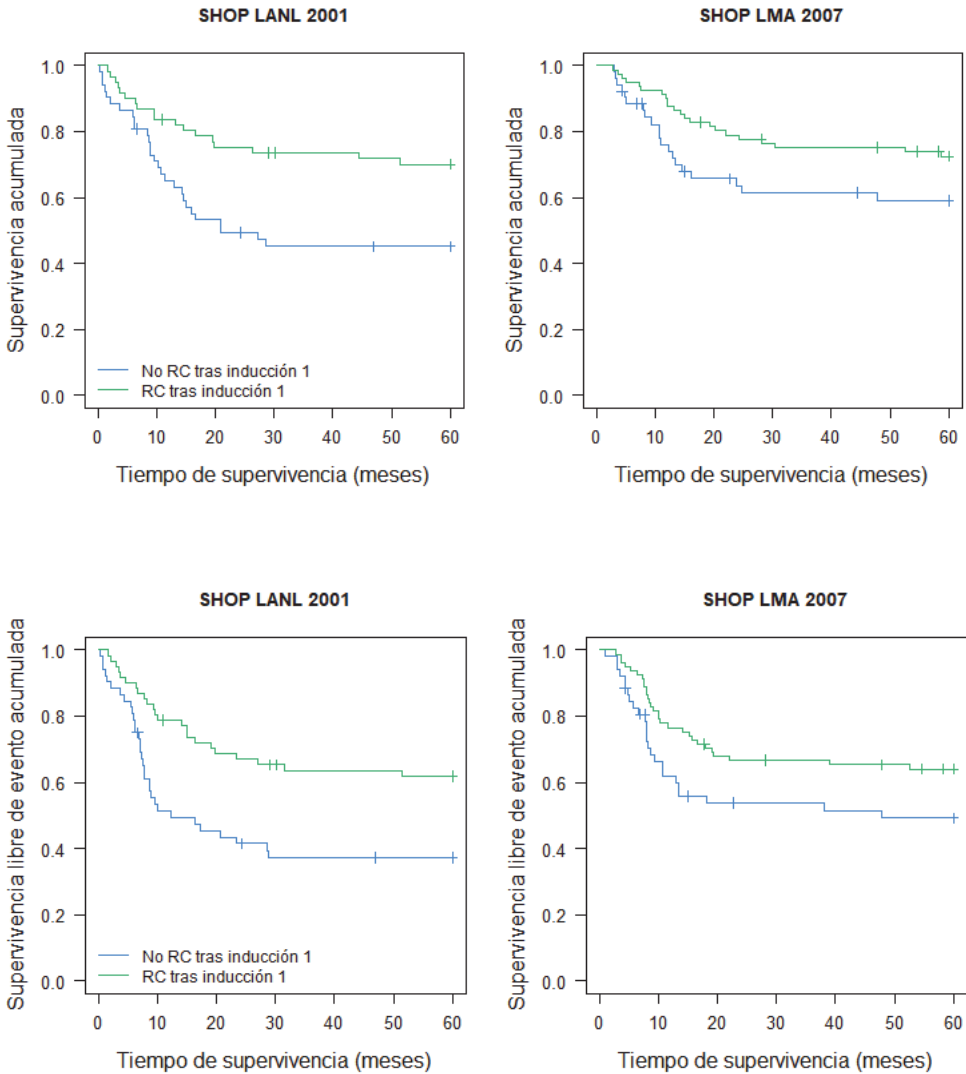
5.4. 14. Según la remisión completa tras I1.

Por otro lado, se ha analizado la supervivencia (SG y la SLE) de los pacientes en función de la respuesta al tratamiento. En los gráficos (Figura 30) se observa claramente que aquellos pacientes que no alcanzaron la RC al final de la primera inducción tuvieron una supervivencia global menor en ambos protocolos (45,2% vs 70% en el grupo 1 y 59% vs 72,5% en el grupo 2) en comparación con los pacientes que sí alcanzaron la RC tras la inducción 1. Además, estas diferencias son estadísticamente significativas ($p = 0,01$) en el grupo 1 y no en el grupo 2 ($p=0,09$). Respecto a la supervivencia libre de evento, también se observa una supervivencia menor en los pacientes que no alcanzaron la remisión completa versus los que sí, en el protocolo SHOP LANL 2001 y en el protocolo SHOP LMA 2007, siendo solamente estadísticamente significativa en el caso del protocolo SHOP LANL 2001 ($p = 0,004$) (Tabla 49).

Tabla 49. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la remisión completa tras I1.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
Remisión Completa	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
No	45,2% [33,3, 61,2]	37,3% [26,1, 53,3]	59% [46,7, 74,7]	49,2% [36,9, 65,5]
Si	70% [59,4, 82,7]	61,8% [50,6, 75,4]	72,5% [63,3, 83]	64% [54,3, 75,4]
Log-rank test valor de p	0,01	0,004	0,09	0,09

Figura 30. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la remisión completa tras I1.



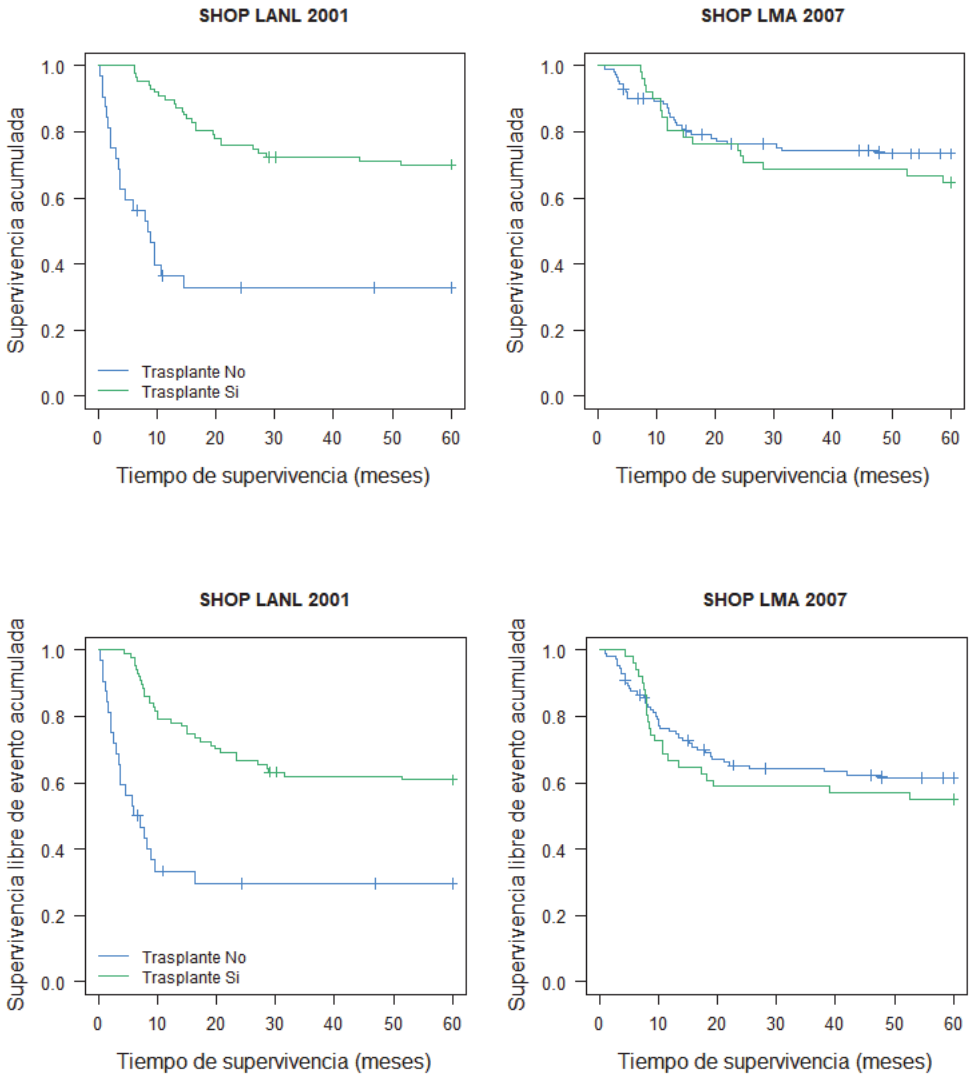
5.4.15. Según el trasplante: sí o no.

Por otro lado, se ha analizado la supervivencia (SG y la SLE) de los pacientes en función de la variable trasplante (Tabla 50). En los gráficos (Figura 31) se observa claramente que, en el protocolo de 2001, aquellos pacientes que fueron sometidos a trasplante tuvieron una supervivencia global y libre de evento superior (70% y 60,8%) en comparación con los pacientes que no se trasplantaron (32,8% y 29,6%). Además, estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$ ambos). Sin embargo, no se observa la misma tendencia en el protocolo LMA 2007.

Tabla 50. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la realización o no de trasplante.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
Trasplante	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
No	32,8% [19,7, 54,5]	29,6% [17,1, 51,3]	73,4% [65,5, 82,2]	61,3% [52,8, 71,3]
Si	70% [61, 80,4]	60,8% [51,4, 72]	64,7% [52,8, 79,3]	54,9% [42,8, 70,4]
Log-rank test valor de p	< 0,001	< 0,001	0,2	0,3

Figura 31. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según la realización o no de trasplante.



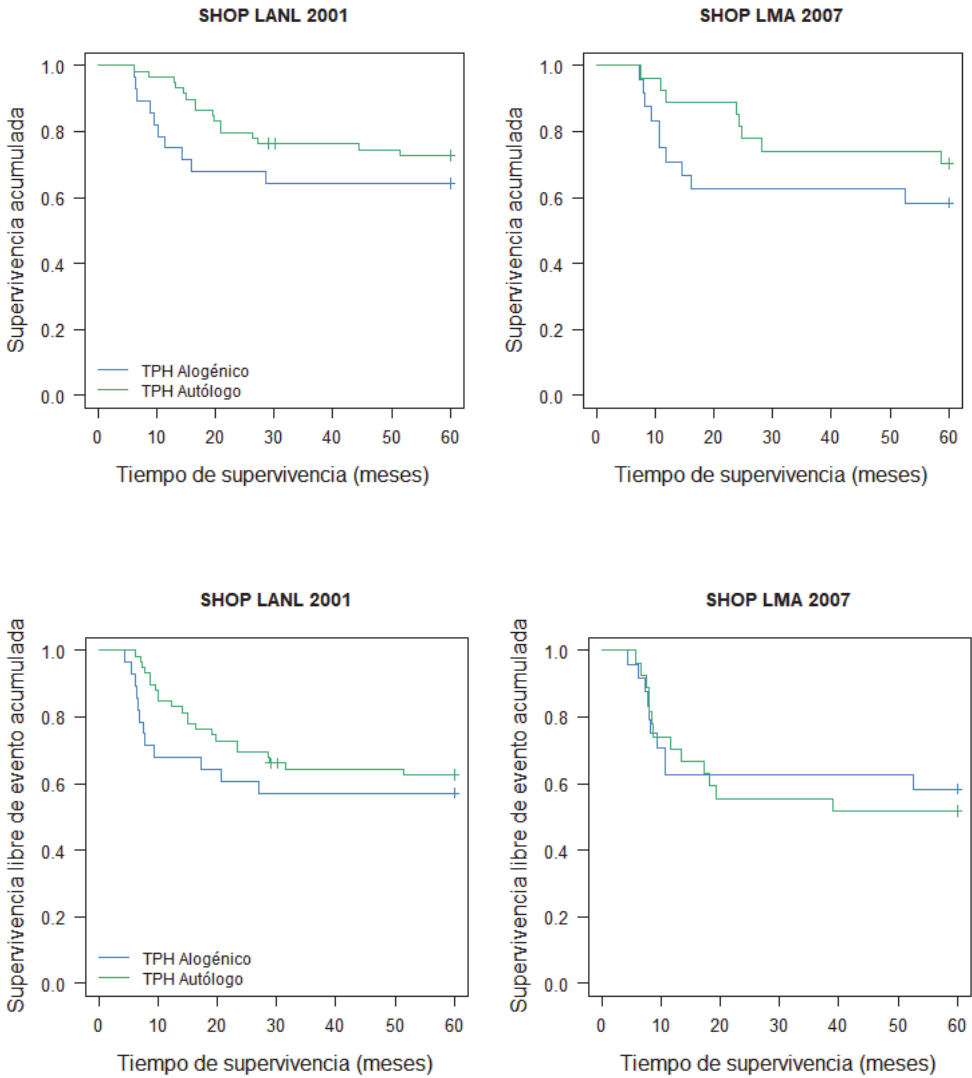
5.4.16. Según el tipo de trasplante: alogénico o autólogo

Por otro lado, se ha analizado la supervivencia (SG y la SLE) de los pacientes en función del tipo de trasplante: autólogo o alogénico (Tabla 51). En las curvas de SG (Figura 32) pese a observarse una mayor supervivencia en los receptores de trasplante autólogo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la SLE tampoco se encontraron diferencias significativas.

Tabla 51. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según el tipo de trasplante.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LANL 2001		Protocolo SHOP LMA 2007	
Trasplante	Sup. Global	Sup. Libre de Evento	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
Alogénico	64,3% [48,8, 84,7]	57,1% [41,5, 78,7]	58,3% [41,6, 81,8]	58,3% [41,6, 81,8]
Autólogo	72,7% [62,2, 85,1]	62,5% [51,3, 76,2]	70,4% [55,1, 89,9]	51,9% [36, 75,6]
Log-rank test valor de p	0,4	0,4	0,5	0,5

Figura 32. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos según el tipo de trasplante.



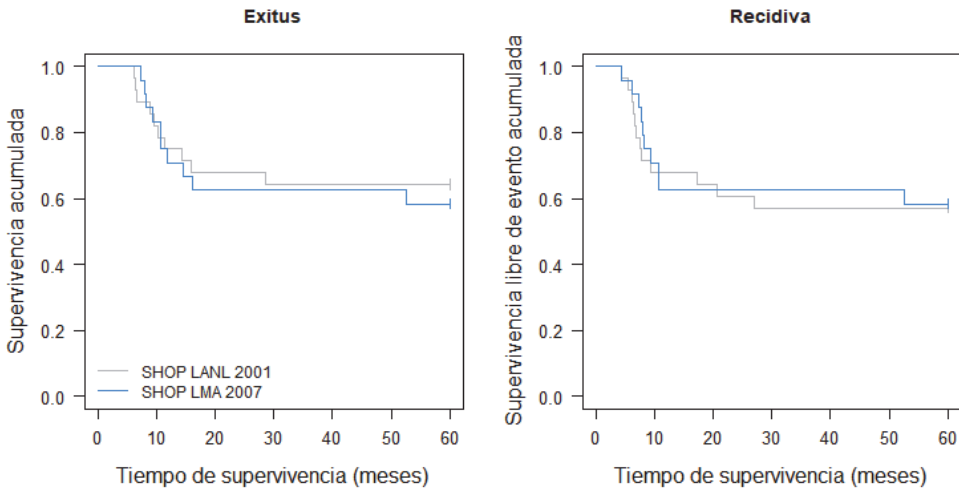
Comparación del trasplante alogénico entre protocolos

Se ha comparado entre protocolos la supervivencia global y libre de enfermedad en el grupo de trasplantes alogénicos. No se ha podido realizar esta comparación en el grupo de trasplantes autólogos dado que el criterio para someter a un paciente a este procedimiento fue distinto entre protocolos de 2001 y 2007. Como podemos observar en la Tabla 52 y en la Figura 33, no se contemplan diferencias en cuanto a la supervivencia global (exitus) ni tampoco en cuanto a la supervivencia libre de evento.

Tabla 52. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos en el grupo de trasplantes alogénicos.

<i>5 años tras Dx</i>	Trasplante ALOGÉNICO	
	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
Protocolo		
SHOP LANL 2001	64,3% [48,8, 84,7]	57,1% [41,5, 78,7]
SHOP LMA 2007	58,3% [41,6, 81,8]	58,3% [41,6, 81,8]
Log-rank test valor de p	0,7	0,8

Figura 33. SG y SLE a 5 años para ambos protocolos en el grupo de trasplantes alogénicos.



5.4.16. Según las características moleculares.

Finalmente, se ha estudiado el posible efecto de tres alteraciones moleculares sobre la supervivencia global y libre de evento en el protocolo SHOP LMA 2007, dado que estos datos no estaban presentes en el protocolo de 2001.

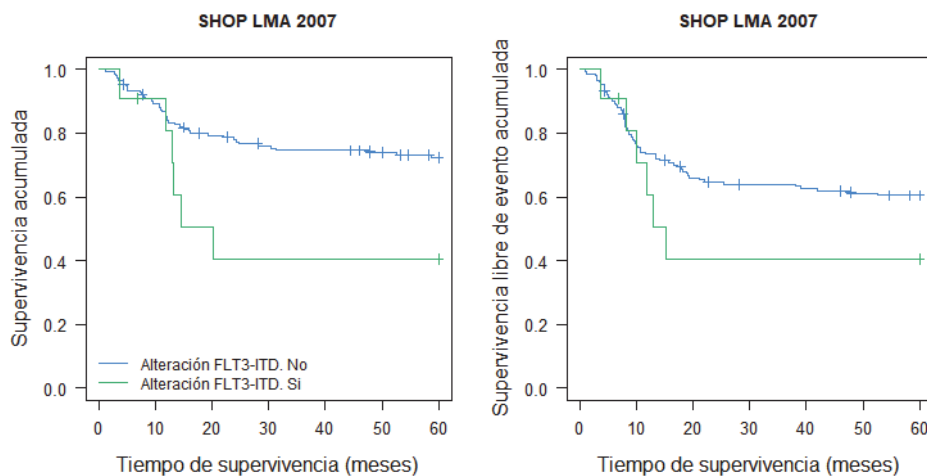
FLT3-ITD

Como se puede observar en la tabla y en las curvas de Kaplan Meier, la SG y la SLE es considerablemente inferior en los pacientes que presentan dicha alteración (11 pacientes). En el caso de la SG la diferencia de las curvas es estadísticamente significativa ($p = 0,03$), mientras que en el caso de la SLE no lo es ($p = 0,2$) (Tabla 53 y Figura 34).

Tabla 53. SG y SLE a 5 años para el protocolo SHOP LMA 2007 según la presencia de FLT3- ITD.

5 años tras Dx	Protocolo SHOP LMA 2007	
FLT3-ITD	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
No	72,4% [65,5, 79,9]	60,5% [53,1, 68,9]
Si	40,4% [19, 85,9]	40,4% [19, 85,9]
Log-rank test valor de p	0,03	0,2

Figura 34. SG y SLE a 5 años para el protocolo SHOP LMA 2007 según la presencia de FLT3- ITD.



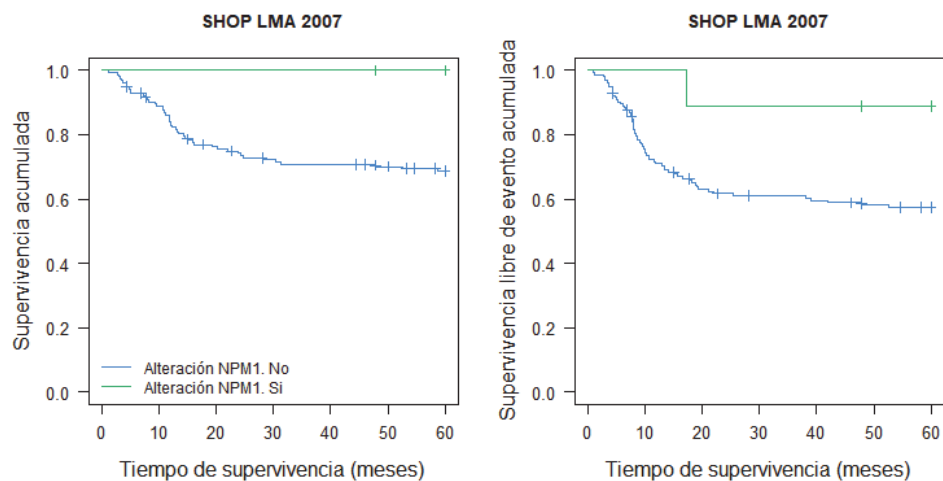
NPM1

Respecto a la alteración molecular NPM1, se observa el patrón inverso. Los pacientes con la alteración NPM1 (9 pacientes) presentan una SG y una SLE considerablemente superior a los que no presentan dicha alteración. Aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla 54 y Figura 35).

Tabla 54. SG y SLE a 5 años para el protocolo SHOP LMA 2007 según la presencia de NPM1.

<i>5 años tras Dx</i>	Protocolo SHOP LMA 2007		
	NPM1	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
No		68,6% [61,6, 76,5]	57,5% [50,1, 65,9]
Si		100% [100, 100]	88,9% [70,6, 100]
Log-rank test valor de p		0,2	0,08

Figura 35. SG y SLE a 5 años para el protocolo SHOP LMA 2007 según la presencia de NPM1.



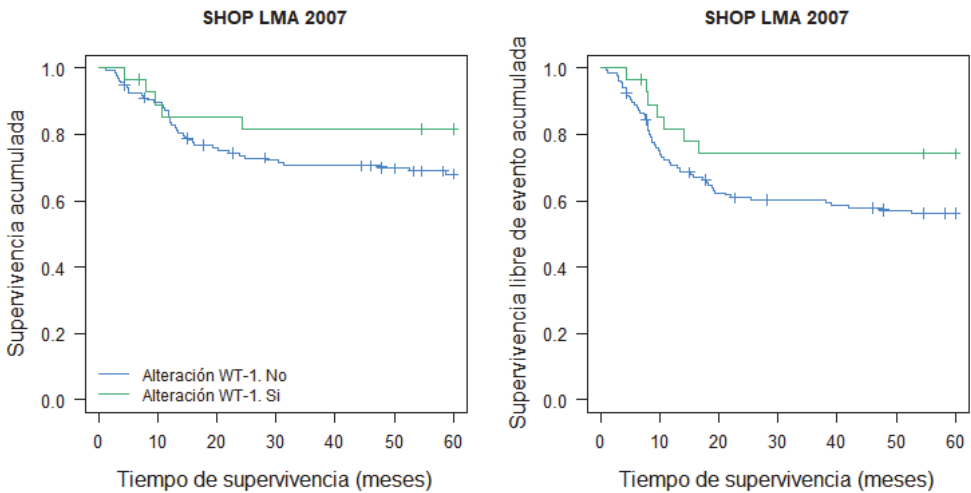
WT-1

Por último, a nivel visual parece que los pacientes que presentan alteración molecular en WT-1 (28 pacientes) tengan una mayor supervivencia global y libre de evento que aquellos que no la presentan. No obstante, esta diferencia entre las curvas no es estadísticamente significativa (Tabla 55 y Figura 36).

Tabla 55. SG y SLE a 5 años para el protocolo SHOP LMA 2007 según la presencia de WT-1.

5 años tras Dx	Protocolo SHOP LMA 2007		
	WT-1	Sup. Global	Sup. Libre de Evento
No		68% [60,5, 76,5]	56,1% [48,2, 65,3]
Si		81,6% [68,2, 97,6]	74,2% [59,4, 92,6]
Log-rank test valor de p		0,2	0,08

Figura 36. SG y SLE a 5 años para el protocolo SHOP LMA 2007 según la presencia de WT- 1.



Estas variables no se han podido incluir en el análisis de factores pronóstico global dado que solamente estaban disponibles para la base de datos de 2007. Además, dado que existen pocos casos de alteraciones moleculares:

FLT3-ITD (n = 11), NPM1 (n = 9), WT-1 (n = 28), FLT3-ITD AR (0,4-0,69) (n = 1) y FLT3-ITD AR (>0,69) (n = 4), y ya se han considerado muchas variables en el modelo de regresión de Cox, no se pueden incluir porque se reduce el tamaño muestral al considerar solamente la muestra de SHOP LMA 2007 y la cantidad de covariables considerada ya es muy amplia, esto produciría un sobreajuste de los datos y dificulta la estimación de los parámetros.

5.4.17. Análisis de los factores pronósticos.

Para el análisis conjunto de los factores pronósticos de supervivencia global de los pacientes de ambos protocolos, se realizó una regresión multivariable de Cox incluyendo las siguientes variables: edad, sexo, protocolo, porcentaje de blastos en sangre periférica en el día +21 de la inducción, hepatoesplenomegalia, afectación gingival, presencia de CID, síndrome preleucémico, trasplante, índice de riesgo final, líquido cefalorraquídeo (LCR) y la citogenética patológica: t(8;21) AML1/ETO, inv(16) p(3;q22) CBFb-MYH11X, alteración en 11q23MLL, alteraciones múltiples y otras. Las variables leucocitos, infiltración cutánea y afectación de pares craneales no se pudieron analizar dada su escasa variabilidad (casi todos los pacientes presentaban el mismo valor o categoría).

Como podemos ver en la siguiente tabla (Tabla 56), se muestra el riesgo relativo (RR) que representa el efecto de la variable (RR > 1: mayor riesgo de exitus, RR < 1: efecto protector), el intervalo de confianza al 95% y el valor de p del contraste de hipótesis. Observamos que ninguna variable muestra una asociación estadísticamente significativa. Sin embargo,

destacan las variables: síndrome preleucémico con un RR = 1,78 ($p = 0,067$) indicando mayor riesgo de exitus con presencia de síndrome preleucémico; la variable trasplante (RR = 0,58, $p = 0,068$) con efecto protector frente al exitus, y la presencia de t (8; 21) *AML1/ETO*, también con efecto protector: menor riesgo de exitus ante la presencia de t (8;21) *AML1/ETO* (RR = 0,28, $p = 0,074$). En cuanto al protocolo, el Riesgo relativo (0,55) indica una tendencia protectora en el protocolo de 2007, menos riesgo de exitus, a igualdad de condiciones incluidas en el modelo. El resto de las variables no mostraron una asociación significativa.

Tabla 56. Análisis de los factores pronósticos de supervivencia global para ambos protocolos.

EXITUS	Riesgo relativo	Intervalo de Confianza 95%	Valor de p
Protocolo - 2007	0,556	[0,309, 1]	0,05
Sexo - masculino	0,693	[0,423, 1,136]	0,146
Edad	1,043	[0,99, 1,098]	0,115
Blastos a 21 días ≥ 5%	1,105	[0,646, 1,889]	0,716
Hepatoesplenomegalia	0,827	[0,446, 1,536]	0,548
Afectación gingival	0,767	[0,289, 2,038]	0,595
Presencia CID	0,617	[0,211, 1,8]	0,376
Síndrome preleucémico	1,781	[0,96, 3,302]	0,067
Índice Riesgo final – alto	1,272	[0,346, 4,672]	0,717
Índice Riesgo final – muy alto	1,399	[0,311, 6,298]	0,662
Trasplante	0,586	[0,33, 1,041]	0,068
t(8;21) AML1/ETO	0,28	[0,069, 1,131]	0,074
Inv (16) p (3; q22) CBFb-MYH11X	0,355	[0,08, 1,567]	0,172
Alteración en 11q23MLL	0,947	[0,434, 2,069]	0,892
Alteraciones múltiples	1,168	[0,516, 2,644]	0,71
Otras alteraciones	0,7	[0,37, 1,323]	0,272
Líquido cefalorraquídeo - Patológico	0,893	[0,369, 2,162]	0,803

Al realizar el mismo análisis para la SLE no se observa asociación significativa de las variables estudiadas (Tabla 57), aunque se observan algunas tendencias que cabe mencionar:

- El síndrome preleucémico tiene un RR = 1,685 (p = 0,078), mostrando una tendencia de mayor riesgo de evento para los pacientes con presencia de síndrome preleucémico.
- El marcado de la variable t(8;21) AML1/ETO muestra una tendencia protectora frente al evento (RR = 0,53, p = 0,052).

- A igualdad de condiciones consideradas en el modelo, el protocolo de 2007 muestra una tendencia no estadísticamente significativa ($p = 0,09$) a tener un menor riesgo de evento.

Tabla 57. Análisis de los factores pronósticos de supervivencia libre de enfermedad para ambos protocolos

EVENTO	Riesgo relativo	Intervalo de Confianza 95%	Valor de p
Protocolo - 2007	0,631	[0,369, 1,079]	0,093
Sexo - masculino	0,846	[0,537, 1,331]	0,469
Edad	1,038	[0,99, 1,089]	0,122
Blastos a 21 días \geq 5%	1,245	[0,766, 2,023]	0,376
Hepatoesplenomegalia	0,747	[0,415, 1,344]	0,331
Afectación gingival	0,773	[0,316, 1,888]	0,571
Presencia CID	0,481	[0,165, 1,406]	0,181
Síndrome preleucémico	1,685	[0,943, 3,008]	0,078
Índice Riesgo final – alto	0,76	[0,229, 2,525]	0,654
Índice Riesgo final – muy alto	0,629	[0,146, 2,71]	0,534
Trasplante	0,694	[0,412, 1,168]	0,169
t(8;21) AML1/ETO	0,536	[0,174, 1,652]	0,277
inv(16) p(3;q22) CBFb-MYH11X	0,221	[0,048, 1,016]	0,052
Alteración en 11q23MLL	0,939	[0,452, 1,953]	0,867
Alteraciones múltiples	1,177	[0,557, 2,486]	0,669
Otras alteraciones	0,919	[0,533, 1,586]	0,763
Líquido cefalorraquídeo - Patológico	1,433	[0,682, 3,009]	0,342

5.5. Actualización de los pacientes.

A través del correo electrónico se consultó con los diferentes centros el estado actual (a fecha de junio de 2020) de los pacientes que figuraban como vivos en las bases de datos de los protocolos de 2001 y 2007. Se solicitó la fecha del último contacto, la situación actual del paciente y

especificar incidencias, así como causa de exitus en el caso en que este se hubiese producido. Se contactó con un total de 22 centros adscritos al protocolo de 2001 y 27 centros participantes en el protocolo del 2007. A los 5 años de seguimiento, un total de 70 pacientes figuraban como vivos en el primer protocolo y 114 pacientes en el segundo, lo que supone un total de 184 pacientes. Todos los centros respondieron, recibándose actualizaciones de la totalidad de 165 pacientes.

En la siguiente tabla (Tabla 58) se muestra el resultado de dicha actualización.

La mayoría de los pacientes de los que se ha recibido información siguen vivos en remisión completa, habiendo un paciente que se encuentra en tratamiento de una recidiva de la enfermedad. Los resultados de esta actualización nos han permitido calcular los datos de SG y SLE expuestos en el apartado anterior y que en la mayoría de pacientes del protocolo de 2007 los últimos registros eran previos al año 5 tras el diagnóstico.

En cuanto a las incidencias, encontramos un mayor número de ellas en los pacientes del protocolo 2007 (25,6 vs 16,1%). Cabe destacar el comentario unánime de muchos compañeros sobre la dificultad para recuperar datos de los pacientes tratados en el protocolo 2001, dificultad que gracias a la historia clínica electrónica ha sido menor para los pacientes tratados más recientemente.

En cuanto al tipo de incidencia destaca la enfermedad por injerto contra receptor (EICR) crónica y el hipogonadismo hipergonadotropo.

Respecto a los pacientes fallecidos la causa de exitus más frecuente fue la progresión de la enfermedad.

Para concluir, quisiéramos mencionar el interés de realizar encuestas de calidad de vida en los pacientes supervivientes de LMA pediátrica. Esto no ha sido parte de este trabajo, pero podría constituir una línea de investigación en el futuro. Conocer el estado de estos pacientes a largo plazo en todas las esferas de la vida (físico, emocional y social) podría ser de gran ayuda para el diseño de nuevos esquemas de tratamiento (74,75).

Tabla 58. Actualización de los pacientes de ambos protocolos. Estudio descriptivo.

ACTUALIZACIÓN ESTADO ACTUAL: DESCRIPTIVO	Protocolo SHOP LANL 2001 n=119 n (%)	Protocolo SHOP LMA 2007 n=168 n (%)
ESTADO ACTUAL		
2ª Tumor y Exitus	1 (0,84%)	1 (0,6%)
2RC fuera de Tto	6 (5,04%)	14 (8,34%)
3RC fuera de Tto	1 (0,84%)	2 (1,19%)
Exclusión de protocolo	8 (6,72%)	
Sale del protocolo por otras causas		9 (5,36%)
Exitus		1 (0,6%)
Exitus en inducción		1 (0,6%)
Exitus antes de RC	9 (7,56%)	5 (2,98%)
Exitus en RC	12 (10,08%)	16 (9,52%)
Pérdida de seguimiento		4 (2,39%)
Recidiva en Tto		1 (0,6%)
RC fuera de Tto	55 (46,22%)	87 (51,79%)
Recidiva y exitus	27 (22,69%)	27 (16,07%)
INCIDENCIAS		
no	52 (83,87%)	90 (74,38%)

ACTUALIZACIÓN ESTADO ACTUAL: DESCRIPTIVO	Protocolo SHOP LANL 2001 n=119	Protocolo SHOP LMA 2007 n=168
si	10 (16,13%)	31 (25,62%)
TIPO DE INCIDENCIA		
Anemia hemolítica	0 (0%)	2 (6,67%)
Complicaciones de TPH	0 (0%)	1 (3,33%)
Daño cerebral adquirido	0 (0%)	1 (3,33%)
Disfunción de ventrículo izquierdo	0 (0%)	1 (3,33%)
EICR crónica	1 (10%)	5 (16,67%)
Endoftalmitis por cándida	1 (10%)	0 (0%)
Gentuzumab por EMR positiva al final del tratamiento	0 (0%)	1 (3,33%)
Guillain Barré	1 (10%)	0 (0%)
Hemocromatosis secundaria	0 (0%)	1 (3,33%)
Hemocromatosis secundaria, Miocardiopatía dilatada	1 (10%)	0 (0%)
Hipogammaglobulinemia post rituximab	0 (0%)	1 (3,33%)
Hipogonadismo hipergonadotropo	2 (20%)	4 (13,33%)
Hipogonadismo hipergonadotropo, hipertensión arterial	1 (10%)	0 (0%)
Hipogonadismo hipergonadotropo, pérdida de seguimiento	1 (10%)	0 (0%)
Hipotiroidismo	1 (10%)	1 (3,33%)
Insuficiencia tricúspidea	0 (0%)	1 (3,33%)
No recibe autólogo en 1º RC por bajo riesgo	0 (0%)	2 (6,67%)
Osteonecrosis	0 (0%)	2 (6,67%)
Paraplejia secundaria a hemorragia espinal	0 (0%)	1 (3,33%)
Pérdida de seguimiento	1 (10%)	4 (13,33%)
Refractariedad, precisa tratamiento de rescate	0 (0%)	1 (3,33%)
SMD (síndrome mielodisplásico) secundario	0 (0%)	1 (3,33%)

6.DISCUSIÓN.

Durante muchas décadas, y al contrario de lo ocurrido con la leucemia linfoblástica aguda en niños, pocos avances terapéuticos se hicieron para el tratamiento de los pacientes pediátricos con LMA. La supervivencia a largo plazo de los pacientes con LMA se sitúa actualmente en torno al 70% (76), en comparación con una supervivencia a largo plazo en torno al 50% en los años 90 (76–78). Esta mejoría, limitada a los países con mayor desarrollo económico, no puede ser atribuida al uso de nuevas drogas anti leucémicas o terapias innovadoras, ya que la mayoría de los fármacos utilizados para el tratamiento de la LMA pediátrica han estado disponibles desde hace años (79). Por tanto, este aumento de la supervivencia debe ser atribuido a otros factores. Entre ellos, se han incluido el uso de protocolos detallados, mejoría de la dosificación y esquema de administración de las drogas e importancia del tratamiento de soporte (76). Sin embargo, entre el 24 y 40% de los niños con LMA recaen, con una supervivencia a largo plazo en torno al 30% (38–40). En este grupo de pacientes que sobreviven tras una recaída cabe mencionar un aumento de las secuelas a largo plazo (75,80). En conclusión, y con los datos disponibles en este momento, la mejor estrategia para el tratamiento de los pacientes pediátricos con LMA es la enfocada en evitar la recaída (40).

Con este espíritu de mejora, los expertos del grupo de leucemias de la SEHOP elaboraron en 2007 el protocolo objeto de esta tesis, SHOP LMA 2007.

En su artículo en Lancet en 2018 (81), Short remarca el optimismo creciente en el tratamiento de la LMA en niños ante una explosión sin precedentes de nuevas terapias aprobadas desde el año 2017: inhibidores de *BCL-2* (venetoclax) y *FLT-3* (quizartinib entre otros), anticuerpos monoclonales y terapia celular (76–78).

Así mismo, numerosas preguntas permanecen desde hace tiempo sin una respuesta clara. La dosis máxima de citarabina en la inducción, el número de ciclos de quimioterapia, la mejor antraciclina a utilizar, la necesidad de drogas adicionales en la consolidación, las mejores drogas para la profilaxis del sistema nervioso central o las indicaciones del trasplante alogénico son cuestiones aún abiertas al debate. A la manera de Alicia en el país de las maravillas, resolvemos un reto que nos permite entrar en la siguiente habitación e inmediatamente encontramos uno nuevo.

En estos tiempos de cambio y de avance, de cuestionar los conocimientos previos, hemos considerado de utilidad esta mirada al pasado que supone el análisis del tratamiento de la LMA en niños con el protocolo SHOP 2007 para crecer y avanzar sobre los cimientos sólidos de nuestra propia historia.

Con los ojos de hoy, tan sólo 14 años después de la puesta en marcha de este protocolo, nos resulta impensable tomar decisiones en el tratamiento de la LMA pediátrica sin tener en cuenta la enfermedad mínima residual. La determinación de EMR no tenía impacto terapéutico en este protocolo, por lo que se su presencia en la base de datos es limitada. Hoy nadie pone en

duda su utilidad a la hora de individualizar el tratamiento según la respuesta (24,67,82–84), conocer cómo eran las cosas antes de que se estandarizara su uso puede ayudarnos a poner de manifiesto aún más su valía.

Con el objetivo principal de estudiar la supervivencia global y libre de eventos de los pacientes tratados con el protocolo SHOP LMA 2007 se realizó este estudio retrospectivo que recogió 168 pacientes y se compararon con los 119 pacientes recogidos en el protocolo anterior, SHOP LANL 2001.

6.1. Sobre las características de la muestra.

En primer lugar, nos detendremos en el número de pacientes tratados con el protocolo objeto de este trabajo (SHOP- LMA- 2007). En el período de 10 años en que estuvo vigente se reclutaron tan sólo 168 pacientes. Esto supone la inclusión de entre 10 y 25 pacientes anuales durante 10 años. De los 512 pacientes diagnosticados de LMA entre 0 y 14 años en España en estos años (posiblemente más si tenemos en cuenta a los adolescentes mayores de 14 años tratados en unidades de adultos) sólo un 33% se trató siguiendo este protocolo , o, al menos, sus datos fueron registrados en el grupo SHOP (50). Se trata de un número muestral muy bajo teniendo en cuenta el total de pacientes diagnosticados que hace que debemos interpretar los resultados con cautela. Aunque este protocolo incluía pacientes hasta los 17 años la mayoría de los centros pediátricos durante esa época sólo trataba a pacientes hasta los 14 años. A partir de los 15

años los pacientes eran tratados en unidades de adultos donde se utilizaba el protocolo PETHEMA. Así mismo, un grupo importante de unidades pediátricas también se adhirió al protocolo PETHEMA. Teniendo en cuenta la epidemiología de la LMA, infrecuente en pediatría, pero con una incidencia creciente a partir de los 9 años, gran cantidad de pacientes adolescentes no figuran en la base de datos del RETI y fueron tratados en unidades de adultos.

Estos hechos sacan a relucir dos cuestiones importantes en oncología pediátrica. En primer lugar, la necesidad de trabajar en red para obtener un número de pacientes que permita obtener conclusiones y avanzar. Para ello es esencial unificar los protocolos de tratamiento en las unidades pediátricas. En segundo lugar, el tema de los adolescentes, tratados en unidades pediátricas o de adultos, siendo esencial la colaboración entre hematólogos pediátricos y de adultos para atender las características propias de este grupo de edad (citogenética desfavorable, menor tolerancia a la quimioterapia intensiva) (19,85–87) y mejorar la supervivencia en esta población.

6.2. Sobre la supervivencia global y libre de evento.

La SG a 5 años para los pacientes con leucemia mieloblástica aguda tratados con el SHOP LMA 2007 fue de 70,4%. La SLE fue de 59,2%. Estos datos son mejores que los obtenidos con el protocolo SHOP LANL 2001 (60% de SG y 52,3% de SLE) siendo esta diferencia estadísticamente significativa a nivel de SG ($p=0,04$). En cuanto a la SLE no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,2$). Dado el pronóstico de esta enfermedad comparada con otros diagnósticos en oncohematología pediátrica, cualquier pequeña mejora en la supervivencia de los pacientes supone un gran avance.

Si comparamos estas cifras de supervivencia con las obtenidas por otros grupos cooperativos en esos años (2), vemos que se encuentran en un rango similar aunque el número muestral es sustancialmente más pequeño (Tabla 4). Ante el reducido número de pacientes no es posible concluir con seguridad que la diferencia en SG se deba exclusivamente a los cambios en el protocolo. Además, no se encontraron diferencias en cuanto a la SLE.

En el Anexo VI podemos observar un diagrama de evolución de los pacientes tratados con cada uno de los protocolos.

En la segunda mitad de la década de vigencia del protocolo 2007 (utilizado por aproximadamente la mitad de los centros españoles que trataban LMA pediátrica entre 2007 y 2017) creció entre los miembros de la SEHOP del grupo de leucemias la preocupación por mantenerse al día de los cambios en el manejo de LMA en niños. Con el abandono de la práctica del trasplante autólogo ya descrita en este trabajo, la irrupción de la EMR en las decisiones terapéuticas en LMA y la necesidad de unificar criterios de tratamiento a nivel nacional el cambio de estrategia se consolidó como una necesidad. Tras una exhaustiva revisión del estado actual del tratamiento de LMA en niños en Europa y los resultados publicados por el consorcio NOPHO del protocolo NOPHO AML 2004 se decidió la adhesión al

protocolo NOPHO DBH AML 2012 (42,88) cuyos objetivos son: mejoría de la SG y SLE en los niños con LMA a través de una mejor estratificación de los grupos de riesgo basada en la determinación de la EMR por citometría de flujo e intensificación de la quimioterapia de inducción.

Para terminar, en el estudio de factores pronósticos de supervivencia global, el RR = 0.55 (p= 0,05) indica una tendencia protectora del protocolo 2007.

6.3. Sobre las características de la LMA al diagnóstico.

La distribución por **sexo** en nuestra serie de pacientes fue muy similar, sin diferencias significativas. El sexo no parece ser, según los trabajos publicados por otros grupos y también en nuestra serie, un factor que influya en el pronóstico del paciente pediátrico con LMA.

Con respecto a la **edad** al diagnóstico no hubo diferencias en la distribución con una edad media similar, sin embargo, existe una discrepancia entre ambos protocolos. Mientras que en 2001 la franja de edad con mayor supervivencia es la de 1 a 9 años, en el 2007 encontramos mayor supervivencia en aquellos pacientes menores de 9 años, aunque la diferencia en la SG no resulta estadísticamente significativa. Se observó en el protocolo 2007 una menor supervivencia en menores de 1 año. Sabemos que la frecuencia de alteraciones genéticas en LMA es dependiente de la edad. Los subtipos favorables (t (8;21), inv (16)/t (16;16) y t (15;17)) disminuyen con la edad. Los pacientes menores de 1 año constituyen una

excepción por la mayor frecuencia en ellos de citogenética desfavorable (monosomía 5 o 7, cariotipo complejo, aberraciones de 12p, 17 p y 11q23/*MLL* t (9;11). Otros factores biológicos dependientes de la edad como la tolerancia al tratamiento también pueden explicar las diferencias halladas en la literatura (89,90).

En el análisis de supervivencia comparando **grupos de riesgo** no se encontraron diferencias significativas. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes en ambos protocolos fueron clasificados como riesgo alto por lo que la distribución de la muestra no es homogénea. En cuanto al índice de riesgo final (evaluado tras la primera inducción) existen más pacientes de muy alto riesgo en el grupo de 2007 y esta diferencia resulta significativa ($p= 0,03$). En el protocolo 2007 sí se encontraron diferencias significativas en la SG y SLE según el índice de riesgo final con una supervivencia del 46.2% en el grupo de MAR. Esto concuerda con los resultados publicados por otros grupos en ese momento (31). Por último, observamos en las curvas de Kaplan Meier una mayor SG y SLE en el grupo de bajo riesgo del protocolo 2007 pese a la supresión del trasplante autólogo en este grupo.

Sobre la cifra de **leucocitos al diagnóstico**, no se ha podido realizar comparación ya que todos los pacientes excepto 3 (protocolo 2007) presentaban una cifra de leucocitos inferior a $100.000/\text{mm}^3$.

No se encontraron diferencias en la supervivencia según la presencia de **hepatoesplenomegalia** o **afectación del LCR**. Con respecto a la afectación de LCR, estudios en adultos tampoco mostraron diferencias en la

supervivencia (91), en niños sigue siendo un tema controvertido. La profilaxis de la infiltración del SNC con quimioterapia intratecal forma parte de la mayoría de los protocolos de tratamiento de LMA pediátrica. Sin embargo, carecemos de datos suficientes que relacionen esta práctica con un aumento en la supervivencia. Aunque la afectación del SNC (SNC- 2 o 3) no tiene impacto en la supervivencia global en la mayoría de los estudios (92–95), los trabajos grupo BFM mostraron hasta un 30% de afectación del SNC en niños al diagnóstico y que esto (en particular SNC- 3) se relacionaba con peor pronóstico a todos los niveles (tasa de remisión completa, SLE y mayor riesgo de recaída a nivel del SNC) (3). En casos de afectación del SNC existe unanimidad en el tratamiento con quimioterapia sistémica e intratecal. Con la mejora del control de la enfermedad con la quimioterapia sistémica (citarabina a altas dosis), el papel de la profilaxis del SNC se está constituyendo como una línea de investigación importante. Ensayos clínicos aleatorizados serán necesarios para optimizar el manejo del SNC (profilaxis sí o no y triple intratecal versus monoterapia con citarabina).

Sobre la presencia de **coagulación intravascular diseminada** al diagnóstico, el escaso número de pacientes con esta complicación al diagnóstico dificulta la detección de diferencias significativas.

En cuanto a la existencia de un **síndrome preleucémico**, no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los protocolos, sin embargo, en el estudio de factores pronósticos observamos un RR =1,78

($p= 0,067$) para SG y $RR = 1,685$ ($p= 0,078$) , lo que indica una tendencia: mayor riesgo de exitus en presencia de un síndrome preleucémico, aunque no resulte estadísticamente significativo. Esto concuerda con lo publicado en la literatura (96).

Analizaremos a continuación las **características citogenéticas** de la enfermedad al diagnóstico. Exponemos a continuación las cinco situaciones analizadas:

- La presencia de $t(8;21)$ *AML1/ETO* sólo demostró diferencias estadísticamente significativas en la SG en el protocolo 2007. En el protocolo 2001 y en la SLE del de 2007 se observó una mayor supervivencia, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- La presencia de $inv(16)(p13;q22)$ *CBFb-MYH11X* se relacionó con mayor supervivencia en ambos protocolos y en ambas supervivencias, como era esperable según lo publicado en la literatura. Sin embargo, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas.
- La presencia de alteración en $11q23$ *MLL* mostró un porcentaje de supervivencia menor en todos los casos, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- La presencia de alteraciones múltiples mostró un menor porcentaje de supervivencia (SG y SLE) en ambos protocolos, sin embargo, esta

asociación sólo fue estadísticamente significativa en el protocolo de 2001.

- La presencia de otras alteraciones no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos protocolos ni en ninguna de las dos supervivencias.

Ninguna de estas variables (excepto $t(8; 21)/AML1/ETO$ que sí demostró un efecto protector en ambos protocolos) fue un factor predictor del pronóstico al realizar el estudio mediante la regresión de Cox.

Por último, con respecto a las **características moleculares** de la LMA al diagnóstico, estas sólo pudieron ser estudiadas en el protocolo 2007 pues no se recogían en el anterior. Se analizó *FLT3-ITD*, *NPM1* y *WT-1*. Como era esperable, se encontraron diferencias significativas con una menor SG en los casos en que se detectaba *FLT3-ITD* (62). La diferencia no fue significativa para SLE. La presencia de *NPM1* y *WT-1* mostró una mejor supervivencia, sin ser las diferencias estadísticamente significativas. El pequeño tamaño de la muestra podría explicar la ausencia de diferencias significativas.

6.4. Sobre la respuesta al tratamiento.

En cuanto al porcentaje de blastos en el día +21 no se encontraron diferencias significativas en la SG y SLE en los pacientes con menos de 5% de blastos y los que presentaban un porcentaje mayor o igual. Tampoco se encontraron diferencias entre protocolos. La intensificación de la dosis de

citarabina y el ajuste de dosis de idarrubicina en la inducción no conllevó diferencias en la respuesta en el día + 21 ni en la SG ni SLE.

En cuanto a la tasa de remisión completa tras la primera inducción, se demostró que los pacientes que alcanzaban la remisión tras la inducción 1 presentaban una mayor SG y SLE, pero la diferencia sólo fue significativa en el protocolo de 2001.

La dosis acumulada de antraciclinas en la inducción es un tema que continúa causando controversia. En los adultos, dosis altas de daunorrubicina se asocian con una mayor supervivencia. Sin embargo, el riesgo de toxicidad cardíaca inducida por antraciclinas en los niños es un tema bastante desconocido. En general, los niños presentan toxicidad cardíaca con un umbral de dosis menor que el de los adultos (97). Los resultados del estudio MRC AML 15 sugieren que la consolidación con citarabina a altas dosis y sin antraciclinas es efectiva (98). Aunque para ello pueda ser necesario un aumento de dosis de antraciclinas en la inducción.

La eficacia de la citarabina ha sido ampliamente demostrada en población adulta y pediátrica. Sin embargo, el valor añadido de la citarabina a altas dosis es un debate aún abierto con diferentes resultados entre los distintos grupos cooperativos (98,99). En adultos el uso de citarabina a altas dosis ya no se recomienda durante la inducción (100). Ensayos aleatorizados en LMA pediátrica serán necesarios en un futuro próximo.

Por último, con respecto a la recidiva de la enfermedad, no se encontraron diferencias entre los dos grupos (28,6% vs 26,7%). La tasa de recidivas se encuentra alrededor del 30% lo que concuerda con lo publicado por otros grupos (38–40). En cuanto a la supervivencia tras la recidiva, sabemos que en el grupo de los pacientes que recayeron (Tabla 26), la mayoría falleció. La diferencia entre la SG y SL en el grupo de los pacientes en recaída no fue estadísticamente significativa a nivel estadístico y los resultados son poco valorables ya que en la mayoría de los pacientes desconocemos el tratamiento de rescate administrado.

6.5. Sobre los factores pronósticos.

En el análisis de los factores pronósticos de la supervivencia global de los pacientes tratados con ambos protocolos a través de una regresión multivariable de Cox, ninguno de los factores analizados mostró una asociación estadísticamente significativa. Cabe destacar algunas tendencias: mayor riesgo de exitus si existe síndrome preleucémico y un efecto protector de las variables trasplante, t(8;21)/AML1/ETO y del uso del protocolo SHOP LMA 2007. Al realizar el mismo análisis para SLE tampoco se encontraron asociaciones estadísticamente significativas. Al igual que en el estudio de SG se observa (como tendencia) mayor riesgo de exitus el caso de síndrome preleucémico y efecto protector de variables trasplante, t(8;21)/AML1/ETO. En este caso el efecto protector de la variable trasplante no se repite. Nos sorprende no haber encontrado asociación en el estudio de factores pronósticos conocidos con gran

impacto en la supervivencia en LMA pediátrica: edad, persistencia de blastos en el día + 21 o inv (16)(89,101,102). Ello probablemente sea debido al pequeño tamaño muestral.

6.6. Sobre la toxicidad e infecciones secundarias al tratamiento.

La tolerancia al tratamiento ha sido siempre una preocupación mayor para los oncólogos pediátricos y la reducción de efectos adversos sin perder eficacia uno de los retos principales. Reducir la mortalidad por complicaciones durante el tratamiento y la morbilidad a corto, medio y largo plazo fue uno de los objetivos fundamentales planteados en el protocolo.

Evaluar la seguridad del protocolo en términos de toxicidad e infecciones relacionadas con el tratamiento ha sido uno de los objetivos secundarios de este trabajo. La disponibilidad de datos en este aspecto ha podido limitar la precisión de los resultados. También cabe mencionar la falta de datos a medio y largo plazo.

En lo relativo a las infecciones, no se encontraron tras la primera inducción diferencias significativas en cuanto a al tipo de infección y de germen, siendo lo más frecuente en ambos protocolos la fiebre sin foco y las infecciones por bacterias. En cuanto al número de episodios de fiebre padecidos por cada paciente durante todo el seguimiento destaca un descenso en número de infecciones en SHOP 2007 (2,82 vs 2,23) que resulta estadísticamente significativo ($p=0,002$). Si analizamos la variable

dicotómica fiebre sí o no encontramos resultados similares. También se repiten los resultados si se excluye el trasplante y se tienen en cuenta sólo los 4 ciclos de quimioterapia (2 inducciones y 2 consolidaciones). Sería osado atribuir estos cambios a las modificaciones del protocolo. Debemos tener en cuenta la mejoría en estos años en el manejo de la vías centrales, los nuevos antibióticos, las profilaxis antiinfecciosas y la especialización de los centros que tratan LMA pediátrica (103,104).

A la hora de valorar la toxicidad secundaria a quimioterapia se observan diferencias significativas en la mayoría de las variables relacionadas con toxicidad digestiva (GOT, bilirrubina, náuseas, vómitos, diarrea y mucositis). En el protocolo 2007 se observan más registros de toxicidad hepática (aumento de GOT y bilirrubina) de los grados 1 a 4 (Anexo V) y la diferencia es significativa. Ocurre lo contrario en el caso de náuseas y vómitos, diarrea y mucositis. Se observa un aumento (que resulta estadísticamente significativo) en los pacientes que refieren no haber sufrido estos efectos indeseables.

Las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia son uno de los efectos secundarios más frecuentes y que más alteran la calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento (105). Cualquier mejora en este aspecto resulta crucial para la vivencia de los pacientes. Una vez más resulta difícil atribuir esta mejora a los cambios en el protocolo. Los avances en la profilaxis primaria de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia han sido importantes en estos años. La individualización del

tratamiento antiemético según el potencial emetógeno de los fármacos y el uso de nuevas moléculas como antagonistas de la serotonina (anti 5HT3: granisetron, palonosetron) y los antagonistas de la neurokinina-1 (aprepitant) han contribuido positivamente (106,107).

La diferencia en las cifras de creatinina no debe ser tomada en cuenta dados los escasos datos disponibles en los pacientes del protocolo 2007.

No se encontraron diferencias en las variables que definen la toxicidad hematológica y neurológica.

Una mención aparte merece el estudio de la toxicidad cardiológica ya que el descenso en la dosis de idarrubicina en la inducción y la supresión de una dosis de mitoxantrone en la segunda consolidación buscaban reducir la toxicidad a este nivel. En este punto, no ha sido posible realizar la comparación entre protocolos ya que en el de 2001 la variable toxicidad cardiológica estaba registrada como variable dicotómica sí/no. Se han analizado las variables FEVI, FAVI, BNP y troponinas en tres momentos (al diagnóstico, previo a C1 y previo al trasplante). No disponemos de datos de ecocardiografía a lo largo del tratamiento.

No se encontraron diferencias en el valor de FAVI. En cuanto al valor de FEVI disminuye de manera significativa antes de C1, pero se mantiene estable en la determinación previa al trasplante. En lo que respecta a la determinación de BNP, se observa un aumento significativo previo a C1, aunque la gran dispersión de los datos hace dudar que estos sean

correctos. Por último, se evidencia un aumento de troponinas entre el momento del diagnóstico y el previo al trasplante.

Con estos datos no podemos obtener conclusiones respecto a la toxicidad cardiológica secundaria a la administración de antraciclinas. Los biomarcadores mencionados son indicadores de estrés del miocardio con una baja sensibilidad, radicando su valor para los pacientes oncológicos en un alto valor predictivo negativo (97,108,109). Su uso debe ser complementado con un estudio de imagen. Para terminar, resultaría de gran interés obtener datos de seguimiento cardiológico a largo plazo de estos pacientes ya que la morbilidad cardiológica se presenta con frecuencia a largo plazo (incluso 5 años tras el tratamiento) precedida por una fase asintomática con cambios precoces en el ecocardiograma (110). Detectar a estos pacientes es esencial ya que los eventos cardiovasculares representan la causa principal de morbi-mortalidad en los supervivientes de cáncer pediátrico (74,109,111) con un riesgo de muerte por enfermedad cardíaca hasta 8 veces superior al esperado en la población normal (108). Otros puntos a estudiar en este campo serían: factores específicos del huésped que condicionen mayor susceptibilidad (polimorfismos en las vías metabólicas implicadas en la cardiotoxicidad) y la utilidad a largo plazo de fármacos cardioprotectores como dexrazoxano para prevenir el daño cardíaco tras la administración de antraciclinas sin perder el efecto antitumoral (97).

No se detectaron diferencias significativas en las muertes en inducción. En cuanto a los exitus en remisión completa el porcentaje sigue siendo elevado con 16 pacientes en el protocolo 2007 (9.52%). Esta cifra es similar a la publicada por otros grupos (112) y sigue considerándose mejorable. La individualización del tratamiento según el riesgo y la optimización de las terapias de soporte pueden jugar un papel esencial en este aspecto.

6.7. Sobre el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Como ya hemos visto a lo largo de este trabajo, el papel del TPH en la LMA pediátrica sigue siendo un tema muy debatido en la actualidad. En nuestra serie, se detectó una mayor SG y SLE en los pacientes trasplantados (autólogo o alogénico) en el grupo de pacientes del 2001, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, no se detectaron diferencias en ninguna de las supervivencias entre los pacientes trasplantados y no trasplantados del protocolo 2007.

Como las indicaciones de trasplante autólogo cambiaron entre 2001 y 2007 y dada la posibilidad de un sesgo de selección al analizar la variable dicotómica trasplante sí o no, se realizó la comparación de los trasplantes alogénicos entre ambos grupos ya que la indicación de alogénico y la definición de alto riesgo no varió de un estudio al siguiente. En este caso, no se encontraron diferencias ni a nivel de SG ni de SLE entre ambos protocolos.

Analizando los resultados encontramos algunos factores que pueden haber influenciado los resultados. La mayor proporción de pacientes de muy alto riesgo en 2007 (Tabla 19), en los que está indicado un TPH alogénico (recordemos que en el grupo de alto riesgo sólo se realizaba alogénico si existía donante familiar, en su ausencia se debía realizar un autólogo, no considerándose en no emparentado) puede justificar el uso de fuentes alternativas de progenitores hematopoyéticos (SCU y haploidéntico) (Tabla 22). Las diferencias en las fuentes de progenitores pueden haber tenido impacto en la supervivencia. Dados los escasos datos disponibles sobre las características del inóculo en cada uno de los pacientes no se ha analizado la SG y SLE según la fuente de progenitores.

Por último, al analizar la supervivencia según el tipo de trasplante (alogénico o autólogo) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el estudio de factores pronósticos, la variable trasplante muestra una tendencia protectora frente al exitus, sin ser significativa a nivel estadístico.

La mortalidad relacionada con el trasplante y los buenos resultados con el uso de quimioterapia, cuestionan una vez más el uso del TPH alogénico en la LMA pediátrica en RC1 (113–115). Aunque la mayoría de los estudios muestran menor tasa de recaídas en los pacientes que se trasplantan, este efecto es contrarrestado por una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento (hasta un 17%) y toxicidad a largo plazo (116,117). Además, los pacientes que recibieron TPH en RC1 fueron menos rescatables tras la

recaída, resultando finalmente la SG similar a aquellos que recibieron sólo quimioterapia en RC1.

Actualmente, la mayoría de los grupos cooperativos no recomiendan el trasplante en los pacientes con riesgo favorable (t(8;21), inv(16), t(15;17) o síndrome de Down)(118). El trasplante se recomienda para pacientes con características de alto riesgo, especialmente si existe un donante emparentado idéntico. Sin embargo, la clasificación del riesgo varía según los grupos de trabajo como podemos observar en la Tabla 58.

Tabla 59. Marcadores pronósticos en los ensayos clínicos prospectivos internacionales en LMA pediátrica.

Study group (protocol no.)	Unfavorable prognostic markers	Favorable prognostic markers
Children's Oncology Group (AAML1831)	inv(3)(q21q26.3)- <i>MECOM-RPN1</i> fusion t(6;9)(p23;q34.1)(<i>DEKDEK-NUP214</i>) Monosomy 7 Monosomy 5/5q Monosomy 5/5q-[<i>EGFR</i> (5q31)deleted] <i>KMT2A(MLL)</i> (11q23.3) -t(4;11)(q21;q23) -t(6;11)(q27;q23) -t(10;11)(p11.2;q23) -t(10;11)(p12;q23) -t(11;19)(q23;p13.3) <i>NUP98</i> (11p15.5) 12p: Rearrangement or loss of <i>ETV6</i> t(16;21)(p11;q22)(<i>FUS-ERG</i>) <i>FLT3/ITD</i> + with allelic ratio > 0.1% <i>CBFA2T3-GLIS2</i> <i>RAM</i> phenotype <i>KAT6A</i> (8p11.21) Fusion (10p12) (for patients who are 90 days or older) Non- <i>KMT2A-MLLT10</i> Fusions	t(8;21)(q22;q22) <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)/t(16;16)(p13.1q22) <i>CBFB-MYH11</i> <i>NPM1</i> mutations Biallelic <i>CEBPA</i> mutation
St. Jude Children's Hospital (AML16)	<i>DEK-NUP214</i> [t(6;9)] <i>KAT6A-CREBBP</i> [t(8;16)] <i>RUNX1-CBFA2T3</i> [t(16;21)] -7, -5, 5q-, <i>KMT2A-MLLT10</i> [t(6;11)] <i>KMT2A-MLLT4</i> [t(10;11)] inv(3)(q21q26.2) <i>CBFA2T3-GLIS2</i> [inv(16)(p13.3q24.3)] <i>NUP98-KDM5A</i> [t(11;12)(p15;p13)] <i>ETV6-HLXB</i> [t(7;12)(q36;p13)] <i>NUP98-HOXA9</i> [t(7;11)(p15.4;p15)] <i>NUP98-NSD1</i> <i>FLT3-ITD</i> in combination with either <i>NUP98-NSD1</i> fusion or <i>WT1</i> mutation Acute megakaryoblastic leukemia with <i>KMT2A</i> rearrangements, <i>CBFA2T3-GLIS2</i> [inv(16)(p13.3q24.3)], or <i>NUP98-KDM5A</i> [t(11;12)(p15;p13)]	Absence of high-risk features
Berlin-Frankfurt-Münster	Complex karyotype -5 del(5q)-7 Abnormalities of 3q <i>FLT3</i> mutation	t(8;21) inv(16)
United Kingdom Medical Research Council (AML MRC 17)	Complex karyotype -5 del(5q)-7 Abnormalities of 3q <i>FLT3</i> mutation	t(8;21)/ <i>AML1-ETO</i> inv(16)/t(16;16)/ <i>CBFB-MYH11</i>

De: Kim H. Treatments for children and adolescents with AML. *Blood Res.* 2020;55(S1):S5-S13 (23).

En resumen, resulta difícil obtener conclusiones dada la diversidad en el tratamiento previo al trasplante, el régimen de acondicionamiento y la selección del donante. La Tabla 59 resume los resultados recientemente publicados de los grupos de trabajo que tratan LMA en niños. En ella observamos el porcentaje de trasplantes alogénicos en RC 1 en cada uno de los protocolos, sin observarse grandes variaciones en la SG y SLE entre los ensayos con menor y mayor tasa de TPH.

Tabla 60. Resultados recientemente publicados de los distintos grupos internacionales sobre el tratamiento de LMA pediátrica.

	AIEOP (Pession <i>et al</i> , 2013)	BFM (Creutzig <i>et al</i> , 2013)	COG (Gamis <i>et al</i> , 2014)	France (Entz-Werle <i>et al</i> , 2005)	Japan (Tsukimoto <i>et al</i> , 2009)	MRC (Gibson <i>et al</i> , 2011)	NOPHO (Abrahamsson <i>et al</i> , 2011)	St. Jude (Rubnitz <i>et al</i> , 2010)
Induction courses, n*	2	2	2	2	1 or 2	2 or 3	2	2
High-dose cytarabine in induction	No	Yes in course 2	No	Yes in course 2	No	No	No	randomisation
Consolidation cycles, n	SR: 3 HR: 2 + HSCT	SR: 2 HR: 3 or 2 + HSCT + maintenance	SR: 3 HR: 1 + HSCT	SR: 2 + maintenance HR: none, HSCT	SR: 5 HR: 6 or 2 + HSCT	2 or 3, randomisation, + HSCT	SR: 4 +/-Mylotarg (randomisation) HR: HSCT	SR: 3 HR: HSCT
HSCT in CR1	28%	8%	15%	20%	12%	11%	15%	25%
Non-response	10%	9%	12	14%	3%	4%	7%	5%
Early death†	3%	2%	2%	2%	2%	4%	1%	1%
CR rate‡	87%	88%	86%	84%	95%	91%	92%	94%
Death in CR1‡	5%	3%	6%	5%	4%	6%	4%	9%
pEFS‡	55% (8 years)	55% (5 years)	50% (3 years)	49% (5 years)	62% (5 years)	54% (10 years)	57% (3 years)	63% (3 years)
pOS‡	68% (8 years)	74% (5 years)	67% (3 years)	62% (5 years)	76% (5 years)	63% (10 years)	69% (3 years)	71% (3 years)

AIEOP, Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica; BFM, Berlin-Frankfurt-Münster; COG, Childrens Oncology Group; CR, complete remission; CR1, first complete remission; HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; MRC, UK Medical Research Council; NOPHO, Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology; pEFS, probability of event-free survival at the time shown; pOS, probability of overall survival at the time shown.

*Several trials gave 3 induction courses in patients with refractory disease.

†In trials with randomizations the means of the treatment arms are presented.

De: Hasle H, Kaspers GJ. Strategies for reducing the treatment-related physical burden of childhood acute myeloid leukaemia - a review. Br J Haematol. 2017 Jan;176(2):168-178 (114).

La cuestión del trasplante en LMA pediátrica es un campo amplio y complicado que está fuera del alcance de este trabajo. Ensayos clínicos

aleatorizados en los que se trate a los pacientes de forma uniforme, ayudará a resolver cuestiones abiertas desde hace décadas: identificación de los subgrupos moleculares que más se beneficiarán del trasplante o justificación del uso de donantes alternativos (116).

6.8. Comentarios finales. Limitaciones y fortalezas del estudio.

La principal limitación de este estudio ha sido el pequeño tamaño de la muestra con 119 pacientes en un protocolo (SHOP LANL 2001) y 168 en el protocolo más reciente (SHOP LMA 2007). Si valoramos el número muestral en otros protocolos nacionales de los grupos de trabajo europeos vigentes durante un periodo de tiempo similar (alrededor de 10 años) en número de pacientes supera los 500. Es el caso de AML-BFM 2004 con 521 pacientes reclutados entre los años 2004 y 2010 o el MRC AML12 con 564 pacientes registrados entre los años 1995 y 2002 (2,76). La baja frecuencia de la LMA en los niños y la heterogeneidad histórica en el tratamiento de la LMA pediátrica en España ya comentada anteriormente explican el bajo reclutamiento de este protocolo y ensalzan la necesidad del trabajo en red para alcanzar un número muestral suficiente que aporte potencia estadística. Esto hace que los resultados deban ser interpretados de forma cautelosa dada la mayor posibilidad de error tipo II y que este estudio no sea del todo representativo de la situación de la LMA pediátrica en España. Sin embargo, dada la baja frecuencia de la LMA en pediatría los datos que aportamos no dejan de resultar de interés.

Otra limitación ha sido que durante el período de estudio hubo un número creciente de publicaciones sobre la no superioridad del TPH autólogo frente a la consolidación con quimioterapia. Esta actitud fue adoptada por centros participantes en el protocolo SHOP 2007 y algunos pacientes salieron del protocolo por este motivo, lo que ocasiona una pérdida de pacientes que puede haber tenido impacto en los resultados.

Por otro lado, no disponemos prácticamente de datos sobre las secuelas a largo plazo a consecuencia del tratamiento con el protocolo SHOP 2007. Se registró la toxicidad aguda y las infecciones. Estudiar las secuelas a largo plazo en el grupo de pacientes supervivientes sería interesante como objeto de un futuro estudio.

Este trabajo se centra en la supervivencia y toxicidad de los pacientes tratados según el SHOP 2007. Hay temas como el papel del TPH en la LMA pediátrica que no han sido analizados en profundidad. Por tanto, nuestros resultados no aportan información añadida sobre el papel del TPH en la LMA pediátrica. Los protocolos actuales han abandonado la utilización del TPH autólogo e indican el alogénico únicamente para pacientes de alto riesgo y recidivas (115,119). Hay otros aspectos que podrían resultar de gran interés como las características de las leucemias refractarias o en recaída que no han sido analizados ante la escasez de datos disponibles.

Por último, pese a que uno de los objetivos secundarios del protocolo era iniciar el estudio de la EMR y recoger los datos para su posterior valoración, no disponíamos prácticamente de datos registrados. Esto puede deberse a

la dificultad que existía para determinar la EMR por citometría de flujo a nivel de laboratorio en el año 2007. Aun actualmente la determinación de EMR en LMA es una tarea ardua y debe realizarse de forma centralizada en laboratorios altamente especializados lo que requiere un circuito complejo de manejo de las muestras. Además, al no tener implicación terapéutica en muchos casos no se realizó.

Pese a todas estas limitaciones, los resultados de este trabajo justifican el cambio de protocolo realizado en 2017 con la adhesión al NOPHO-DBH AML 2012 y la necesidad de unificación de todos los centros españoles en el tratamiento de la LMA pediátrica para alcanzar resultados más satisfactorios publicados por otros grupos colaborativos (87).

Como principal fortaleza encontramos la capacidad de trabajo en red de los oncólogos pediátricos, su rigurosidad en el registro de datos y su colaboración estrecha para completar los datos de los pacientes.

La baja frecuencia de la LMA en niños con respecto a los adultos hace que los avances en su tratamiento siempre vayan por detrás de los del adulto. La supervivencia ha mejorado, pero sigue siendo baja si la comparamos con otros diagnósticos en oncohematología pediátrica. La gran heterogeneidad de la LMA a nivel biológico dificulta el desarrollo de terapias dirigidas más allá de la quimioterapia convencional. Sin embargo, en los últimos años, un gran esfuerzo internacional para mejorar el conocimiento de las vías moleculares implicadas en la leucemogénesis, ha posibilitado el aumento de estudios para el desarrollo de nuevos fármacos diana. Empezamos este

trabajo con una mirada al pasado y lo concluiremos con una mirada al presente y al futuro. En el presente, debemos seguir diseñando ensayos clínicos para optimizar el uso de las drogas conocidas. Entre las líneas de investigación que se postulan para el diseño de protocolo 2021 del grupo NOPHO para LMA se encuentran:

- Aleatorización para el uso de etopósido o no en la inducción: Un estudio aleatorizado en LMA del adulto no encontró beneficio en el uso de etopósido y algunos grupos han comenzado a omitirlo (98).
- Aleatorización para el uso o no de intratecal en los pacientes sin afectación del SNC: incómoda de administrar y con una toxicidad no desdeñable, no demostrada la evidencia de su beneficio y con frecuencia no administrada en la LMA del adulto (120).
- Aleatorización para establecer la posología de Ara- C a altas dosis (1,5 vs 3 gr/m²): Estudios aleatorizados en LMA del adulto mostraron resultados similares en ambos grupos. Valorar los costes y la toxicidad (98).
- Aleatorización para el uso de dos o tres ciclos de consolidación según subgrupos de riesgo: Un estudio del MRC encuentra resultados similares con el uso de dos ciclos. Sin embargo, un trabajo del COG describe mejores resultados con el uso de tres ciclos. Valorar cuestiones de coste, toxicidad y mortalidad (79,121).
- Aleatorización para establecer el mejor régimen de acondicionamiento.
- Aleatorización para establecer la mejor profilaxis de EICR.

- Introducción de nuevas drogas en primera línea: gentuzumab ozogamicina según la expresión de CD 33(51), inhibidor de FLT-3 (quizartinib) o inhibidor de bcl-2 (venetoclax) (122,123).
- Mejora del tratamiento de soporte: desarrollo de guías basadas en la evidencia. Actualmente se está llevando a cabo en Holanda el ensayo aleatorizado sobre el uso de teicoplanina en profilaxis (Pro-teico) (124).
- Mejora de la clasificación por grupos de riesgo basados en la citogenética y la monitorización de la EMR. Determinación de la EMR por citometría de flujo con un panel de anticuerpos actualizados y ampliado, utilizando dos aproximaciones: diferente de lo normal y LAIP (leukemia associated immunophenotype) para detección de marcadores de la célula progenitora leucémica (24,125,126). La clasificación por grupos de riesgo en LMA debe ser dinámica y en constante evolución respondiendo así a las novedades en el descubrimiento de las características moleculares de esta enfermedad y a las nuevas técnicas para la detección de EMR (23,127).
- Indicación de TPH alogénico en primera remisión completa exclusivamente para los pacientes de alto riesgo (con una SG <50% y SLE < 30%). La definición de grupos de riesgo es una labor compleja y sujeta a cambios constantes como describimos en el punto anterior. La indicación de trasplante alogénico se ha reducido a los pacientes de alto riesgo debido a los mejores resultados de los grupos de riesgo bajo e intermedio con quimioterapia intensiva. Sin

embargo, no hay evidencia basada en ensayos aleatorizados controlados que comparen el TPH alogénico con la quimioterapia a altas dosis (23).

En cuanto a los ensayos clínicos precoces que son la primera piedra del futuro, actualmente en España contamos con dos opciones en curso para LMA pediátrica (128):

- Quizartinib para LMA *FLT-3* positiva en primera recaída/refractaria: Inhibidor de *FLT-3* en combinación con quimioterapia seguido de TPH alogénico y mantenimiento con quizartinib.
- Gilteritinib para LMA *FLT-3* positiva en recaída o refractaria: Inhibidor de *FLT-3* en combinación con quimioterapia.

A nivel internacional los ensayos más relevantes en curso para LMA pediátrica son:

- AIEOP/BFM (2021): Ensayo fase III aleatorizado para pacientes con LMA de nuevo diagnóstico comparando el tratamiento estándar con el uso de CPX- 351 en la inducción. Aleatorización entre busulfán, ciclofosfamida y melfalán versus treosulfán, fludarabina y tiotepa en el acondicionamiento. Uso compasivo de sorafenib en casos con mutación de *FLT-3* (129) .
- COG-AAML 1831 (2021): Ensayo fase III aleatorizado para pacientes con LMA de nuevo diagnóstico comparando el tratamiento estándar con GO con CPX-351 en combinación con GO, y adición de inhibidor

- de *FLT-3* (gilteritinib) para los pacientes con *FLT-3* mutado (130,131).
- Japan Children's Cancer Group (JCCG): Ensayo aleatorizado fase III que compara el tratamiento estándar con el uso de GO (dosis única de 3 mg/m² al final de cada ciclo de consolidación) (132).
 - Myechild (2016): Ensayo fase III aleatorizado para pacientes pediátricos con LMA de nuevo diagnóstico que incorpora una rama para el estudio del número óptimo de dosis de GO en la inducción (una versus tres) (133). La Universidad de Birmingham actúa como promotor del ensayo.
 - Saint Jude (2019): Ensayo fase II aleatorizado para el estudio de cómo azacitidina o decitabina en la inducción intervienen en la impronta epigenética en los pacientes con LMA de nuevo diagnóstico (134).

Para terminar, quisiera dedicar unas palabras a los oncólogos pediatras autores del protocolo SHOP LMA 2007, miembros comprometidos de la SEHOP e imprescindibles para el desarrollo de la oncología pediátrica en España. Pensar en su labor renovadora y tenaz frente a los obstáculos me ha insuflado fuerzas e ilusión para llevar a cabo este trabajo: así es como el pasado nos impulsa hacia el futuro.

7. CONCLUSIONES.

1. La heterogeneidad en el tratamiento de la LMA pediátrica a nivel nacional condicionó un tamaño muestral pequeño en comparación con el total de LMA diagnosticadas en la edad pediátrica en el período de estudio.
2. Hemos observado una mejoría en la supervivencia global pero no en la supervivencia libre de evento de los pacientes tratados con el protocolo SHOP LMA 2007 frente a los que se trataron con el protocolo anterior.
3. Nuestros resultados han ido en la línea de otros grupos de trabajo internacionales, aunque el número muestral no sea comparable.
4. No se identificaron factores pronósticos asociados a una mayor supervivencia, aunque el protocolo 2007 y la variable trasplante mostraron un efecto protector con un RR <1 aunque con $p > 0,05$.
5. En cuanto a la toxicidad se demostró una reducción en la toxicidad a nivel digestivo y en el número de infecciones con el uso del protocolo 2007. No se pudo realizar la comparación de la toxicidad cardíaca entre ambos grupos, aunque sí que se detectó un empeoramiento significativo de la FEVI en el curso del tratamiento con el protocolo 2007.

6. La supresión del trasplante autólogo en los pacientes de bajo riesgo no se tradujo en un empeoramiento de la supervivencia en línea con lo publicado por otros grupos de trabajo.
7. El número de exitus no atribuidos a progresión de la enfermedad sigue siendo elevado (18,5% en 2001 vs 13,5% en 2007). La optimización del tratamiento de soporte junto con la individualización del tratamiento adaptado al riesgo será esencial para mejorar la supervivencia.
8. El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos en la LMA pediátrica en RC1 sigue siendo un tema controvertido y cada vez más restringido a pacientes con una enfermedad de características desfavorables. En el protocolo de estudio no se observaron diferencias en la supervivencia entre los pacientes trasplantados y no trasplantados.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 30 de septiembre de 1999;341(14):1051-62.
2. de Rooij JDE, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. *J Clin Med.* 9 de enero de 2015;4(1):127-49.
3. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 20 de septiembre de 2015;33(27):2949-62.
4. Seif AE. Pediatric leukemia predisposition syndromes: clues to understanding leukemogenesis. *Cancer Genet.* mayo de 2011;204(5):227-44.
5. Owen C, Barnett M, Fitzgibbon J. Familial myelodysplasia and acute myeloid leukaemia--a review. *Br J Haematol.* enero de 2008;140(2):123-32.
6. Hollink IHIM, van den Heuvel-Eibrink MM, Arentsen-Peters STCJM, Zimmermann M, Peeters JK, Valk PJM, et al. Characterization of CEBPA mutations and promoter hypermethylation in pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica.* marzo de 2011;96(3):384-92.

7. Creutzig U, Reinhardt D, Diekamp S, Dworzak M, Stary J, Zimmermann M. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia*. agosto de 2005;19(8):1355-60.
8. Ravindranath Y. Down syndrome and acute myeloid leukemia: the paradox of increased risk for leukemia and heightened sensitivity to chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 de septiembre de 2003;21(18):3385-7.
9. Cheung E, Perissinotti AJ, Bixby DL, Burke PW, Pettit KM, Benitez LL, et al. The leukemia strikes back: a review of pathogenesis and treatment of secondary AML. *Ann Hematol*. marzo de 2019;98(3):541-59.
10. Cotter FE, Johnson E. CRRromosome 7 and Haematological Malignancies. *Hematol Amst Neth*. 1997;2(5):359-72.
11. Hasle H, Alonzo TA, Auvrignon A, Behar C, Chang M, Creutzig U, et al. Monosomy 7 and deletion 7q in children and adolescents with acute myeloid leukemia: an international retrospective study. *Blood*. 1 de junio de 2007;109(11):4641-7.
12. Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, Grimwade DJ, Hann I, Webb DKH, et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J*

- Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 de junio de 2010;28(16):2674-81.
13. von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, Zimmermann M, Bradtke J, Betts DR, et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 de junio de 2010;28(16):2682-9.
 14. Balgobind BV, Hollink IHIM, Arentsen-Peters STCJM, Zimmermann M, Harbott J, Beverloo HB, et al. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia. Haematologica. octubre de 2011;96(10):1478-87.
 15. Marcucci G, Haferlach T, Döhner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de febrero de 2011;29(5):475-86.
 16. de Rooij JDE, Hollink IHIM, Arentsen-Peters STCJM, van Galen JF, Berna Beverloo H, Baruchel A, et al. NUP98/JARID1A is a novel recurrent abnormality in pediatric acute megakaryoblastic leukemia with a distinct HOX gene expression pattern. Leukemia. diciembre de 2013;27(12):2280-8.

17. Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, Gröger D, Park TS, Emerenciano M, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia*. noviembre de 2013;27(11):2165-76.
18. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, McLellan MD, Lamprecht T, Larson DE, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 16 de diciembre de 2010;363(25):2424-33.
19. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 18 de octubre de 2012;120(16):3187-205.
20. Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, Zimmermann M, Alonzo TA, Auvrignon A, et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood*. 17 de septiembre de 2009;114(12):2489-96.
21. Meyer C, Burmeister T, Gröger D, Tsaur G, Fechina L, Renneville A, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia*. febrero de 2018;32(2):273-84.
22. Weinberg OK, Sohani AR, Bhargava P, Nardi V. Diagnostic work-up of acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. marzo de 2017;92(3):317-21.

23. Kim H. Treatments for children and adolescents with AML. *Blood Res.* 30 de julio de 2020;55(Suppl):S5-13.
24. Voso MT, Ottone T, Lavorgna S, Venditti A, Maurillo L, Lo-Coco F, et al. MRD in AML: The Role of New Techniques. *Front Oncol.* 2019;9:655.
25. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick RR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* agosto de 1976;33(4):451-8.
26. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 30 de julio de 2009;114(5):937-51.
27. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 19 de mayo de 2016;127(20):2391-405.
28. Hong M, He G. 2016 Revision to the WHO Classification of Acute Myeloid Leukemia. *J Transl Intern Med.* 30 de junio de 2017;5(2):69-71.

29. Gibson BES, Wheatley K, Hann IM, Stevens RF, Webb D, Hills RK, et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia*. diciembre de 2005;19(12):2130-8.
30. Pession A, Rondelli R, Basso G, Rizzari C, Testi AM, Fagioli F, et al. Treatment and long-term results in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP AML protocols. *Leukemia*. diciembre de 2005;19(12):2043-53.
31. Pession A, Masetti R, Rizzari C, Putti MC, Casale F, Fagioli F, et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood*. 11 de julio de 2013;122(2):170-8.
32. Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, Tabuchi K, Kigasawa H, Tsuchida M, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de agosto de 2009;27(24):4007-13.
33. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, Ribeiro RC, Bowman WP, Taub J, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol*. junio de 2010;11(6):543-52.

34. Gibson BES, Webb DKH, Howman AJ, De Graaf SSN, Harrison CJ, Wheatley K, et al. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. *Br J Haematol.* noviembre de 2011;155(3):366-76.
35. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin J-P, Dworzak MN, Fleischhack G, Graf N, et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood.* 4 de julio de 2013;122(1):37-43.
36. Bastos-Oreiro M, Perez-Corral A, Martínez-Laperche C, Bento L, Pascual C, Kwon M, et al. Prognostic impact of minimal residual disease analysis by flow cytometry in patients with acute myeloid leukemia before and after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* septiembre de 2014;93(3):239-46.
37. Hasle H. A critical review of which children with acute myeloid leukaemia need stem cell procedures. *Br J Haematol.* julio de 2014;166(1):23-33.
38. Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, Gibson BES, Tamminga RYJ, Aleinikova O, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de febrero de 2013;31(5):599-607.

39. Moritake H, Tanaka S, Miyamura T, Nakayama H, Shiba N, Shimada A, et al. The outcomes of relapsed acute myeloid leukemia in children: Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05R study. *Pediatr Blood Cancer*. enero de 2021;68(1):e28736.
40. Hoffman AE, Schoonmade LJ, Kaspers GJ. Pediatric relapsed acute myeloid leukemia: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 8 de noviembre de 2020;1-8.
41. Fernández-Delgado R. [Paediatric oncology: Past, present and future]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. agosto de 2016;85(2):59-60.
42. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, et al. Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group--report of tRRee consecutive trials. *Leukemia*. diciembre de 2005;19(12):2090-100.
43. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*. diciembre de 2005;19(12):2030-42.
44. Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, Becton D, Dahl G, Civin C, et al. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials

- conducted between 1981 and 2000. *Leukemia*. diciembre de 2005;19(12):2101-16.
45. Armendariz H, Barbieri MAF, Freigeiro D, Lastiri F, Felice MS, Dibar E. Treatment strategy and long-term results in pediatric patients treated in two consecutive AML-GATLA trials. *Leukemia*. diciembre de 2005;19(12):2139-42.
46. Kardos G, Zwaan CM, Kaspers GJL, de-Graaf SSN, de Bont ESJM, Postma A, et al. Treatment strategy and results in children treated on tRRee Dutch Childhood Oncology Group acute myeloid leukemia trials. *Leukemia*. diciembre de 2005;19(12):2063-71.
47. Dluzniewska A, Balwierz W, Armata J, Balcerska A, Chybicka A, Kowalczyk J, et al. Twenty years of Polish experience with tRRee consecutive protocols for treatment of childhood acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. diciembre de 2005;19(12):2117-24.
48. Ribeiro RC, Razzouk BI, Pounds S, Hijiya N, Pui C-H, Rubnitz JE. Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000. *Leukemia*. diciembre de 2005;19(12):2125-9.
49. Verdeguer A, CJ Fernández-Delgado R, Esquembre C. LMA2007_PROTOCOLO.pdf [Internet]. [citado 25 de junio de 2020]. Disponible en:

http://www.recerca.com/shop/entrar/prot_pdf/LMA2007_PROTOCOLO.pdf

50. Pardo Romaguera E, MLA Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, Fernández-Delgado R, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2018. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universidad de Valencia, 2019 (Edición preliminar).
51. Kell WJ, Burnett AK, Chopra R, Yin JAL, Clark RE, Rohatiner A, et al. A feasibility study of simultaneous administration of gemtuzumab ozogamicin with intensive chemotherapy in induction and consolidation in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 15 de diciembre de 2003;102(13):4277-83.
52. Pui CH, Dahl GV, Kalwinsky DK, Look AT, Mirro J, Dodge RK, et al. Central nervous system leukemia in children with acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood*. noviembre de 1985;66(5):1062-7.
53. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. julio de 1995;13(7):1800-16.
54. Alonzo TA, Wells RJ, Woods WG, Lange B, Gerbing RB, Buxton AB, et al. Postremission therapy for children with acute myeloid

- leukemia: the children's cancer group experience in the transplant era. *Leukemia*. junio de 2005;19(6):965-70.
55. Lazarus HM, Pérez WS, Klein JP, Kollman C, Bate-Boyle B, Bredeson CN, et al. Autotransplantation versus HLA-matched unrelated donor transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Br J Haematol*. marzo de 2006;132(6):755-69.
56. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med*. 26 de enero de 1995;332(4):217-23.
57. Abu-Duhier FM, Goodeve AC, Wilson GA, Gari MA, Peake IR, Rees DC, et al. FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukaemia define a high-risk group. *Br J Haematol*. octubre de 2000;111(1):190-5.
58. Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, Yokota S, Minami S, Miyawaki S, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1 de mayo de 1999;93(9):3074-80.

59. Fenski R, Flesch K, Serve S, Mizuki M, Oelmann E, Kratz-Albers K, et al. Constitutive activation of FLT3 in acute myeloid leukaemia and its consequences for growth of 32D cells. *Br J Haematol.* febrero de 2000;108(2):322-30.
60. Meshinchi S, Woods WG, Stirewalt DL, Sweetser DA, Buckley JD, Tjoa TK, et al. Prevalence and prognostic significance of Flt3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood.* 1 de enero de 2001;97(1):89-94.
61. Thiede C, Steudel C, MoRR B, Schaich M, Schäkel U, Platzbecker U, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood.* 15 de junio de 2002;99(12):4326-35.
62. Meshinchi S, Alonzo TA, Stirewalt DL, Zwaan M, Zimmerman M, Reinhardt D, et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood.* 1 de diciembre de 2006;108(12):3654-61.
63. Rodrigues PC, Oliveira SN, Viana MB, Matsuda EI, Nowill AE, Brandalise SR, et al. Prognostic significance of WT1 gene expression in pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* agosto de 2007;49(2):133-8.
64. Lapillonne H, Renneville A, Auvrignon A, Flamant C, Blaise A, Perot C, et al. High WT1 expression after induction therapy predicts high risk

- of relapse and death in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de abril de 2006;24(10):1507-15.
65. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Henze G, Graf N, Löffler H, et al. Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol*. marzo de 1999;104(3):630-9.
 66. MRD-AML-BFM Study Group, Langebrake C, Creutzig U, Dworzak M, RRusak O, Mejstrikova E, et al. Residual disease monitoring in childhood acute myeloid leukemia by multiparameter flow cytometry: the MRD-AML-BFM Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de agosto de 2006;24(22):3686-92.
 67. Goulden N, Virgo P, Grimwade D. Minimal residual disease directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: the time is now. *Br J Haematol*. agosto de 2006;134(3):273-82.
 68. Sievers EL, Lange BJ, Alonzo TA, Gerbing RB, Bernstein ID, Smith FO, 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*. 1 de mayo de 2003;101(9):3398-406.
 69. Dusenbery KE, Howells WB, Arthur DC, Alonzo T, Lee JW, Kobrinsky N, et al. Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol*. octubre de 2003;25(10):760-8.

70. Rubnitz JE. Current Management of Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Paediatr Drugs*. febrero de 2017;19(1):1-10.
71. 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*. abril de 1998;101(1):130-40.
72. Locatelli F, Masetti R, Rondelli R, Zecca M, Fagioli F, Rovelli A, et al. Outcome of children with high-risk acute myeloid leukemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation in the aieop AML-2002/01 study. *Bone Marrow Transplant*. febrero de 2015;50(2):181-8.
73. Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood*. 1 de enero de 2001;97(1):56-62.
74. Korol EE, Wang S, Johnston K, Ravandi-Kashani F, Levis M, van Nooten F. Health-Related Quality of Life of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review. *Oncol Ther*. 2017;5(1):1-16.

75. Robison LL, Bhatia S. Late-effects among survivors of leukaemia and lymphoma during childhood and adolescence. *Br J Haematol.* agosto de 2003;122(3):345-59.
76. Kaspers GJL. Pediatric acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* marzo de 2012;12(3):405-13.
77. Rasche M, Zimmermann M, Borschel L, Bourquin J-P, Dworzak M, Klingebiel T, et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia.* octubre de 2018;32(10):2167-77.
78. Klein K, de Haas V, Kaspers GJL. Clinical challenges in de novo pediatric acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* marzo de 2018;18(3):277-93.
79. Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, Goldstone AH, Prentice AG, McMullin M-F, et al. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de febrero de 2010;28(4):586-95.
80. Sun C-L, Francisco L, Kawashima T, Leisenring W, Robison LL, Baker KS, et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone

- Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 28 de octubre de 2010;116(17):3129-39; quiz 3377.
81. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *Lancet Lond Engl*. 18 de agosto de 2018;392(10147):593-606.
 82. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, Ribeiro RC, Bowman WP, Taub J, et al. Minimal Residual Disease-Directed Therapy for Childhood Acute Myeloid Leukemia: Results of the AML02 Multicenter Trial. *Lancet Oncol*. junio de 2010;11(6):543-52.
 83. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné M-C, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 22 de marzo de 2018;131(12):1275-91.
 84. Loken MR, Alonzo TA, Pardo L, Gerbing RB, Raimondi SC, Hirsch BA, et al. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group. *Blood*. 23 de agosto de 2012;120(8):1581-8.
 85. Ampatzidou M, Kelaidi C, Dworzak MN, PolycRRonopoulou S. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia. *Memo - Mag Eur Med Oncol*. 1 de marzo de 2018;11(1):47-53.

86. Wennström L, Edslev PW, Abrahamsson J, Nørgaard JM, Fløisand Y, Forestier E, et al. Acute Myeloid Leukemia in Adolescents and Young Adults Treated in Pediatric and Adult Departments in the Nordic Countries. *Pediatr Blood Cancer*. enero de 2016;63(1):83-92.
87. Go RS, Bartley AC, Al-Kali A, Shah ND, Habermann EB. Effect of the type of treatment facility on the outcome of acute myeloid leukemia in adolescents and young adults. *Leukemia*. mayo de 2016;30(5):1177-80.
88. NOPHO AML 2012 Protocol 2.1. 2012;90.
89. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Rasche M, von Neuhoff C, Alpermann T, et al. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. *Cancer*. 15 de diciembre de 2016;122(24):3821-30.
90. Hossain MJ, Xie L, Caywood EH. Prognostic factors of childhood and adolescent acute myeloid leukemia (AML) survival: evidence from four decades of US population data. *Cancer Epidemiol*. octubre de 2015;39(5):720-6.
91. Cheng C-L, Li C-C, Hou H-A, Fang W-Q, Chang C-H, Lin C-T, et al. Risk factors and clinical outcomes of acute myeloid leukaemia with central nervous system involvement in adults. *BMC Cancer* [Internet]. 2 de mayo de 2015 [citado 7 de mayo de 2021];15.

Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419415/>

92. Cooper T, Franklin J, Gerbing R, Alonzo T, Hurwitz C, Raimondi S, et al. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2012;
93. Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Hurwitz CA, Wells RJ, et al. Safety and Efficacy of Gemtuzumab Ozogamicin in Combination With Chemotherapy for Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Report From The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 10 de mayo de 2008;26(14):2390-5.
94. Abbott BL, Rubnitz JE, Tong X, Srivastava DK, Pui C-H, Ribeiro RC, et al. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia*. noviembre de 2003;17(11):2090-6.
95. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. 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*. septiembre de 2010;55(3):414-20.
96. Cada M, Segbefia CI, Klaassen R, Fernandez CV, Yanofsky RA, Wu J, et al. The impact of category, cytopathology and cytogenetics on

- development and progression of clonal and malignant myeloid transformation in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica*. mayo de 2015;100(5):633-42.
97. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for Cardiomyopathy Surveillance for Survivors of Childhood Cancer: A Report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. marzo de 2015;16(3):e123-36.
98. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de septiembre de 2013;31(27):3360-8.
99. Tomizawa D, Tabuchi K, Kinoshita A, Hanada R, Kigasawa H, Tsukimoto I, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine are effective for childhood acute myeloid leukemia: long-term outcome of the children with AML treated on two consecutive trials of Tokyo Children's Cancer Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. agosto de 2007;49(2):127-32.
100. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN

- recommendations from an international expert panel. *Blood*. 26 de enero de 2017;129(4):424-47.
101. Zwaan CM, Sposto R. Cure trends in acute lymphoblastic leukemia: is it time for a revised concept of cure? *Haematologica*. mayo de 2013;98(5):655-6.
 102. Wells RJ, Arthur DC, Srivastava A, Heerema NA, Le Beau M, Alonzo TA, et al. Prognostic variables in newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: Children's Cancer Group Study 213. *Leukemia*. abril de 2002;16(4):601-7.
 103. LeRRnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia*. enero de 2004;18(1):72-7.
 104. Burnett A, Wheatley K, Goldstone A, Stevens R, Hann I, Hills R. Long-term results of the MRC AML10 trial. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. 1 de julio de 2006;4:445-51.
 105. Grunberg SM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: prevention, detection, and treatment--how are we doing? *J Support Oncol*. febrero de 2004;2(1 Suppl 1):1-10, inside back cover; quiz 11.
 106. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: A focused update - Patel -

- 2017 - Pediatric Blood & Cancer - Wiley Online Library [Internet]. [citado 8 de abril de 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.26542>
107. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*. 15 de mayo de 2004;100(10):2261-8.
 108. Pérez C, Agustí MA, Tornos P. Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas. *Med Clínica*. septiembre de 2009;133(8):311-3.
 109. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de abril de 2005;23(12):2629-36.
 110. Creutzig U, Diekamp S, Zimmermann M, Reinhardt D. Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. *Pediatr Blood Cancer*. 15 de junio de 2007;48(7):651-62.
 111. Buzdar AU, Marcus C, Smith TL, Blumenschein GR. Early and delayed clinical cardiotoxicity of doxorubicin. *Cancer*. 15 de junio de 1985;55(12):2761-5.
 112. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lechner T. Early deaths and treatment-related mortality in

- children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de noviembre de 2004;22(21):4384-93.
113. Bleakley M, Lau L, Shaw PJ, Kaufman A. Bone marrow transplantation for paediatric AML in first remission: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. mayo de 2002;29(10):843-52.
114. Hasle H, Kaspers GJL. Strategies for reducing the treatment-related physical burden of childhood acute myeloid leukaemia – a review. *Br J Haematol*. 2017;176(2):168-78.
115. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJL. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*. 30 de septiembre de 2010;116(13):2205-14.
116. Chen AR, Alonzo TA, Woods WG, Arceci RJ. Current controversies: which patients with acute myeloid leukaemia should receive a bone marrow transplantation? – An American view. *Br J Haematol*. 2002;118(2):378-84.
117. Baker KS, Bhatia S, Bunin N, Nieder M, Dvorak CC, Sung L, et al. NCI, NHLBI first international consensus conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: state of the science,

- future directions. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. octubre de 2011;17(10):1424-7.
118. Lange BJ, Smith FO, Feusner J, Barnard DR, Dinndorf P, Feig S, et al. Outcomes in CCG-2961, a Children's Oncology Group Phase 3 Trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 1 de febrero de 2008;111(3):1044-53.
119. Ravindranath Y, Yeager AM, Chang MN, Steuber CP, Krischer J, Graham-Pole J, et al. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *Pediatric Oncology Group. N Engl J Med*. 30 de mayo de 1996;334(22):1428-34.
120. Pollyea DA, Bixby D, Perl A, Bhatt VR, Altman JK, Appelbaum FR, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 6 de enero de 2021;19(1):16-27.
121. Getz KD, Alonzo TA, Sung L, Meshinchi S, Gerbing RB, Raimondi S, et al. Four versus five chemotherapy courses in patients with low risk acute myeloid leukemia: A Children's Oncology Group report. *J Clin Oncol*. 20 de mayo de 2017;35(15_suppl):10515-10515.
122. Carter JL, Hege K, Yang J, Kalpage HA, Su Y, Edwards H, et al. Targeting multiple signaling pathways: the new approach to acute

- myeloid leukemia therapy. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 18 de diciembre de 2020 [citado 29 de enero de 2021];5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7746731/>
123. Lonetti A, Pession A, Masetti R. Targeted Therapies for Pediatric AML: Gaps and Perspective. Front Pediatr [Internet]. 15 de noviembre de 2019 [citado 29 de enero de 2021];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6873958/>
124. Clinical Trials Register [Internet]. [citado 23 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000508-13/NL>
125. Tomlinson B, Lazarus HM. Enhancing acute myeloid leukemia therapy - monitoring response using residual disease testing as a guide to therapeutic decision-making. Expert Rev Hematol. junio de 2017;10(6):563-74.
126. Zeijlemaker W, Kelder A, Cloos J, Schuurhuis GJ. Immunophenotypic Detection of Measurable Residual (Stem Cell) Disease Using LAIP Approach in Acute Myeloid Leukemia. Curr Protoc Cytom. diciembre de 2019;91(1):e66.
127. Ossenkoppele G, Schuurhuis GJ. MRD in AML: does it already guide therapy decision-making? Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2 de diciembre de 2016;2016(1):356-65.

128. Boletín de ensayos clínicos - btguerola@gmail.com - Gmail [Internet]. [citado 31 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://mail.google.com/mail/u/0/#search/boletin+ensayos/FMfcgxwLswKbWQGtpkscCFCRJvknLCXw>
129. Ongoing Trials [Internet]. International BFM Study Group. 2016 [citado 1 de abril de 2021]. Disponible en: <https://bfminternational.wordpress.com/clinical-trials/ongoing-trials/>
130. A Study to Compare Standard Chemotherapy to Therapy with CPX-351 and / or Gilteritinib for Patients with Newly Diagnosed AML with or without FLT3 Mutations [Internet]. 2016 [citado 1 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search/v?id=NCI-2020-00546>
131. Midostaurin, enasidenib, CPX-351, gemtuzumab ozogamicin, and venetoclax bring new hope to AML | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 31 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0006497120326562?token=CBAD18A203BD252B94055737C471E3840F249DB630461BD5D0CD9300F5646EA395446CC69F5EB68471C01E1C6078D00D&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210331142937>
132. JCCG | JCCG [Internet]. [citado 1 de abril de 2021]. Disponible en: <http://jccg.jp/>

133. University of Birmingham. International Randomised Phase III Clinical Trial in Children With Acute Myeloid Leukaemia - Incorporating an Embedded Dose Finding Study for Gemtuzumab Ozogamicin in Combination With Induction Chemotherapy [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 nov [citado 29 de marzo de 2021]. Report No.: NCT02724163. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02724163>

134. Azacitidine or Decitabine in Epigenetic Priming in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia [Internet]. 2016 [citado 1 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search/v?id=NCI-2017-00928>

9. ANEXOS.

ANEXO I. LISTADO DE HOSPITALES CON PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

Hospitales con pacientes incluidos en la base de datos del protocolo SHOP LANL 2001.

- Hospital Universitario Cruces (Bilbao): 6 pacientes.
- Hospital Universitario La Paz (Madrid): 12 pacientes.
- Hospital Montepíncipe (Madrid): 1 paciente.
- Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid): 1 paciente.
- Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia): 22 pacientes.
- Hospital Clínico Universitario de Valencia: 5 pacientes.
- Hospital general Universitario de Alicante: 7 pacientes.
- Hospital Clínico Universitario de Salamanca: 1 paciente.
- Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba): 3 pacientes.
- Hospital universitario Virgen del Rocío (Sevilla): 8 pacientes.
- Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla): 1 paciente.
- Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería): 3 pacientes.
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada): 3 pacientes.
- Hospital Infantil Complejo Universitario de Jaén: 2 pacientes.
- Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona): 27 pacientes.
- Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona): 11 pacientes.
- Hospital Consorci Corporació Sanitària de Parc Taulí (Barcelona): 5 pacientes.
- Hospital Universitario Virgen del Camino (Pamplona): 3 pacientes.

- Hospital Clínico Universitario de Valladolid: 1 paciente.
- Hospital Son Dureta (Mallorca): 1 paciente.
- Hospital Virgen de la Salud (Toledo): 1 paciente.
- Hospital Universitario de Canarias: 4 pacientes.
- Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza): 1 paciente.
- Hospital Materno- Infantil de Badajoz: 1 paciente.
- Hospital Xeral (Vigo): 1 paciente.

Hospitales con pacientes incluidos en la base de datos del protocolo SHOP LMA 2007.

- Hospital Universitario Cruces (Bilbao): 10 pacientes.
- Hospital Universitario Donostia: 6 pacientes.
- Hospital Universitario La Paz (Madrid): 14 pacientes.
- Hospital Montepríncipe (Madrid): 2 pacientes.
- Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid): 9 pacientes.
- Hospital Universitario 12 de octubre (Madrid): 8 pacientes.
- Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia): 19 pacientes.
- Hospital Clínico Universitario de Valencia: 13 pacientes.
- Hospital general Universitario de Alicante: 16 pacientes.
- Hospital General Universitario de Albacete: 1 paciente.
- Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia): 4 pacientes.
- Hospital Clínico Universitario de Salamanca: 4 pacientes.
- Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba): 2 pacientes.
- Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla): 2 pacientes.
- Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería): 8 pacientes.

- Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada): 2 pacientes.
- Hospital Infantil Complejo Universitario de Jaén: 6 pacientes.
- Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona): 10 pacientes.
- Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona): 8 pacientes.
- Hospital Consorci Corporació Sanitària de Parc Taulí (Barcelona): 2 pacientes.
- Hospital Universitario Virgen del Camino (Pamplona): 1 paciente.
- Hospital Son Espases (Mallorca): 2 pacientes.
- Hospital Virgen de la Salud (Toledo): 3 pacientes.
- Hospital Universitario de Canarias: 4 pacientes.
- Hospital Materno- Infantil de Badajoz: 3 pacientes.
- Hospital Xeral de Galicia (Vigo): 7 pacientes.
- Complejo Hospitalario Universitario a Coruña (antes Juan Canalejo): 1 paciente.

ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PROTOCOLO SHOP LMA 2007.

APÉNDICE 9

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA

El paciente _____
del cual es usted padre, madre o representante legal, ha sido
diagnosticado de leucemia mieloide aguda en nuestra unidad de

Se trata de una enfermedad maligna cuyo tratamiento y pronóstico está influenciado por múltiples factores: edad, tipo de leucemia, extensión de la enfermedad, respuesta inicial al tratamiento, situación clínica del paciente, etc... Todos estos puntos le serán explicados por el/los médicos responsables de su tratamiento.

Los pediatras onco-hematólogos de este centro, en colaboración con otros centros oncológicos de nuestro país y extranjeros, trabajan conjuntamente para diseñar el mejor tratamiento para esta enfermedad. El tratamiento se basa fundamentalmente en la Quimioterapia y en la mayoría de casos se completa con un trasplante de progenitores hematopoyéticos. La utilidad de cada uno de estos tratamientos y su indicación en este proceso específico, le será explicada por los profesionales responsables en cada momento.

BENEFICIOS POTENCIALES DEL TRATAMIENTO

El empleo de las distintas modalidades terapéuticas: combinación de agentes quimioterápicos, trasplante de progenitores hematopoyéticos y excepcionalmente radioterapia, se aplican para intentar conseguir la curación de la enfermedad. No podemos recomendar ningún tratamiento alternativo al propuesto.

RIESGOS DEL PROCEDIMIENTO Y DEL TRATAMIENTO

El tratamiento específico lleva asociado una serie de procedimientos y riesgos:

1.- Derivados del estudio para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad:

1.1. Extracciones de sangre para el diagnóstico, valoración de la respuesta al tratamiento y seguimiento de los posibles efectos secundarios derivados del uso de los medicamentos a utilizar.

1.2. Estudios de médula ósea mediante aspirado y/o biopsia en la cresta ilíaca o esternón que pueden conllevar dolor en la zona de la punción y en

circunstancias excepcionales infección secundaria o formación de hematoma.

1.3. Pruebas radiológicas cuyos riesgos potenciales les serán explicados por los profesionales responsables de su realización.

1.4. Punciones lumbares para administrar medicación y tratar o prevenir la enfermedad en el sistema nervioso central o para comprobar la evolución de la misma. Los riesgos potenciales de este procedimiento son dolor local, infección secundaria, hematomas, vómitos, cefaleas fiebre y síntomas neurológicos derivados de la medicación administrada o de la irritación que puede producir la propia punción.

1.5. Cirugía con fines diagnósticos y/o terapéuticos cuyos riesgos potenciales les serán explicados por los profesionales responsables de su realización.

2. Derivados del tratamiento quimioterápico.

2.1. Colocación de catéter venoso central con o sin reservorio subcutáneo: Imprescindible para la administración de determinados fármacos y para facilitar el acceso venoso para sueroterapia, quimioterapia y otras medicaciones, transfusiones y extracciones, mejorando la calidad de vida del paciente.

2.2. Se llama quimioterapia a la administración de diversos medicamentos que tratan de destruir las células cancerosas. Suelen usarse en combinación para aumentar su efectividad, constituyendo la poliquimioterapia. Todos ellos tienen probada eficacia frente a la enfermedad que su hijo/a padece, formando parte de un protocolo de tratamiento llevado a cabo por múltiples centros de onco-hematología infantil españoles y extranjeros. La finalidad de la quimioterapia es destruir las células leucémicas tratando de evitar su proliferación. Estas células por su alto nivel de multiplicación, son más susceptibles a la quimioterapia que las células sanas. Aunque estos medicamentos van dirigidos a dañar las células leucémicas, también dañan a células "normales" de nuestro organismo, especialmente las que comparten con las leucémicas algunas características, como es el rápido crecimiento (células de la sangre, células del aparato digestivo, folículos

pilosos...), constituyendo lo que se llaman "efectos secundarios de la quimioterapia". Estos efectos indeseados pueden aparecer a pesar de usar los medicamentos a las dosis correctas en función del peso, la edad y las circunstancias especiales del paciente. Estos efectos secundarios pueden ser divididos en:

2.2.1. Inmediatos: Los que se presentan muy próximos a la administración del fármaco. Son principalmente vómitos, pérdida del apetito, cambio de humor, molestias abdominales, dolores musculares, reacciones alérgicas, fiebre, flebitis y dolor en la zona de administración, etc... Todos ellos son habitualmente de poca intensidad, bien tolerados y existen medidas de apoyo y medicamentos para hacerlos llevaderos. Un efecto indeseado es el que se deriva de la posible extravasación local de un medicamento y el consiguiente riesgo de quemadura de la piel y tejidos circundantes a la zona de extravasación. Este riesgo se reduce con el uso de catéteres centrales. En el caso de su hijo/a el médico le explicará la conveniencia o no de colocar un catéter y de que tipo, variando esto en función de los quimioterápicos a usar, edad del paciente, duración total del tratamiento, etc...

2.2.2. Mediatos: Los que aparecen en los días posteriores al tratamiento. Los más frecuentes son la caída del cabello, que habitualmente se recupera al finalizar el tratamiento, y la toxicidad sobre la médula ósea. Esta toxicidad es transitoria y se recupera pasados unos días. Durante estos días se produce un descenso de las cifras de hemoglobina que puede hacer necesario el uso de transfusiones de glóbulos rojos. Igualmente descienden las plaquetas que son las células sanguíneas que participan en la coagulación de la sangre. Su descenso puede dar origen a hemorragias y hacer preciso el uso de transfusiones de plaquetas para evitar riesgos. Las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, que suelen ser imprescindibles, pueden ocasionar reacciones alérgicas, a veces severas, e infecciones (como hepatitis), aunque todas las medidas contempladas por la ley para control y manejo de estos productos, son observadas en este hospital. Finalmente también disminuyen los glóbulos blancos que son los responsables de defender al organismo frente a las infecciones. Contra ésto se utiliza una medicación que acelera la recuperación de los leucocitos y

otras medidas de apoyo que pueden incluir antibióticos. A pesar de ello, estas infecciones en ocasiones pueden ser muy graves y comprometer la vida del paciente.

Estos efectos secundarios comentados son los que con más frecuencia se presentan, pero existen otros específicos para cada fármaco y que a veces son dependientes de la propia idiosincrasia (predisposición) del paciente, pudiendo producirse situaciones no deseadas a pesar de la correcta dosificación y adecuada administración del medicamento. Son conocidos y para evitar sus riesgos se ponen en marcha medidas de apoyo y prevención. A pesar de todo, algunos pueden ser graves y poner en riesgo vital al paciente o determinar algunas secuelas a largo plazo.

2.2.3. Tardíos: Se deben a la toxicidad específica sobre órganos especialmente sensibles a algunos fármacos (pulmón, aparato cardiovascular, sistema hormonal, sistema reproductor, etc...). Para evitarla se aplican medidas de prevención durante los tratamientos, se realizan controles clínicos y/o analíticos antes, durante y después de dichos tratamientos y finalmente se realiza un seguimiento a lo largo de años en la consulta externa de la unidad.

Las toxicidades sobre estos órganos, son las más frecuentes aunque existen otras muchas de mucha menor frecuencia y a veces imprevisibles, porque son dependientes de la idiosincrasia de cada individuo.

Otro efecto tardío puede ser el desarrollo de un segundo tumor: Existe el riesgo de desarrollar en muy raras ocasiones una enfermedad maligna secundaria, distinta a la inicial, que aparece años después del tratamiento y que puede relacionarse con el empleo de algunos quimioterápicos y de la radioterapia.

3. Existe el riesgo de que la enfermedad no responda adecuadamente al tratamiento, o de que se produzca la recaída de la misma durante dicho tratamiento o una vez finalizado éste.

CONSENTIMIENTO (Declaración del padre o tutor)

Yo, D^o/D^a _____ declaro que me han sido explicados de forma satisfactoria la naturaleza, propósitos y complicaciones más frecuentes y/o más importantes del procedimiento. También se me han explicado los riesgos específicos derivados de la situación particular de mi hijo/a. Todo ello lo he comprendido y asumo el riesgo de posibles consecuencias desfavorables.

Doy mi consentimiento para la realización del procedimiento descrito, junto a las medidas complementarias que se consideren y que me han sido explicadas.

Doy mi consentimiento para que los datos evolutivos de mi hijo sean introducidos en la base de datos del protocolo nacional o internacional correspondiente, manteniendo la protección de datos que indica la ley,

Doy mi consentimiento para efectuar extracciones de sangre para realizar los estudios diseñados en cada protocolo para la consecución de mejores resultados.

Puedo retirar este consentimiento en el momento que lo desee y se me garantiza la confidencialidad de todo lo relacionado con la enfermedad y procedimientos a realizar.

Deseo que se respeten las siguientes condiciones:

Consideraciones derivadas de la situación clínica específica del paciente:

En _____ a _____ de _____ 20_____

Firma del médico que informa
tutor

Fdo. Dr. _____

Firma del padre/madre o

Fdo. D^o/D^a: _____

ANEXO III. HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS DEL PROTOCOLO SHOP LMA 2007.

PROTOCOLO LMA / SHOP - 2007			
DATOS INICIALES:			
Número de paciente:	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
Centro:	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
Nombre del paciente:	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
Código de Historia:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Fecha de nacimiento:	<input style="width: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 20px;" type="text"/>
Edad: <input style="width: 30px;" type="text"/> años	Sexo: <input type="checkbox"/> 1. Masculino <input type="checkbox"/> 2. Femenino	Fecha Diagnóstico:	<input style="width: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 20px;" type="text"/>
Peso: <input style="width: 30px;" type="text"/> kg	Talla: <input style="width: 30px;" type="text"/> cm	s.c.:	<input style="width: 30px;" type="text"/> m ²
DIAGNÓSTICO INICIAL:			
Síndrome preleucémico:	<input type="checkbox"/> 1. SI <input type="checkbox"/> 2. No		
Exploración: (Marcar con una X)			
Síndrome Hemorrágico	Cutáneo/Mucoso: <input type="checkbox"/>	Digestiva: <input type="checkbox"/>	Otras Hemorragias: <input type="checkbox"/>
Afectación Extramedular:	Ausente: <input type="checkbox"/>	Cutáneo: <input type="checkbox"/>	Periorbitaria: <input type="checkbox"/> Gingival: <input type="checkbox"/> Parotídea: <input type="checkbox"/> Adenopatias: <input type="checkbox"/>
	Masa Abdominal no HEM: <input type="checkbox"/>	Afectación pares craneales: <input type="checkbox"/>	Hepato-esplenomegalia: <input type="checkbox"/> Otros: <input type="checkbox"/>
RX Tórax:	Normal: <input type="checkbox"/>	Masa Mediastínica: <input type="checkbox"/>	Derrame Pleural: <input type="checkbox"/> Infiltración pulmonar: <input type="checkbox"/> Cardiomegalia: <input type="checkbox"/>
ECO Abdominal:	No efectuada: <input type="checkbox"/>	Normal: <input type="checkbox"/>	Hepatomegalia: <input type="checkbox"/> Esplenomegalia: <input type="checkbox"/> Adenopatias: <input type="checkbox"/> Masa Abdominal: <input type="checkbox"/>
RM Craneal:	No efectuada: <input type="checkbox"/>	Normal: <input type="checkbox"/>	Atrofia Cortical: <input type="checkbox"/> Dilatación ventricular: <input type="checkbox"/> Calcificaciones: <input type="checkbox"/>
	Aumento densidad aracnoides: <input type="checkbox"/>	Hemorragia: <input type="checkbox"/>	Metastasis: <input type="checkbox"/> Otros: <input type="checkbox"/>
Infecciones:	Ausencia: <input type="checkbox"/>	Sd Febril sí/oco: <input type="checkbox"/>	Sepsis: <input type="checkbox"/> Cutánea: <input type="checkbox"/> Gastroenteritis: <input type="checkbox"/> Neumonía: <input type="checkbox"/>
	Urinaría: <input type="checkbox"/>	Tuberculosis: <input type="checkbox"/>	Otras: <input type="checkbox"/>
Sangre Periférica:			
Hb:	<input style="width: 40px;" type="text"/> g/dl	Leucocitos:	<input style="width: 40px;" type="text"/> 10 ⁹ /l
Plaquetas:	<input style="width: 40px;" type="text"/> 10 ⁹ /l	Blastos:	<input style="width: 40px;" type="text"/> %
Médula Osea:			
Blastos:	<input style="width: 40px;" type="text"/> %	FAB:	<input style="width: 20px;" type="text"/> 0. M0 1. M1 2. M2 3. M3 4. M4 5. M5 6. M6 7. M7
Bastones Auer:	<input type="checkbox"/> 1. SI <input type="checkbox"/> 2. No	Eosinofilia:	<input type="checkbox"/> 1. SI <input type="checkbox"/> 2. No
		Signos displásicos:	<input type="checkbox"/> 1. SI <input type="checkbox"/> 2. No
LCR: <input type="checkbox"/> 1. Normal 2. Patológico N° blastos: <input style="width: 40px;" type="text"/> cel/mm ³			
Coagulación:			
TP:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	TTPA:	<input style="width: 40px;" type="text"/>
		Fibrinógeno:	<input style="width: 40px;" type="text"/> g/l
		CID:	<input type="checkbox"/> 1. SI <input type="checkbox"/> 2. No
Bioquímica:			
ALT:	<input style="width: 40px;" type="text"/> U/l	Ac. Úrico:	<input style="width: 40px;" type="text"/> μmol/l (mg/dl x 59,5 = μmol/l)
LDH:	<input style="width: 40px;" type="text"/> U/l	Creatinina:	<input style="width: 40px;" type="text"/> μmol/l (mg/dl x 88,4 = μmol/l)
		T3:	<input style="width: 40px;" type="text"/>
		T4:	<input style="width: 40px;" type="text"/>
		TSH:	<input style="width: 40px;" type="text"/>
Estudio Cardiológico basal:			
FEVI:	<input style="width: 40px;" type="text"/> %	BNP:	<input style="width: 40px;" type="text"/> pg/ml
FAVI:	<input style="width: 40px;" type="text"/> %	Troponina-T:	<input style="width: 40px;" type="text"/> ng/ml

Nombre del Paciente:

Centro:

ESTUDIO CITOGENÉTICO MOLECULAR:**Citogenética:**

1. No realizada 2. No valorable 3. Normal 4. Patológica

Cromosopatía Constitucional: 1. Ninguna 2. Sd. Down 3. Otras

Citogenética Patológica: (Marcar con una X)

Alteraciones: t (8;21) (q22; q22) AML 1/ETO:

Inv (16) (p13; q22) CBF β / MYH11x:

t (9;11) MLL AF9:

otras alt en 11q23 - MLL-DPT:

monosomía 5:

monosomía 7:

alt. múltiples: Especificar:

otras: Especificar:

Otras alteraciones moleculares:

FLT3-ITD: \rightarrow AR: $\left\{ \begin{array}{l} < 0,4: < \input type="checkbox"/> \\ 0,4 - 0,69: < \input type="checkbox"/> \\ > 0,69: < \input type="checkbox"/> \end{array} \right.$

NPM1:

WT-1: Cifra:

GRUPO DE RIESGO (a definir tras conseguir la RC) - marcar con una X:

BAJO Respuesta precoz tto y remisión completa tras el primer ciclo de inducción:

además una de las 2 características: $\left\{ \begin{array}{l} t (8;21) \text{ o AML1-ETO positiva: } < \input type="checkbox"/> \\ Inv (16) \text{ o } t(16;16) \text{ o CBF}\beta - MYH11 \text{ positiva: } < \input type="checkbox"/> \end{array} \right.$

MUY ALTO monosomías 5 (-5)

monosomías 7 (-7)

ALTO Todos los restantes

Indice de Riesgo Final: 1. Bajo
2. Alto
3. Muy Alto

CICLO 1 (AIE)		Fecha inicio: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Nombre del Paciente: <input style="width:100%;" type="text"/>		
Centro: <input style="width:100%;" type="text"/>		
<p>ARA-C 100 mg/m² /día (infus. cont.)</p> <p>ARA-C 100 mg/m² IV / 12h (en 30 min)</p> <p>Idarrubicina 10 mg/m², IV (en 30 min) (días 2,3,4)</p> <p>VP-16 150 mg/m² IV (en 60-90 min) (días 5,6,7)</p> <p>TIT Triple quimioterapia Intratecal día 1</p>		
DIAS: 1 2 3 4 5 6 7 8 Fecha: (dd/mm/aa) <input style="width:100%;" type="text"/>		
Reducción Quimioterapia: <input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No Causa: <input style="width:100%;" type="text"/>		
Dosis administrada: IDA/m ² : <input style="width:100%;" type="text"/> ARAC/m ² : <input style="width:100%;" type="text"/> VP16/m ² : <input style="width:100%;" type="text"/>		
Blastos SP (día +8): <input style="width:100%;" type="text"/> 10 ⁹ /l Blastos MO (día +21): <input style="width:100%;" type="text"/> %		
Remisión Completa: <input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No Fecha RC: <input style="width:100%;" type="text"/>		
Exitus: <input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No Fecha Exitus: <input style="width:100%;" type="text"/> Causa: <input style="width:100%;" type="text"/>		
Toxicidad: <input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No (especificar valor máximo alcanzado)		
Digestiva: Billrubina: <input type="checkbox"/> 0. <1,25xN ^o ; 1. 1,26-2,5xN ^o ; 2. 2,6-5xN ^o ; 3. 5,1-10xN ^o ; 4. >10xN ^o N ^o = límite alto de la normalidad GOT/GPT: <input type="checkbox"/> 0. <1,25xN ^o ; 1. 1,26-2,5xN ^o ; 2. 2,6-5xN ^o ; 3. 5,1-10xN ^o ; 4. >10xN ^o Mucositis: <input type="checkbox"/> 0. no; 1. dolor, eritema; 2. eritema, úlceras (puede comer sólidos); 3. úlceras (sólo dieta líquida); 4. alimentación imposible Diarrea: <input type="checkbox"/> 0. no; 1. transitoria <2 días; 2. tolerable, pero >2 días; 3. intolerable, precisa tto.; 4. hemorragia, deshidratación Náuseas / Vómitos: <input type="checkbox"/> 0. no; 1. náuseas; 2. vómitos pasajeros; 3. vómitos que requieren tto.; 4. vómitos intratables		
Renal: Creatinina: <input type="checkbox"/> 0. <1,25xN ^o ; 1. 1,26-2,5xN ^o ; 2. 2,6-5xN ^o ; 3. 5,1-10xN ^o ; 4. >10xN ^o N ^o = límite alto de la normalidad		
Neurológica: Neuropatía periférica: <input type="checkbox"/> Convulsiones: <input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No Ileo paralítico: <input type="checkbox"/> SIADH: <input type="checkbox"/>		
Otras Toxicidades: Hiperglucemia: <input type="checkbox"/> Alt. Coagulación: <input type="checkbox"/> Tifitis: <input type="checkbox"/> Hipoproteinemia: <input type="checkbox"/> Exantema: <input type="checkbox"/> Hemorragia Digestiva: <input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No R. Anafiláctica: <input type="checkbox"/> Cardiotoxicidad: <input type="checkbox"/> Hemorragia Cerebral: <input type="checkbox"/> Otras: <input type="checkbox"/> <input style="width:100%;" type="text"/>		
Infección / Fiebre: <input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No N ^o de episodios: <input style="width:100%;" type="text"/>		
Episodio n^o 1: <input type="checkbox"/> 1. fiebre sin foco; 2. con foco Localización: <input type="checkbox"/> 1. Sepsis 2. Cutánea 3. Gastroenteritis 4. Neumonía 5. Urinaria 6. ORL 7. Catéter 8. Meningitis 9. Otros: <input style="width:100%;" type="text"/> Germen: <input type="checkbox"/> 1. Bacteria 2. Virus 3. Hongo 4. Parásito Especificar germen: <input style="width:100%;" type="text"/>		
Episodio n^o 2: <input type="checkbox"/> 1. fiebre sin foco; 2. con foco Localización: <input type="checkbox"/> 1. Sepsis 2. Cutánea 3. Gastroenteritis 4. Neumonía 5. Urinaria 6. ORL 7. Catéter 8. Meningitis 9. Otros: <input style="width:100%;" type="text"/> Germen: <input type="checkbox"/> 1. Bacteria 2. Virus 3. Hongo 4. Parásito Especificar germen: <input style="width:100%;" type="text"/>		
N ^o Transfusiones Hemáticas: <input style="width:100%;" type="text"/> N ^o Transfusiones Plaquetas: <input style="width:100%;" type="text"/>		
Profilaxis fúngica: <input type="checkbox"/> Voriconazol <input type="checkbox"/> Fluconazol <input type="checkbox"/> Itraconazol 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No		

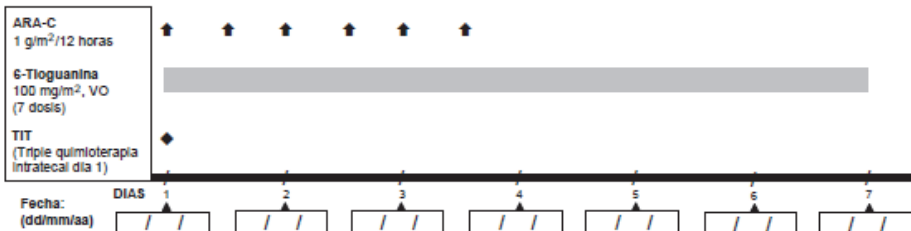
CICLO 2 (AIE)		Fecha inicio: <input style="width: 50px;" type="text"/> / <input style="width: 50px;" type="text"/> / <input style="width: 50px;" type="text"/>																								
Nombre del Paciente: <input style="width: 100%;" type="text"/>																										
Centro: <input style="width: 100%;" type="text"/>																										
ARA-C 100 mg/m ² idia (infus. cont.) ARA-C 100 mg/m ² IV / 12h (en 30 min) Idarrubicina 10 mg/m ² , IV (en 30 min) (días 2,3,4) VP-16 150 mg/m ² IV (en 60-90 min) (días 5,6,7) TIT Triple quimioterapia Intratecal día 1																										
DIAS: <input style="width: 20px;" type="text"/> 1 <input style="width: 20px;" type="text"/> 2 <input style="width: 20px;" type="text"/> 3 <input style="width: 20px;" type="text"/> 4 <input style="width: 20px;" type="text"/> 5 <input style="width: 20px;" type="text"/> 6 <input style="width: 20px;" type="text"/> 7 <input style="width: 20px;" type="text"/> 8 Fecha: (dd/mm/aa) <input style="width: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 20px;" type="text"/>																										
Reducción Quimioterapia: <input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No Causa: <input style="width: 100%;" type="text"/>																										
Dosis administrada: IDA/m ² : <input style="width: 50px;" type="text"/> ARAC/m ² : <input style="width: 50px;" type="text"/> VP16/m ² : <input style="width: 50px;" type="text"/>																										
Remisión Completa: <input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No Fecha RC: <input style="width: 50px;" type="text"/> / <input style="width: 50px;" type="text"/> / <input style="width: 50px;" type="text"/>																										
Exitus: <input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No Fecha Exitus: <input style="width: 50px;" type="text"/> / <input style="width: 50px;" type="text"/> / <input style="width: 50px;" type="text"/> Causa: <input style="width: 100%;" type="text"/>																										
Toxicidad: <input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No (especificar valor máximo alcanzado)																										
Digestiva: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">Bilirrubina:</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 50%;">0. <1,25xN^o; 1. 1,26-2,5xN^o; 2. 2,6-5xN^o; 3. 5,1-10xN^o; 4. >10xN^o</td> <td style="width: 10%;">N^o = límite alto de la normalidad</td> </tr> <tr> <td>GOT/GPT:</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>0. <1,25xN^o; 1. 1,26-2,5xN^o; 2. 2,6-5xN^o; 3. 5,1-10xN^o; 4. >10xN^o</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mucositis:</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>0. no; 1. dolor, eritema; 2. eritema, úlceras (puede comer sólidos); 3. úlceras (sólo dieta líquida); 4. alimentación imposible</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diarrea:</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>0. no; 1. transitoria <2 días; 2. tolerable, pero >2 días; 3. intolerable, precisa tto.; 4. hemorragia, deshidratación</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Náuseas / Vómitos:</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>0. no; 1. náuseas; 2. vómitos pasajeros; 3. vómitos que requieren tto.; 4. vómitos intratables</td> <td></td> </tr> </table>			Bilirrubina:	<input type="checkbox"/>	0. <1,25xN ^o ; 1. 1,26-2,5xN ^o ; 2. 2,6-5xN ^o ; 3. 5,1-10xN ^o ; 4. >10xN ^o	N ^o = límite alto de la normalidad	GOT/GPT:	<input type="checkbox"/>	0. <1,25xN ^o ; 1. 1,26-2,5xN ^o ; 2. 2,6-5xN ^o ; 3. 5,1-10xN ^o ; 4. >10xN ^o		Mucositis:	<input type="checkbox"/>	0. no; 1. dolor, eritema; 2. eritema, úlceras (puede comer sólidos); 3. úlceras (sólo dieta líquida); 4. alimentación imposible		Diarrea:	<input type="checkbox"/>	0. no; 1. transitoria <2 días; 2. tolerable, pero >2 días; 3. intolerable, precisa tto.; 4. hemorragia, deshidratación		Náuseas / Vómitos:	<input type="checkbox"/>	0. no; 1. náuseas; 2. vómitos pasajeros; 3. vómitos que requieren tto.; 4. vómitos intratables					
Bilirrubina:	<input type="checkbox"/>	0. <1,25xN ^o ; 1. 1,26-2,5xN ^o ; 2. 2,6-5xN ^o ; 3. 5,1-10xN ^o ; 4. >10xN ^o	N ^o = límite alto de la normalidad																							
GOT/GPT:	<input type="checkbox"/>	0. <1,25xN ^o ; 1. 1,26-2,5xN ^o ; 2. 2,6-5xN ^o ; 3. 5,1-10xN ^o ; 4. >10xN ^o																								
Mucositis:	<input type="checkbox"/>	0. no; 1. dolor, eritema; 2. eritema, úlceras (puede comer sólidos); 3. úlceras (sólo dieta líquida); 4. alimentación imposible																								
Diarrea:	<input type="checkbox"/>	0. no; 1. transitoria <2 días; 2. tolerable, pero >2 días; 3. intolerable, precisa tto.; 4. hemorragia, deshidratación																								
Náuseas / Vómitos:	<input type="checkbox"/>	0. no; 1. náuseas; 2. vómitos pasajeros; 3. vómitos que requieren tto.; 4. vómitos intratables																								
Renal: Creatinina: <input type="checkbox"/> 0. <1,25xN ^o ; 1. 1,26-2,5xN ^o ; 2. 2,6-5xN ^o ; 3. 5,1-10xN ^o ; 4. >10xN ^o N ^o = límite alto de la normalidad																										
Neurológica: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">Neuropatía periférica:</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 10%;">Convulsiones:</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No</td> </tr> <tr> <td>Ileo paralítico:</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>SIADH:</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> </table>			Neuropatía periférica:	<input type="checkbox"/>	Convulsiones:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No	Ileo paralítico:	<input type="checkbox"/>	SIADH:	<input type="checkbox"/>															
Neuropatía periférica:	<input type="checkbox"/>	Convulsiones:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No																						
Ileo paralítico:	<input type="checkbox"/>	SIADH:	<input type="checkbox"/>																							
Otras Toxicidades: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">Hiperglucemia:</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 10%;">Alt. Coagulación:</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 10%;">Tiflitis:</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Hipoproteinemia:</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Exantema:</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Hemorragia Digestiva:</td> <td><input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No</td> </tr> <tr> <td>R. Anafiláctica:</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Cardiotoxicidad:</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Hemorragia Cerebral:</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Otras:</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td colspan="4" style="border: 1px solid black; height: 15px;"></td> </tr> </table>			Hiperglucemia:	<input type="checkbox"/>	Alt. Coagulación:	<input type="checkbox"/>	Tiflitis:	<input type="checkbox"/>	Hipoproteinemia:	<input type="checkbox"/>	Exantema:	<input type="checkbox"/>	Hemorragia Digestiva:	<input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No	R. Anafiláctica:	<input type="checkbox"/>	Cardiotoxicidad:	<input type="checkbox"/>	Hemorragia Cerebral:	<input type="checkbox"/>	Otras:	<input type="checkbox"/>				
Hiperglucemia:	<input type="checkbox"/>	Alt. Coagulación:	<input type="checkbox"/>	Tiflitis:	<input type="checkbox"/>																					
Hipoproteinemia:	<input type="checkbox"/>	Exantema:	<input type="checkbox"/>	Hemorragia Digestiva:	<input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No																					
R. Anafiláctica:	<input type="checkbox"/>	Cardiotoxicidad:	<input type="checkbox"/>	Hemorragia Cerebral:	<input type="checkbox"/>																					
Otras:	<input type="checkbox"/>																									
Infección / Fiebre: <input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No N ^o de episodios: <input style="width: 50px;" type="text"/>																										
Episodio n^o 1: <input type="checkbox"/> 1. fiebre sin foco; <input type="checkbox"/> 2. con foco																										
Localización: <input type="checkbox"/> 1. Sepsis <input type="checkbox"/> 2. Cutánea <input type="checkbox"/> 3. Gastroenteritis <input type="checkbox"/> 4. Neumonía <input type="checkbox"/> 5. Urinaria <input type="checkbox"/> 6. ORL <input type="checkbox"/> 7. Catéter <input type="checkbox"/> 8. Meningitis <input type="checkbox"/> 9. Otros: <input style="width: 100%;" type="text"/>																										
Germen: <input type="checkbox"/> 1. Bacteria <input type="checkbox"/> 2. Virus <input type="checkbox"/> 3. Hongo <input type="checkbox"/> 4. Parásito Especificar germen: <input style="width: 100%;" type="text"/>																										
Episodio n^o 2: <input type="checkbox"/> 1. fiebre sin foco; <input type="checkbox"/> 2. con foco																										
Localización: <input type="checkbox"/> 1. Sepsis <input type="checkbox"/> 2. Cutánea <input type="checkbox"/> 3. Gastroenteritis <input type="checkbox"/> 4. Neumonía <input type="checkbox"/> 5. Urinaria <input type="checkbox"/> 6. ORL <input type="checkbox"/> 7. Catéter <input type="checkbox"/> 8. Meningitis <input type="checkbox"/> 9. Otros: <input style="width: 100%;" type="text"/>																										
Germen: <input type="checkbox"/> 1. Bacteria <input type="checkbox"/> 2. Virus <input type="checkbox"/> 3. Hongo <input type="checkbox"/> 4. Parásito Especificar germen: <input style="width: 100%;" type="text"/>																										
N ^o Transfusiones Hemáticas: <input style="width: 50px;" type="text"/> N ^o Transfusiones Plaquetas: <input style="width: 50px;" type="text"/>																										
Profilaxis fúngica: <input type="checkbox"/> Voriconazol <input type="checkbox"/> Fluconazol <input type="checkbox"/> Itraconazol <input type="checkbox"/> 1. Si <input type="checkbox"/> 2. No																										

CONSOLIDACIÓN 1		Fecha inicio: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>				
Nombre del Paciente: <input style="width: 100%;" type="text"/>						
Centro: <input style="width: 100%;" type="text"/>						
Estudio Cardiológico previo a la CONSOLIDACIÓN 1:						
FEV1: <input type="text"/> %	BNP: <input type="text"/> pg/ml					
FAVI: <input type="text"/> %	Troponina-T: <input type="text"/> ng/ml					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; padding: 5px;"> ARA-C 1 g/m²/12 horas Mitoxantrone 12 mg/m², IV TIT (Triple quimioterapia intratecal día 1) </td> <td style="width: 80%; text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;"> Fecha: (dd/mm/aa) <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> </td> <td style="font-size: small;"> DIAS: 1 <input type="text"/> 2 <input type="text"/> 3 <input type="text"/> 4 <input type="text"/> </td> </tr> </table>			ARA-C 1 g/m ² /12 horas Mitoxantrone 12 mg/m ² , IV TIT (Triple quimioterapia intratecal día 1)		Fecha: (dd/mm/aa) <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	DIAS: 1 <input type="text"/> 2 <input type="text"/> 3 <input type="text"/> 4 <input type="text"/>
ARA-C 1 g/m ² /12 horas Mitoxantrone 12 mg/m ² , IV TIT (Triple quimioterapia intratecal día 1)						
Fecha: (dd/mm/aa) <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	DIAS: 1 <input type="text"/> 2 <input type="text"/> 3 <input type="text"/> 4 <input type="text"/>					
Precisa Reducción de Dosis: <input type="text"/> 1. Si 2. No Causa: <input style="width: 100%;" type="text"/>						
Dosis administrada: Mitoxantrone (m ²) <input type="text"/> ARAC/m ² : <input type="text"/>						
Fecha recuperación aplasia: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>						
Días de G-CSF: <input type="text"/> Neulasta®: <input type="text"/>						
Exitus: <input type="text"/> 1. Si 2. No Fecha Exitus: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Causa: <input style="width: 100%;" type="text"/>						
Toxicidad: <input type="text"/> 1. Si 2. No (especificar valor máximo alcanzado)						
Digestiva:						
Bilirrubina:	<input type="text"/>	0. <1,25xN ^o ; 1. 1,26-2,5xN ^o ; 2. 2,6-5xN ^o ; 3. 5,1-10xN ^o ; 4. >10xN ^o N ^o = límite alto de la normalidad				
GOT/GPT:	<input type="text"/>	0. <1,25xN ^o ; 1. 1,26-2,5xN ^o ; 2. 2,6-5xN ^o ; 3. 5,1-10xN ^o ; 4. >10xN ^o				
Mucositis:	<input type="text"/>	0. no; 1. dolor, eritema; 2. eritema, úlceras (puede comer sólidos); 3. úlceras (sólo dieta líquida); 4. alimentación imposible				
Diarrea:	<input type="text"/>	0. no; 1. transitoria <2 días; 2. tolerable, pero >2 días; 3. intolerable, precisa tto.; 4. hemorragia, deshidratación				
Náuseas / Vómitos:	<input type="text"/>	0. no; 1. náuseas; 2. vómitos pasajeros; 3. vómitos que requieren tto.; 4. vómitos intratables				
Renal:						
Creatinina:	<input type="text"/>	0. <1,25xN ^o ; 1. 1,26-2,5xN ^o ; 2. 2,6-5xN ^o ; 3. 5,1-10xN ^o ; 4. >10xN ^o N ^o = límite alto de la normalidad				
Neurológica:						
Neuropatía periférica:	<input type="text"/>	Convulsiones: <input type="text"/> 1. Si 2. No				
Ileo paralítico:	<input type="text"/>	SIADH: <input type="text"/>				
Otras Toxicidades:						
Hiperglucemia:	<input type="text"/>	Alt. Coagulación: <input type="text"/> Tiflitis: <input type="text"/>				
Hipoproteinemia:	<input type="text"/>	Exantema: <input type="text"/> Hemorragia Digestiva: <input type="text"/> 1. Si 2. No				
R. Anafiláctica:	<input type="text"/>	Cardiotoxicidad: <input type="text"/> Hemorragia Cerebral: <input type="text"/>				
Otras:	<input type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>				
Infección / Fiebre: <input type="text"/> 1. Si 2. No N ^o de episodios: <input type="text"/>						
Episodio n^o 1: <input type="text"/> 1. fiebre sin foco; 2. con foco						
Localización:	<input type="text"/>	1. Sepsis 2. Cutánea 3. Gastroenteritis 4. Neumonía 5. Urinaria 6. ORL 7. Catéter 8. Meningitis 9. Otros: <input type="text"/>				
Germen:	<input type="text"/>	1. Bacteria 2. Virus 3. Hongo 4. Parásito Especificar germen: <input style="width: 100%;" type="text"/>				
Episodio n^o 2: <input type="text"/> 1. fiebre sin foco; 2. con foco						
Localización:	<input type="text"/>	1. Sepsis 2. Cutánea 3. Gastroenteritis 4. Neumonía 5. Urinaria 6. ORL 7. Catéter 8. Meningitis 9. Otros: <input type="text"/>				
Germen:	<input type="text"/>	1. Bacteria 2. Virus 3. Hongo 4. Parásito Especificar germen: <input style="width: 100%;" type="text"/>				
N ^o Transfusiones Hemáticas: <input type="text"/> N ^o Transfusiones Plaquetas: <input type="text"/>						
Profilaxis fúngica: <input type="text"/> Voriconazol <input type="text"/> Fluconazol <input type="text"/> Itraconazol 1. Si 2. No						

CONSOLIDACIÓN 2

Nombre del Paciente: _____
 Centro: _____

No administrada por: alo-TPH: Otras causas, especificar: _____
 Sí 2ª consolidación: Fecha inicio: ____ / ____ / ____



Precisa Reducción de Dosis: 1. Sí 2. No Causa: _____

Dosis administrada: 6-Tioguanina (m²) _____ ARAC/m²: _____

Fecha recuperación aplasia: ____ / ____ / ____

Días de G-CSF: _____ Neulasta®: _____

Exitus: 1. Sí 2. No Fecha Exitus: ____ / ____ / ____ Causa: _____

Toxicidad: 1. Sí 2. No (especificar valor máximo alcanzado)

Digestiva:

Bilirrubina: 0. <1,25xN^o; 1. 1,26-2,5xN^o; 2. 2,6-5xN^o; 3. 5,1-10xN^o; 4. >10xN^o N^o = límite alto de la normalidad

GOT/GPT: 0. <1,25xN^o; 1. 1,26-2,5xN^o; 2. 2,6-5xN^o; 3. 5,1-10xN^o; 4. >10xN^o

Mucositis: 0. no; 1. dolor, eritema; 2. eritema, úlceras (puede comer sólidos); 3. úlceras (sólo dieta líquida); 4. alimentación imposible

Diarrea: 0. no; 1. transitoria <2 días; 2. tolerable, pero >2 días; 3. intolerable, precisa to.; 4. hemorragia, deshidratación

Náuseas / Vómitos: 0. no; 1. náuseas; 2. vómitos pasajeros; 3. vómitos que requieren to.; 4. vómitos intratables N^o = límite alto de la normalidad

Renal:

Creatinina: 0. <1,25xN^o; 1. 1,26-2,5xN^o; 2. 2,6-5xN^o; 3. 5,1-10xN^o; 4. >10xN^o

Neurológica:

Neuropatía periférica: Convulsiones: 1. Sí 2. No

Ileo paralítico: SIADH:

Otras Toxicidades:

Hiperglucemia: Alt. Coagulación: Tifitis:

Hipoproteinemia: Exantema: Hemorragia Digestiva: 1. Sí 2. No

R. Anafiláctica: Cardiotoxicidad: Hemorragia Cerebral:

Otras: _____

Infección / Fiebre: 1. Sí 2. No Nº de episodios: _____

Episodio nº 1: 1. fiebre sin foco; 2. con foco

Localización: 1. Depsís 2. Cutánea 3. Gastroenteritis 4. Neumonía 5. Urinaria 6. ORL 7. Catéter 8. Meningitis 9. Otros: _____

Germen: 1. Bacteria 2. Virus 3. Hongo 4. Parasito Especificar germen: _____

Episodio nº 2: 1. fiebre sin foco; 2. con foco

Localización: 1. Depsís 2. Cutánea 3. Gastroenteritis 4. Neumonía 5. Urinaria 6. ORL 7. Catéter 8. Meningitis 9. Otros: _____

Germen: 1. Bacteria 2. Virus 3. Hongo 4. Parasito Especificar germen: _____

Nº Transfusiones Hemáticas: _____ Nº Transfusiones Plaquetas: _____

Profilaxis fúngica: Voriconazol Fluconazol Itraconazol 1. Sí 2. No

TPH ALOGÉNICO Familiar HLA-id: No emp. id: Otro:

Nombre del Paciente:
 Centro:

Estudio Cardiológico previo al TPH ALOGÉNICO:

FEVI: % BNP: pg/ml
 FAVI: % Troponina-T: ng/ml

QT y dosis:
 Radioterapia y dosis:
 Fecha inicio: / / Complicaciones inmediatas:

Infusión de progenitores: / / MO: SP: SCU: N° CD34+ (x10⁶/kg):
 Fecha >20x10⁹/l plaqueta: / / Fecha >0.5x10⁹/l granulocitos: / /

Exitus: 1. Si 2. No Fecha Exitus: / / Causa:

Toxicidad: 1. Si 2. No (especificar valor máximo alcanzado)

Neumonitis: 1. Si 2. No **EVOH:** 1. Si 2. No Grado: Fecha: / /

Digestiva:

Bilirrubina: 0. <1,25xN^o; 1. 1,26-2,5xN^o; 2. 2,6-5xN^o; 3. 5,1-10xN^o; 4. >10xN^o N^o = límite alto de la normalidad
 GOT/GPT: 0. <1,25xN^o; 1. 1,26-2,5xN^o; 2. 2,6-5xN^o; 3. 5,1-10xN^o; 4. >10xN^o
 Mucositis: 0. no; 1. dolor, eritema; 2. eritema, úlceras (puede comer sólidos); 3. úlceras (sólo dieta líquida); 4. alimentación imposible
 Diarrea: 0. no; 1. transitoria <2 días; 2. tolerable, pero >2 días; 3. intolerable, precisa ito.; 4. hemorragia, deshidratación
 Náuseas / Vómitos: 0. no; 1. náuseas; 2. vómitos pasajeros; 3. vómitos que requieren ito.; 4. vómitos intratables

Renal:

Creatinina: 0. <1,25xN^o; 1. 1,26-2,5xN^o; 2. 2,6-5xN^o; 3. 5,1-10xN^o; 4. >10xN^o N^o = límite alto de la normalidad

Neurológica:

Neuropatía periférica: Convulsiones: 1. Si 2. No
 Ileo paralítico: SIADH:

Otras Toxicidades:

Hiperglucemia: Alt. Coagulación: Tiflitis:
 Hipoproteinemia: Exantema: Hemorragia Digestiva: 1. Si 2. No
 R. Anafiláctica: Cardiotoxicidad: Hemorragia Cerebral:
 Otras:

Infección / Fiebre: 1. Si 2. No N° de episodios:

Episodio n° 1: 1. fiebre sin foco; 2. con foco
 Localización: 1. Sepsis 2. Cutánea 3. Gastroenteritis 4. Neumonía 5. Urinaria 6. ORL 7. Catéter 8. Meningitis 9. Otros:
 Germen: 1. Bacteria 2. Virus 3. Hongo 4. Parásito Especificar germen:

Episodio n° 2: 1. fiebre sin foco; 2. con foco
 Localización: 1. Sepsis 2. Cutánea 3. Gastroenteritis 4. Neumonía 5. Urinaria 6. ORL 7. Catéter 8. Meningitis 9. Otros:
 Germen: 1. Bacteria 2. Virus 3. Hongo 4. Parásito Especificar germen:

N° Transfusiones Hemáticas: N° Transfusiones Plaquetas:

EICH: 1. Si 2. No Grado: Fecha: / /

Profilaxis fúngica: Voriconazol Fluconazol Itraconazol 1. Si 2. No

PROTOCOLO LMA / SHOP - 2007

TPH AUTÓLOGO

Nombre del Paciente:
 Centro:

Estudio Cardiológico previo al TPH AUTÓLOGO:

FEVI: % BNP: pg/ml
 FAVI: % Troponina-T: ng/ml

QT y dosis:
 Radioterapia y dosis:
 Fecha inicio: / / Complicaciones inmediatas:

Infusión de progenitores: / / MO: SP: SCU: N° CD34+ (x10⁶/kg):
 Fecha >20x10⁹/l plaqueta: / / Fecha >0.5x10⁹/l granulocitos: / /

Exitus: 1. Si 2. No Fecha Exitus: / / Causa:

Toxicidad: 1. Si 2. No (especificar valor máximo alcanzado)

Neumonitis: 1. Si 2. No EVOH: 1. Si 2. No Grado: Fecha: / /

Digestiva:
 Billirrubina: 0. <1,25xN^o; 1. 1,26-2,5xN^o; 2. 2,6-5xN^o; 3. 5,1-10xN^o; 4. >10xN^o N^o = límite alto de la normalidad
 GOT/GPT: 0. <1,25xN^o; 1. 1,26-2,5xN^o; 2. 2,6-5xN^o; 3. 5,1-10xN^o; 4. >10xN^o
 Mucostritis: 0. no; 1. dolor, eritema; 2. eritema, úlceras (puede comer sólidos); 3. úlceras (sólo dieta líquida); 4. alimentación imposible
 Diarrea: 0. no; 1. transitoria <2 días; 2. tolerable, pero >2 días; 3. Intolerable, precisa tto.; 4. hemorragia, deshidratación
 Náuseas / Vómitos: 0. no; 1. náuseas; 2. vómitos pasajeros; 3. vómitos que requieren tto.; 4. vómitos intratables

Renal:
 Creatinina: 0. <1,25xN^o; 1. 1,26-2,5xN^o; 2. 2,6-5xN^o; 3. 5,1-10xN^o; 4. >10xN^o N^o = límite alto de la normalidad

Neurológica:
 Neuropatía periférica: Convulsiones: 1. Si 2. No
 Ileo paralítico: SIADH:

Otras Toxicidades:
 Hiperglucemia: Alt. Coagulación: Tifitis:
 Hipoproteinemia: Exantema: Hemorragia Digestiva: 1. Si 2. No
 R. Anafiláctica: Cardiotoxicidad: Hemorragia Cerebral:
 Otras:

Infección / Fiebre: 1. Si 2. No N° de episodios:

Episodio n° 1: 1. fiebre sin foco; 2. con foco
 Localización: 1. Sepsis 2. Cutánea 3. Gastroenteritis 4. Neumonía 5. Urinaria 6. ORL 7. Catéter 8. Meningitis 9. Otros:
 Germen: 1. Bacteria 2. Virus 3. Hongo 4. Parasito Especificar germen:

Episodio n° 2: 1. fiebre sin foco; 2. con foco
 Localización: 1. Sepsis 2. Cutánea 3. Gastroenteritis 4. Neumonía 5. Urinaria 6. ORL 7. Catéter 8. Meningitis 9. Otros:
 Germen: 1. Bacteria 2. Virus 3. Hongo 4. Parasito Especificar germen:

N° Transfusiones Hemáticas: N° Transfusiones Plaquetas:

Profilaxis fúngica: Voriconazol Fluconazol Itraconazol 1. Si 2. No

ACTUALIZACIÓN:	Fecha de actualización: <input style="width: 50px;" type="text" value="/ /"/>
-----------------------	---

Datos de Filiación:

Número de paciente:

Centro:

Nombre del paciente:

Código de Historia:

Estado Actual:

1. RC en tto.
 2. RC fuera de tto. Fecha fin tratamiento:
 3. Recidiva
 4. Exitus en RC
 5. Recidiva y Exitus
 6. Exclusión de Protocolo
 7. Exitus antes de RC

Si recidiva, fecha: Localización:

Si exitus, fecha: Causa del exitus:

Si exclusión, fecha: Causa exclusión:

Otras incidencias, fecha: Tipo incidencia:

EFFECTOS SECUNDARIOS TARDÍOS:

Atribuibles a Radioterapia Tipo:

Atribuibles a Quimioterapia Tipo:

Atribuibles a Tto. Intratecal Tipo:

Atribuibles a TMO Tipo:

CONTROL CARDIOLÓGICO (6 meses tras finalizar el tratamiento y luego anual)

Dosis acumulada antraciclina (mg/m²)

Idarrubicina:

Mitoxantrone:

Tª: °C FEVI: %

TA: / FAVI: %

Hb: g/dl BNP: pg/ml

Cr: μmol/l (mg/dl x 88,4) Troponina-T: <0,01 ng/ml

TSH: >0,01: ng/ml

ANEXO IV. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN Y CONSOLIDACIÓN EMPLEADA EN LOS PROTOCOLOS.

Quimioterapia de inducción (*)

SHOP LANL 2001	SHOP LMA 2007
Ara- C iv 700 mg/m ² Idarrubicina 36 mg/m ² VP-16 450 mg/m ² TIT el día 1 del ciclo (**)	Ara- C iv 1500 mg/m ² Idarrubicina 30 mg/m ² VP-16 450 mg/m ² TIT el día 1 del ciclo (**)

(*) Dosis por cada ciclo de inducción. Dos en los pacientes de SHOP LMA 2007. Una o dos en los pacientes de SHOP LANL 2001 dependiendo de la respuesta al primer ciclo.

(**) Dosis ajustadas a la edad del paciente.

Quimioterapia de consolidación

SHOP LANL 2001	SHOP LMA 2007
<u>Primer ciclo:</u> Ara- C iv 6 gr/m ² Mitoxantrone 36 mg/m ² TIT el día 1 del ciclo (**)	<u>Primer ciclo:</u> Ara- C 6 gr/m ² Mitoxantrone 36 mg/m ² TIT el día 1 del ciclo (**)
<u>Segundo ciclo (*):</u> Ara- C iv 6 gr/m ² Mitoxantrone 36 mg/m² TIT el día 1 del ciclo (**)	<u>Segundo ciclo (*):</u> Ara- C iv 6 gr/m ² Tioguanina vo 700mg/m² TIT el día 1 del ciclo (**)

(*) Todos los pacientes reciben el primer ciclo de consolidación. En ambos protocolos, sólo los pacientes de bajo riesgo o los de alto riesgo que vayan a recibir un TPH autólogo recibirán la segunda consolidación.

(**) Dosis ajustadas a la edad del paciente.

ANEXO V. VALORACIÓN DE TOXICIDAD EN SHOP- LMA- 2007.

Adaptación de la escala WHO de toxicidad.

		Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hematológica	Hb (g/dl)	>=11	9.5-10.9	8-9.4	6.5-7.9	<6.5
	Neutrófilos (x10⁹/L)	>=2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
	Plaquetas (x10⁹/L)	>=100	75-99	50-74	25-49	<25
Digestiva	Billirrubina	<1.25xN	1.2-2.5xN	2.6-5xN	5.1-10xN	>10xN
	GOT/GPT	<1.25xN	1.2-2.5xN	2.6-5xN	5.1-10xN	>10xN
	Mucositis	No	Dolor, eritema	eritema,úlce ra (puede comer sólido)	ulceras (sólo dieta líquida)	aliment. imposible
		No				
	Diarrea	No	< 2 días	Tolerable, > 2 días	Intolerable, precisa tto.	Hemorrag. Deshidrat.
	Náusea/vómit.		Náuseas	Vómitos pasajeros	Vómitos que requieren tto.	Vómitos intratables
Renal	Creatinina	<1.25xN	1.2-2.5xN	2.6-5xN	5.1-10xN	>10xN

N·(N) = Límite alto de la normalidad

ANEXO VI. DIAGRAMA DE EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES DE AMBOS PROTOCOLOS.

