

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”



“Caracterización genética de leucemias agudas pediátricas a través de un panel de PCR y su implicación pronóstica”

POR
DRA. GINNA MARIANA ROMERO JACOBO

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO SUBESPECIALIDAD
DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA

FECHA
DICIEMBRE 2025

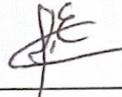
**"Caracterización genética de leucemias agudas pediátricas a través de un panel
de PCR y su implicación pronóstica"**

Aprobación de la tesis:



Dr. Oscar González Llano

Director de tesis



Dra. Julia Esther Colunga Pedraza

Codirector de tesis



Dra. Yajaira Valentine Jiménez Antolínez

Coordinador de investigación

Dr. Med. Fernando Félix Montes Tapia

Jefe de servicio o Departamento



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado



“Caracterización genética de leucemias agudas pediátricas a través de un panel de PCR y su implicación pronóstica”

Este trabajo fue realizado en Hematología Pediátrica del Departamento de Hematología, en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la dirección del Dr. Oscar González Llano y la codirección de la Dra.

Julia Esther Colunga Pedraza.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi familia, quien con su apoyo y comprensión durante este tiempo de estudio. Gracias a mis colegas, con quienes he trabajado los 3 años de la subespecialidad, y han sido valiosos para el desarrollo de este trabajo. Gracias a Dios por darme resiliencia y fortaleza.

índice

	Página
I. Resumen estructurado.....	7
II. Antecedentes.....	8
III. Planteamiento del problema	15
IV. Justificación	16
V. Hipótesis	17
VI. Pregunta de investigación	18
VII. Objetivos	18
VIII. Material y métodos	18
IX. Procedimientos	19
X. Análisis estadístico	21
XI. Aspectos éticos.....	22
XII. Recursos, financiamiento y factibilidad	22
XIII. Resultados	23
XIV. Discusión	34
XV. Conclusión	37
XVI. Referencias	39

Lista de tablas

Tabla	Página
1 Clasificación 2023 de leucemia linfoblástica aguda basada en el consenso internacional	9
2 Clasificación OMS 2022 de leucemia mieloide aguda	11
3 Estratificación del riesgo de LMA del 2022 basada en ELN	12
4 Panel molecular de translocaciones relacionadas a leucemia	21
5 Categorías diagnosticas de los pacientes pediátricos con leucemia aguda	23
6 Características generales del total de la población con leucemia aguda	24
7 Evaluación del estado mutacional de los pacientes	25
8 Motivos de modificación de la clasificación del riesgo por el panel de translocaciones	25
9 Características generales del subgrupo de pacientes con LLA-B	26
10 Análisis de las variables estudiadas sobre la sobrevida global del subgrupo de LLA-B	27
11 Análisis univariado y multivariado con relación a la sobrevida global en el subgrupo de LLA-B	31
12 Modificaciones del riesgo de los pacientes con LLA-B	33
13 Alteraciones citogenéticas por cariotipo en pacientes con LLA-B	34

Lista de figuras

Figura	Página
1 Sobrevida global y sobrevida libre de recaída de la cohorte a 1 año	27
2 Sobrevida global de acuerdo con diferentes variables	29
3 Sobrevida global de acuerdo con las mutaciones en pacientes con LLA-B	30
4 Sobrevida global a 1 año según estado mutacional	31
5 Modificaciones de la estratificación de pacientes con LLA-B según panel de translocaciones. Diagrama de Sankey	33
6 Comparación de la presencia de distintas translocaciones en poblaciones pediátricas en México y otros países.	36

Abreviaturas

LA Leucemia aguda

LLA Leucemia linfoblástica aguda

LMA Leucemia mieloide aguda

SNC Sistema nervioso central

SG Supervivencia global

SLE Supervivencia libre de evento

IMSS Instituto Mexicano del Seguro Social

PCR Reacción en cadena de la polimerasa

NGS Secuenciación de nueva generación

FISH Hibridación in situ

Resumen estructurado

“Caracterización molecular a través de panel molecular por PCR de leucemias agudas en pacientes pediátricos y su impacto en el pronóstico”

Antecedentes La leucemia aguda, se clasifica en leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda, las cuales presentan alteraciones genéticas principalmente translocaciones características de cada enfermedad. La presencia de estas alteraciones se reporta en el 50-80 % de los pacientes con leucemia aguda y algunas se han asociado con eventos adversos como recaída o menor supervivencia, mientras que otras se asocian con buen pronóstico con una buena respuesta al tratamiento.

Objetivo Determinar la prevalencia de las translocaciones y alteraciones genéticas en pacientes pediátricos con leucemia aguda en el Hospital Universitario de Monterrey mediante un estudio retrospectivo que incluye un panel molecular de PCR, así como determinar la asociación entre la presencia de estas alteraciones con los eventos adversos en los pacientes pediátricos.

Material y métodos Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, no aleatorizado y longitudinal en donde se incluyeron pacientes de 0 a 17 años con diagnóstico reciente de leucemia aguda tratados en el Hospital Universitario, de enero 2023 a diciembre 2025. Las variables estudiadas fueron la presencia de translocaciones, infiltración al sistema nervioso central, respuesta al tratamiento inicial con esteroides, enfermedad mínima residual post inducción, recaída o muerte del paciente. Se evaluó la frecuencia de las translocaciones y su asociación con SG así como SLE y su implicación en la estratificación del riesgo de los pacientes.

Resultados Se analizaron 62 pacientes con LA, de los cuales 87% fue LLA y 12.9% LMA. La mediana de edad fue de 4 años, y el 53% fueron del sexo masculino. Se identificó la presencia de translocación en el 27.4%, siendo la t (12;21) la más común en LLA. La SG a 1 año fue de 85.7% y la SLE del 83.7%. En los pacientes con LLAB, la cuenta de leucocitos al diagnóstico, la estratificación del riesgo, la infiltración a SNC, la presencia de t (1;19) y t (4;11) se asoció significativamente con una menor SG.

Conclusiones El uso del panel de 7 translocaciones es útil para reclasificar a los pacientes y permite identificar a los pacientes que se beneficien de terapias más intensivas. Si bien es limitado, identifica las principales translocaciones y las más relevantes en cuanto al pronóstico.

Palabras clave: Leucemia aguda, pediatría, translocaciones cromosómicas, supervivencia.

Abstract

"Molecular Characterization of Acute Leukemias in Pediatric Patients Using a PCR Molecular Panel and Its Impact on Prognosis"

Background Acute leukemia is classified into acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia, both of which present genetic alterations, primarily translocations, characteristic of each disease. The presence of these alterations is reported in 50-80% of patients with acute leukemia, and some have been associated with adverse events such as relapse or reduced survival, while others are associated with a good prognosis and a good response to treatment.

Objective To determine the prevalence of translocations and genetic alterations in pediatric patients with acute leukemia at the University Hospital of Monterrey through a retrospective study that includes a PCR molecular panel, as well as to determine the association between the presence of these alterations and adverse events in pediatric patients. **Materials and Methods:** A retrospective, analytical, non-randomized, longitudinal study was conducted, including patients aged 0 to 17 years with a recent diagnosis of acute leukemia treated at the University Hospital from January 2023 to December 2025. The variables studied were the presence of translocations, central nervous system infiltration, response to initial steroid treatment, minimal residual disease post-induction, relapse, or patient death. The frequency of translocations and their association with overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were evaluated, as well as their implications for patient risk stratification.

Results: Sixty-two patients with acute leukemia (AL) were analyzed, of whom 87% had acute lymphoblastic leukemia (ALL) and 12.9% had acute myeloid leukemia (AML). The median age was 4 years, and 53% were male. The presence of a translocation was identified in 27.4%, with the t(12;21) translocation being the most common in ALL. The 1-year overall survival (OS) rate was 85.7% and the progression-free survival (PFS) rate was 83.7%. In patients with acute laryngitis-associated leukemia (ALLL), the white blood cell count at diagnosis, risk stratification, central nervous system (CNS) infiltration, and the presence of t(1;19) and t(4;11) translocations were significantly associated with lower OS.

Conclusions: The use of the 7-translocation panel is useful for reclassifying patients and allows for the identification of those who would benefit from more intensive therapies. Although limited, it identifies the main translocations and those most relevant to prognosis.

Keywords: Acute leukemia, pediatrics, chromosomal translocations, survival.

Antecedentes

El cáncer infantil en México es la principal causa de muerte por enfermedad entre los 5-14 años. La leucemia aguda (LA) es el principal cáncer en pediatría. (Sectorial De Salud, 2013) Se conoce que existen diferencias en cuanto a la incidencia y en el pronóstico de los pacientes pediátricos con LA según el país. En México, se reportan una de las tasas de mortalidad más alta (Torres-Román et al., 2020).

Según el estudio CONCORD-3, las tasas de supervivencia en los países de Latino América son entre 50-70%. México reporta tasas de supervivencia a 5 años de 60%, mientras que en países como Estados Unidos las tasas de supervivencia son >80%. (Allemani et al., 2018)

La LA es una enfermedad heterogénea, caracterizada por la proliferación anormal de células progenitoras en la médula ósea. Cada tipo de leucemia tiene características diferentes en morfología y genética. La principal clasificación es según la célula hematopoyética de origen: leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA). De los tipos de leucemia, la LLA es la más frecuente, abarca el 80-85% de los casos en pediatría y la LMA el 15% de los casos. (Halfon-Domenech, 2021)

Los malos resultados mencionados anteriormente en México se asocian a factores como retraso en el diagnóstico, desnutrición, muertes por infección y abandono de tratamiento. Sin embargo, hay otros factores a considerar como la biología de la población mexicana y factores de la propia leucemia, entre ellos los factores de riesgo moleculares.

En cuanto a los factores moleculares, se ha encontrado que los pacientes mexicanos tienen menor incidencia de factores de buen pronóstico como t (12;21), mientras que tienen más frecuencia de anomalías como t (1;19) y alteraciones en CRLF2, con una mortalidad mayor y peor pronóstico (Rivera-Luna et al., 2022).

Gracias a los protocolos actuales de quimioterapia, y a la adecuada estandarización de riesgo, se puede ofrecer un tratamiento más personalizado con

mejoría en las tasas de supervivencia. Esta estratificación del riesgo se realiza según diferentes características como: edad, cuenta de leucocitos, inmunofenotipo, estado del sistema nervioso central (SNC), la respuesta inicial al tratamiento y la genética, con las alteraciones moleculares recurrentes. (Agarwal et al., 2020)

Los estudios moleculares brindan información pronóstica importante. La aplicación de técnicas óptimas y costo-eficientes ayudan a establecer un diagnóstico más preciso y a mejorar las tasas de supervivencia. El avance en el diagnóstico molecular gracias a técnicas nuevas ha permitido la definición y clasificación pronóstica de los pacientes de una manera más rápida y precisa.

Se han identificado diversas alteraciones citogenéticas como aneuploidías (hiper diploidía o hipo diploidía), translocaciones cromosómicas, delecciones o inversiones. Sin embargo, las alteraciones genéticas más frecuentes son las translocaciones cromosómicas. Algunas de estas alteraciones están asociadas con eventos como recaídas, infiltración al SNC, poca respuesta al tratamiento o menor supervivencia, mientras que otras confieren factores de buen pronóstico con buena respuesta terapéutica (Jiménez-Morales et al., 2017).

Leucemia linfoblástica aguda

La LLA deriva de precursores hematopoyéticos ya sea de células linfoides B (80-85%) o T (20-25%). Es una enfermedad genética y molecularmente heterogénea. La clasificación actual se basa en las características moleculares. Se divide en subgrupos específicos, sin embargo, en alrededor del 25% de los pacientes no se encuentran ninguna alteración. (Chiaretti et al., 2014) Se muestra la clasificación actual en la tabla 1.

Tabla 1 Clasificación 2023 de leucemia linfoblástica aguda (Consenso internacional de clasificación)

LLA B	<ul style="list-style-type: none">- Anormalidades genéticas recurrentes- BCR ABL con involucro linfoide únicamenteO con involucro multilínea- KMT2A rearreglos (11q23.3)- (12;21) / ETV6;RUNX1- Hiperdiploidía
-------	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Hipodiploidía baja - Casi haploide - (5;14)/ IL3;IGH - (1;19) /tcf:pbx1 - BCR-ABL like <ul style="list-style-type: none"> o Rearreglos ABL- clase 1 o JAK-STAT o No especificado - lamp21 - MYC - DYX4 - MEG2D - ZNF384 - NUTM1 - HLF - UBTF: ATXN7L3/PAN3 , CDX2 - IKZF1 N159Y - PAX5 P803
LLA T	<ul style="list-style-type: none"> - LLA T precursores tempranos T, BCL1-1B - LLA T precursores tempranos T, No especificado - NOS
LLA T NK	

Las translocaciones más comunes en niños con LLA-B incluyen t (12;21), t (1;19), t (9;22) y las que involucran al gen MLL (5%) (Bhojwani et al., 2015). En niños mexicanos se reportan frecuencias de t(12;21) (7-13.5%), t (1;19) (7-22.5%), BCR-ABL (1.8-2.7%) y MLL (1-8.7%). (II et al., n.d.)

Leucemia mieloide aguda

La incidencia de LMA en niños es de 5-8 casos por millón al año en menores de 15 años (Arana-Luna et al., 2022). A pesar de que es menos frecuente, la mortalidad es mayor a comparación de LLA. La supervivencia global es alrededor del 70-80% en países con mayor desarrollo económico (Tomizawa & Tsujimoto, 2023) (Arana-Luna et al., 2022)

La clasificación actual incluye criterios genéticos y moleculares que ayudan a definir el pronóstico y el tratamiento de los pacientes. La clasificación actual se muestra en la tabla 2.

Tabla 2 La clasificación OMS 2022 de leucemia mieloide aguda (Tomizawa & Tsujimoto, 2023)

Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas definidas	Leucemia promielocítica aguda con PML/RARA LMA con RUNX1:RUNXT1 LMA con CBFB:MYH11 LMA con DEK: NUP2214 LMA con RBM15:MRTFA LMA con BCR:ABL LMA con KMT2A LMA con MECOM LMA con NUP98 LMA con NPM1 LMA con CE8PA LMA asociada a mielodisplasia LMA con otras alteraciones genéticas
Leucemia mieloide aguda por diferenciación	Mínima diferenciación Sin maduración Con maduración Leucemia aguda basofílica Leucemia mielomonocítica Leucemia aguda monocítica Leucemia aguda eritroide Leucemia aguda megacarioblástica

La estratificación de riesgo actual basada en “European LeukemiaNet” (ELN) considera los factores citogenéticos y moleculares, así como la respuesta al tratamiento posterior a la inducción para determinar el riesgo de recaída del paciente. Con el fin de ajustar la intensidad de la terapia y valorar el papel del trasplante de células hematopoyéticas (Tabla 3) (Elgarten & Aplenc, 2020).

En cuanto a los resultados de LMA en pediatría, son más desfavorables con una mortalidad inicial del 50%. Las principales causas son la toxicidad de la quimioterapia, las tasas de recaídas y abandono. (Bansal et al., 2023) Aunado a lo anterior en países de recursos limitados los estudios moleculares son escasos y no se realizan en todos los pacientes, haciendo difícil la estratificación del riesgo y la terapia dirigida.

Las alteraciones citogenéticas se detectan en el 70-80% de los pacientes con LMA, resultan de translocaciones con rearreglos génicos, monosomías o delecciones. Las más frecuentes son la t (8;21) y la inv. (16), además de la t (15;17) característica de la leucemia promielocítica aguda. (Sepúlveda-Robles et al., 2022)

Con base a las alteraciones citogenéticas presentes se pueden establecer grupos pronósticos. Dentro de estas, la t (8;21) y la inv. (16), tienen buen pronóstico con tasas de sobrevida global (SG) del 80%. (Chiaretti et al., 2014; Tomizawa & Tsujimoto, 2023).

Tabla 3 Estratificación del riesgo de LMA del 2022 basada en ELN (Shimony et al., 2023)

Riesgo	Anormalidad genética
Favorable	T (8 ;21) /RUNX1 ; RUNX1T1 Inv. (16) (p13.1q22) o t (16 ;16) 8p13.1; q22) / CBFB : MYH11 NPM1 sin FLT3-ITD BZIP mutado CEBPA
Intermedio	FLT-ITD T (9;11) (p21.3;q23.3)/MLLT3:KMT2A Otras alteraciones no clasificadas en favorable o adverso
Adverso	T (6 ;9) (p23 ; q34) /DEK : NUP214 T (11q23.3) /KMT2A rearreglos T (9 ;22) BCR/ABL1 (8 ;16) (p11 ; p13) /KAT6A : CREBBP Inv. (3) (q21.3q26.2) o t (3 ;3) (q21.3: q26.2) GATA2 T (3q26.2 ; v) /MECOM (EVI1) -5 o del (5q) -7, -17 (abn (17p) Cariotipo complejo Mutación en ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2 Mutación en TP53

Translocaciones más relevantes

Translocación 9;22 (cromosoma Philadelphia): es una translocación recurrente, entre el cromosoma 9 y 22. Induce a la activación constitutiva de una quinasa de ABL. La frecuencia de esta translocación es baja en población pediátrica, 1-5%, con un mal pronóstico. (Chiaretti et al., 2014; Yeung et al., 2022).

Translocación 12;21 (ETV6/RUNX1): es la alteración genética más frecuente en niños (25%). Se origina de la t (12;21) (p12;q22) que genera un gen de fusión del ETV6 y RUNX1. Esta translocación se ha relacionado con buen pronóstico y buena respuesta terapéutica. La SG de los pacientes con t(12;21) es superior al 90%, sin embargo se han reportado recaídas tardías asociadas. (Chiaretti et al., 2014) (Bhojwani et al., 2015; Yeung et al., 2022)

Translocación 1:19 (E2A/PBX1): esta translocación genera el rearreglo con fusión génica E2A/ PBX1, asociado de manera más común con el inmunofenotipo pre-B, presente en el 1-5% de los casos. La proteína de fusión generada induce arresto en la diferenciación celular y formación tumoral. Se ha relacionado con aumento de riesgo de recaída aislada al SNC, sin embargo, con los esquemas de alta intensidad se ha disminuido el impacto pronóstico. (Chiaretti et al., 2014) (Bhojwani et al., 2015; Yeung et al., 2022)

Reordenamientos del gen MLL: el gen del linaje mixto de leucemia o MLL, localizado en brazo largo del cromosoma 11, se fusiona con una variedad de genes. Se puede alterar tanto en LLA como en LMA. Actualmente se conoce como KMT2A o gen de la histona de lisina K metiltransferasa 2 A. (Richard-Carpentier et al., 2021; Wright & Vaughan, 2014; Yeung et al., 2022) Las parejas génicas que ocupan más del 90% de las combinaciones son: t (4;11) AFF1 con el gen de fusión MLL-AFF1 (AF4), t (9;11) MLLT3, t (11;19) MLLT1 y t (10;11) MLLT10. (González Cabrera et al., 2021). (Bhojwani et al., 2015).

La prevalencia en poblaciones pediátricas con LLA se ha reportado entre 2.5-5%, siendo más frecuente en menores de 1 año (70-80%). Estos reordenamientos están asociados a mal pronóstico, con características de riesgo alto como edad temprana, hiperleucocitosis y pobre respuesta al tratamiento. Los pacientes tienen una supervivencia libre de eventos (SLE) y (SG) menor. (Qiu et al., 2022).

En cuanto a rearreglos en el gen KMT2A en LMA están presentes el 15-20% de los casos. Se clasifican de riesgo intermedio, con una SG del 40-50%, a excepción de la t (11q23.3) (Tomizawa & Tsujimoto, 2023).

Inv. 16 (p12q22) y Translocación 8:21: los productos de fusión de estas dos alteraciones, RUNX1/RUNX1T1 y CBF/MYH11, están dentro de una familia de proteínas de factores de transcripción de unión nuclear. (Lagunas-Rangel, 2016).

La inv. (16), se presenta en el 5% de los casos de LMA, con un pronóstico favorable. Mientras que la t (8;21) está presente en el 5-12% de las LMA (Alfredo col, 2016) (Kellaway et al., 2020).

Asociación con pronóstico de los pacientes

La incorporación de estas alteraciones genéticas, y la mejor estratificación pronóstica de los pacientes ha ayudado a mejorar los resultados al permitir una clasificación correcta del riesgo y optimización de la terapia, con disminución de la intensidad para minimizar toxicidad (Yeung et al., 2022).

Tanto en LLA como en LMA, ya se ha descrito como ciertas alteraciones genéticas confieren un pronóstico diferente a cada paciente y se han estudiado en diferentes poblaciones.

En un estudio en la India, de 117 pacientes con LLA se encontró que, si bien en el 52% no había ninguna alteración presente, las más comunes reportadas fueron: hiperdiploidía, BCR-ABL y la t (12;21). Con una SG de 72% y SLE de 65%, se encontró una asociación entre menor SLE en los pacientes con citogenética de alto riesgo con tasas de recaída del 26 % vs 0% en la de buen pronóstico (Agarwal et al., 2020).

En un estudio mexicano, realizado en un centro del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en donde se estudiaron 91 muestras de pacientes con LLA por medio de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), se encontró que la t (12;21) estuvo presente en el 7% de los pacientes mientras que la t(1;19) en el 5%. Esta frecuencia en esta población mexicana se encuentra por debajo de lo reportado en países como EUA o Inglaterra (30%). (Guerra-Castillo et al., 2016)

La baja frecuencia de translocaciones de buen pronóstico, como la t(12;21) en poblaciones hispanas se ha demostrado y en México se ha encontrado en alrededor del 6-15% en comparación a caucásicos que es del 25%. (Mata-Rocha et al., 2022)

En un estudio multicéntrico de Ciudad de México, por medio de PCR se identificó t (12;21) en el 10%, la t (1;19) en el 7.5%, KMT2A-AFF1 (2.8%) y BCR-ABL (3.6%) en pacientes pediátricos con LLA. Lo cual es consistente con otros estudios, donde se encuentra que la frecuencia de la t (12;21) es menos común a comparación de otros países, mientras que la t(1;19) es un poco más frecuente.

(Manuel Mejía-Aranguré et al., n.d.) En este mismo estudio, se encontró una correlación entre la t(12;21) y un pronóstico favorable, con una SLE 100%, así como el mal pronóstico en las alteraciones en KMT2A con una SLE del 56%, mientras que en la t(1;19) y BCR-ABL fue intermedia del 89% y 86% respectivamente. (Manuel Mejía-Aranguré et al., n.d.)

Se evaluó la respuesta al tratamiento asociado con anomalías citogenéticas en LLA, donde se analizó a 80 pacientes pediátricos con LLA en un centro y se evaluó la remisión al final de la inducción. Se analizó la citogenética por medio de cariotipo y se encontró que la presencia de alteraciones misceláneas (hipo diploidía, t (9;22), t (1;19) y la t (12;21)) tenían una tasa de falla a la inducción mayor a comparación de los otros pacientes (Niaz et al., 2022).

En una cohorte colombiana, de 51 pacientes pediátricos con LMA, en donde se analizó tanto por cariotipo, FISH y secuenciación de siguiente generación (NGS por siglas en inglés) se encontró que los más frecuentes fueron MLL (19.6%), t(8;21) (15%) y la inv. (16) (11%). Sin embargo, la única asociación significativamente estadística en cuanto al pronóstico fue en FLT3 (Yunis et al., 2023).

En un estudio mexicano de pacientes pediátricos con LMA en donde se identificó la frecuencia de los 5 genes de fusión más comunes, en un total de 77 pacientes de 9 hospitales, se encontró que la prevalencia de t (8;21) fue del 22%, PML-RARA e inv.(16) del 20 y 5% respectivamente y BCR-ABL del 2.6%. (Sepúlveda-Robles et al., 2022)

Planteamiento del problema

A pesar de la información y caracterización de poblaciones de países como Estados Unidos, la información sobre la LMA y LLA, y sus alteraciones genéticas en la población mexicana es escasa, debido a las limitantes económicas para realizar un panel molecular ampliado a todos los pacientes de nuevo diagnóstico, con pocos estudios que relacionen la presencia de estas alteraciones con un pronóstico en nuestra población.

En niños mexicanos atendidos en hospitales públicos, la identificación de translocaciones cromosómicas no se realiza de manera rutinaria en todos los centros. En nuestro centro se cuenta desde el 2023 un panel de translocaciones el cual se realiza a todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda.

Existen diversas técnicas que se pueden utilizar como cariotipo, hibridación *in situ* (FISH), PCR, NGS y kits comerciales de detección de alteraciones moleculares comunes, que son costosos y no están disponibles en todas las unidades. Con el fin de clasificar a los pacientes, el panel molecular de esta unidad que detecta 7 translocaciones comunes y clínicamente relevantes ayuda a que la estratificación del riesgo de los pacientes sea más eficaz y rentable.

El costo de un panel molecular más extenso, el cual incluye 36 translocaciones y alteraciones genéticas, en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González” es de \$18 000 pesos mexicanos, a comparación del panel de 7 translocaciones que es de \$12 000 pesos mexicanos. Además de esta diferencia de precio, al poder identificar las alteraciones genéticas más frecuentes de alto riesgo y que tienen un impacto en el tratamiento se puede identificar a los pacientes, con el fin de estratificar su terapia según su riesgo y disminuir el costo global de la atención médica de una manera costo-efectiva.

Justificación

Es importante estudiar si las variaciones étnicas de nuestra población, cambia con respecto a lo reportado en otras, en cuanto a la prevalencia de alteraciones cromosómicas recurrentes en niños con leucemia aguda, y si su presencia está asociada con un impacto significativo en la supervivencia global y libre de evento.

A pesar de la evidencia, en nuestro medio detectar una amplia gama de alteraciones moleculares asociadas con el pronóstico de la leucemia aguda es complicado en términos de tiempo y recursos.

El panel molecular más amplio es costoso, y dentro de este panel de 7 translocaciones se encuentran las más frecuentes y relevantes, por lo que es una

estrategia costo-efectiva en lugares de recursos limitados. Se toman en cuenta las translocaciones más comunes de buen pronóstico, o las que confieren muy mal pronóstico.

La estratificación del riesgo es uno de los elementos más importantes para un tratamiento exitoso, tanto en LLA o LMA, con el fin de asignar a los pacientes un tratamiento de intensidad suficiente, derivarlos a tratamientos necesarios como un trasplante o evitar el exceso de toxicidad.

El detectar una gama amplia de translocaciones tanto en LLA como en LMA tiene importantes implicaciones pronósticas, sin embargo, es complicado debido a tiempo y recursos. Por lo que, al optimizar, podría ser costo-efectivo al detectar las alteraciones más comunes en nuestra población y ayudar a guiar la estratificación, así como el tratamiento en el centro.

Existen pocos datos sobre las alteraciones moleculares en pacientes pediátricos en el Noreste del país. Incluso en nuestro centro aún no hay información acerca de este panel de 7 translocaciones, sobre la prevalencia de las alteraciones genéticas en la población y su asociación con el pronóstico.

Por lo que la detección de las alteraciones citogenéticas es útil tanto para la caracterización molecular de nuestra población y para ayudar a establecer un protocolo de tratamiento adecuado al riesgo de cada paciente, así como para estimar el pronóstico de los pacientes.

Hipótesis nula

Las translocaciones de los pacientes pediátricos con leucemia en nuestro medio son iguales a las reportadas en la literatura, sin cambios en la frecuencia de las translocaciones de mal pronóstico.

Hipótesis alternativa

Las translocaciones de los pacientes pediátricos con Leucemia en nuestro medio son distintas a las reportadas en la literatura con mayor frecuencia de translocaciones de mal pronóstico.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de 7 translocaciones detectadas por PCR en pacientes con LLA y LMA y cuál es su asociación con el pronóstico de estos pacientes?

Objetivos

Objetivo principal

Evaluar la prevalencia de 7 translocaciones detectadas por un panel de PCR y su posible asociación con el pronóstico en pacientes pediátricos con leucemia aguda en el Hospital Universitario de Monterrey.

Objetivos secundarios

- Describir las modificaciones en el grupo de riesgo de acuerdo con los resultados del panel de translocaciones
- Valorar la utilidad del panel de PCR más comunes, en un medio de recursos limitados.
- Describir el impacto clínico con la respuesta a esteroide, enfermedad mínima residual post inducción, eventos de muerte o recaída.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio retrospectivo, analítico, observacional, no aleatorizado y longitudinal.

Población de estudio

Pacientes pediátricos de 0 a 17 años con diagnóstico reciente de leucemia aguda (LLA y LMA) tratados en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el centro universitario contra el cáncer, en el servicio de hematología pediátrica, de enero 2023- a septiembre 2025.

Muestra

La selección de la muestra será poblacional y a conveniencia. Se espera incluir un estimado de 30 participantes, debido a que la cantidad de pacientes en el centro es de aproximadamente 30 casos por año.

Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos de 0-17 años
- Pacientes con diagnóstico de LLA y LMA
- Pacientes diagnosticados con leucemia aguda y que cuenten con el panel molecular por PCR de 7 translocaciones (kit de HEMAVISION 7Q), en Hospital Universitario.
- Expedientes completos

Criterios de exclusión

- Pacientes mayores de 17 años
- Pacientes con otro diagnóstico hematológico
- Pacientes sin datos completos en expediente electrónico o físico
- Pacientes a los que no se les realizó el panel molecular de 7 translocaciones (kit de HEMAVISION 7Q).

Criterios de eliminación

- Cambio de centro de atención

Lugar de trabajo

El trabajo se llevará a cabo en las instalaciones del Centro Universitario contra el cáncer perteneciente al Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, UANL.

PROCEDIMIENTOS

Se seleccionarán a pacientes pediátricos del servicio de Hematología en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con diagnóstico de leucemia aguda, tanto LLA como LMA.

Se recopilaron datos demográficos (edad, sexo), diagnóstico, inmunofenotipo, datos para estratificación el riesgo como: leucocitos al diagnóstico, estatus del SNC, edad al diagnóstico, respuesta a ventana esteroidea, mínima residual post- inducción y alteraciones moleculares reportadas en panel por PCR. Además de datos sobre su evolución clínica, como respuesta terapéutica inicial, eventos como recaída a medula ósea u otro sitio extramedular, refractariedad terapéutica o muerte.

A todos los pacientes con diagnóstico de LA se les realiza el panel de translocaciones (Tabla 5), como abordaje inicial de su enfermedad dentro del centro. Este panel se toma ya sea por sangre periférica o por medio de un aspirado de medula ósea. Los resultados se anexan a los expedientes de los pacientes. Se realizará un análisis de asociación con las características clínicas de los pacientes mediante una revisión de expedientes clínicos.

Panel molecular de traslocaciones relacionadas a leucemias

El panel molecular utiliza el kit de HEMAVISION 7Q, el cual consiste en la detección de 7 translocaciones cromosómicas frecuentes implicadas en la leucemia crónica y aguda mediante RT-qPCR a partir de muestras de sangre o médula ósea. El kit cuenta con un control endógeno (ABL1) y un control interno de amplificación. Las translocaciones detectadas son las siguientes: t(1;19) (q23;p13) (TCF3-PBX1) t(4;11) (q21;q23) (KMT2A-AFF1) t(8;21) (q22;q22) (RUNX1-RUNX1T1) t(9;22) (q34;q11) (BCR-ABL1) t(12;21) (p13;q22) (ETV6-RUNX1) t(15;17) (q24;q21) (PML-RARA) inv(16) (p13;q22) (CBFB-MYH11), además, el kit puede detectar las diferentes isoformas representadas en la tabla 4. Brevemente, se toman 5 ml de muestra de sangre periférica o médula ósea, y se extrae el RNA por columna. Se procede a la síntesis del cDNA a partir de 0.1-1 µg de RNA con el siguiente programa: 42°C por 60 min, 95°C por 5 min y 0°C por 1 min. Posteriormente se colocan 2 ul del producto de cDNA para la reacción de qPCR siguiendo el programa: 95°C por 15 min, 40 ciclos de 95°C por 30 seg, 60°C por 50 seg y 72°C por 80 seg. Finalmente procede con el análisis de los datos.

Tabla 4 Panel molecular de translocaciones relacionadas a leucemia

Gen de fusión	Translocación	Fw primer-Rev primer
TCF3-PBX1	T (1;19)(q23;p13)	TCF3 ex16-PBX1 ex3
ETV6-RUNX1	T(12;21) (p13;q22)	ETV6 ex5-RUNX1 ex5
KMT2A-AFF1	T(4;11) (q21;q23)	KMT2A ex7-AFF1 ex9
BCR-ABL	t(9;22)(q34;q11) (m-bcr P190)	BCR ex1-ABL1 ex3
BCR-ABL	t(9;22) (q34;q11) (m-bcr P210)	BCR ex12-ABL1 ex3
BCR-ABL	t(9;22) (q34;q11) (m-bcr P230)	BCR ex19-ABL1 ex3
PML-RARA	(bcr3) t(15;17)(q24;q21)	PML ex3- RARA ex3
PML-RARA	(bcr2) t(15;17) (q22;q21)	PML ex2-RARA ex3
PML-RARA	(bcr1) t(15;17) (q22;q21)	PML ex6a-RARAex3
CBFB-MYH11	Inv. 16 (p13q22)	CBFB ex4-MYH11 ex31
RUNX1-RUNX1T1	T(8;21)(q22;q22)	RUNX1 ex6- RUNX1T1 ex3

Análisis estadístico

En la estadística descriptiva, se reportaron frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Para variables numéricas se reportarán medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana; desviación estándar/rango Inter cuartil), así como frecuencias absolutas y porcentajes.

En cuanto a la estadística inferencial, los datos serán sometidos primeramente a la prueba de Kolmogórov-Smirnov para determinar su distribución. Para la comparación de variables categóricas independientes se empleará la prueba de chi cuadrada de Pearson o prueba exacta de Fisher, mientras que para comparar variables numéricas entre dos grupos independientes se utilizará la prueba de t de Student o prueba de U de Mann-Whitney. Se realizará un análisis de regresión logística para determinar la asociación de translocación con desenlace de interés.

Se realizará análisis de supervivencia mediante gráficos de Kaplan-Meier y prueba de log-rank para calcular supervivencia global y la supervivencia libre de evento de acuerdo con si presentan o no cada translocación.

Se tomaron los valores de $p \leq 0.05$ y un intervalo de confianza al 95% como estadísticamente significativos. Se utilizará el paquete estadístico IBM SPSS versión para el análisis.

Aspectos éticos

Este estudio fue sometido a comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Se encuentra bajo los lineamientos de la Ley general de Salud en Materia de Investigación para la Salud y sigue las normativas internacionales sobre los estudios de investigación que involucran seres humanos. Conforme al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Título 2°, Capítulo 1°, Artículo 17, Fracción III, el riesgo de este estudio es considerado como “sin riesgo”. Además de ir conforme a la Declaración de Helsinki, los principios contenidos en el Código de Núremberg y el Informe Belmont.

Recursos, financiamiento y factibilidad

Recurso humano: investigador, subinvestigadores y coordinadores del trabajo. La recolección de datos se realizó por la tesista.

Recurso físico: es necesario un equipo de cómputo para recolección de datos.

El financiamiento del presente estudio será realizado con recursos propios del servicio de pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de manera que no se solicitaran recursos de instituciones o empresas externas.

Factibilidad

Es factible ya que los recursos necesarios se encuentran en el servicio de Hematología pediátrica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González. La experiencia y los antecedentes del grupo de investigadores hacen factible el desarrollo del proyecto y además se cuenta con el equipo básico para las actividades de soporte de investigación: computadora con acceso a internet,

impresora, hojas de papel tamaño carta y software necesario para el análisis de los datos.

Resultados

Descripción general de la cohorte

Se analizaron un total de 62 pacientes diagnosticados con LA entre mayo 2023 y julio 2025, siendo la mayoría diagnóstico de LLA en 54 casos (87.1%), y LMA los 8 restantes (12.9%). Las categorías diagnósticas se muestran en la **Tabla 5**. En la **Tabla 6** se muestran las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.

La mediana de edad fue de 4 años (rango 0.5-16), y el 53.2% eran del sexo masculino. La muestra obtenida para el diagnóstico fue de médula ósea en el 79%. La mediana de leucocitos al diagnóstico fue de $6.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ (rango Inter cuartil [RIC], 2.91-20.65), y el 73.8% tenían una cuenta menor a $20 \times 10^3/\mu\text{L}$. El grupo de LCR al diagnóstico fue en su mayoría SNC 1 (79%). De estas variables, la única en la que se mostró diferencia entre las categorías LLA y LMA fue la edad, siendo significativamente mayor la edad en pacientes con neoplasias mieloides (<0.001).

Tabla 5 Categorías diagnósticas de los pacientes pediátricos con leucemia aguda.

Diagnóstico	N(%)
LLA pro-B	2 (3.2)
LLA B pre-B	6 (9.7)
LLA-B común	45 (72.6)
LLA-T	1 (1.6)
LMA M3	3 (4.8)
LMA M4	2 (3.2)
LMA no especificada	2 (3.2)
Leucemia mielo monocítica crónica juvenil	1 (1.6)

Tabla 6 Características generales del total de la población con leucemia aguda

Variable	Total	Linfoides N 54(%)	Mieloides N 8(%)	p
Edad (años)				<0.001
Mediana	4.5	4	11	
Rango	0.5-16	0.5-15	8-16	
Sexo				1.000
Femenino	29 (46.8)	25 (46.2)	4 (50)	
Masculino	33 (53.2)	29 (53.7)	4 (50)	
Muestra				0.186
Medula ósea	49 (79)	41 (76)	8 (100)	
Sangre periférica	13 (21)	13 (24)	0	
Hemoglobina al diagnóstico (g/dL)				0.455
Mediana	7.0	7.2	6.7	
Rango Inter cuartil	4.84-8.62	4.28-8.67	6.03-8.10	
Leucocitos al diagnóstico (X 10³/µL)				0.724
Mediana	6.20	6.20	10.32	
Rango Inter cuartil	2.91-20.65	2.91-20.05	3.03-29.10	
Grupos de leucocitos al diagnóstico				0.418
<20 X 10 ³ /µL				
20-50 X 10 ³ /µL	45 (73.8)	40 (75.5)	5 (62.5)	
>50 X 10 ³ /µL	13 (21.3)	10 (18.9)	3 (37.5)	
	3 (4.9)	3 (5.7)	0	
Neutrófilos al diagnóstico (X 10³/µL)				0.326
Mediana	0.54	0.47	0.82	
Rango Inter cuartil	0.23-1.23	0.21-1.13	0.33-5.16	
Plaquetas al diagnóstico (X 10³/µL)				0.149
Mediana	46.0	56.0	22.7	
Rango Inter cuartil	16.0-84.6	15.7-100.4	16.7-45.2	
LDH al diagnóstico (UI/L)				0.329
Mediana	365	365	241	
Rango Inter cuartil	240.3-588.5	247-613	200-436	
LCR al diagnóstico				0.585
SNC1	49 (79.0)	42 (77.8)	7 (87.5)	
SNC2	7 (11.3)	7 (13)	0	
SNC3	2 (3.2)	2 (3.7)	0	
No evaluado	4 (6.5)	3 (5.6)	1 (12.5)	
Riesgo				0.812
Bajo	6 (9.7)	5 (9.3)	1 (12.5)	
Intermedio	24 (38.7)	22 (40.7)	2 (25)	
Alto	31 (50.0)	26 (48.1)	5 (62.5)	
Sin datos	1 (1.6)	1 (1.9)	0	
EMR post-inducción				0.347
Negativa	34 (54.8)	32 (59.3)	2 (25.0)	
Positiva	12 (19.4)	9 (16.7)	3 (37.5)	
Detectada	8 (12.9)	8 (14.8)	0	
No evaluado	8 (12.9)	5 (9.3)	3 (37.5)	

En cuanto, al estado genético, evaluado por el panel de molecular 7 translocaciones (**Tabla 7**), en 17 pacientes (27.4%) se confirmó la presencia de algún tipo de translocación, mientras que fue negativo en 42 (67.7%) y en 3 casos

no fue posible realizar el estudio (4.8%). La mutación más frecuente fue la translocación t (12;21) en 9 pacientes con LLA-B.

Además, el panel se realizó también en 16 pacientes por un evento de recaída, 14 en pacientes con LLA y 2 en casos de LMA, de los cuales 3 y 2 pacientes tenían algún tipo de translocación presente respectivamente.

Tabla 7 Evaluación del estado mutacional de los pacientes

Mutación	Linfoideas N 54(%)	Mieloides N 8(%)
Presente	12 (22.2%)	5 (62.5%)
(1;19) (12;21) KMT2A-AFF1 PML-RARA Inv 16 8;21	2 (3.2%) 9 (14.5%) 1 (1.56%)	2 (25%) 1 (12.5%) 2 (25%)
Ausente	40 (74.1%)	2 (25%)
No evaluado	2 (3.7%)	1 (12.5%)

La estratificación del riesgo de estos pacientes fue riesgo bajo en 9.7%, intermedio en 38.7% y alto en la mitad de los casos. Cabe mencionar que el hallazgo de translocaciones en el panel descrito arriba influía en la clasificación del riesgo asignado, como se muestra en la **Tabla 8**. Después del tratamiento de inducción a la remisión, 54.8% de los pacientes obtuvieron una enfermedad medible residual (EMR) negativa.

Tabla 8 Motivos de modificación de la clasificación del riesgo por el panel de translocaciones

Cambio de riesgo	Motivo
Bajo a intermedio	Sin presencia de translocación de buen pronóstico
Bajo a alto	1;19 KMT2A
Intermedio a alto	1;19 KMT2A

Impacto de las translocaciones en la supervivencia

Los análisis de sobrevida se realizaron en los pacientes con diagnóstico LLA-B que tuvieran evaluación de la respuesta posterior a la inducción por EMR, por ser

el grupo más numeroso y con mayor número de mutaciones encontradas en el panel molecular de translocaciones.

Se analizaron 49 pacientes con LLA de células B, con una mediana de edad de 4 años, y predominio de sexo masculino (57.1%) (**Tabla 9**). La mayoría de los pacientes tenían inmunofenotipo compatible con LLA-B común (83.7%). 10 pacientes (20%) tuvieron una translocación detectada en el panel, mientras que no se detectó ninguna en el 75.5%, y no fueron evaluadas en 4.1%. De las mutaciones encontradas, la mayoría fueron t (12;21) (n=7), seguido de t (1;19) (n=2) y KMT2A-AFF1 (n=1). Todos fueron negativos para la mutación BCR/ABL1. Dos pacientes contaban con diagnóstico de trisomía 21.

Los parámetros de la biometría hemática al diagnóstico mostraron una mediana de hemoglobina de 7 g/dl, leucocitos de $7.17 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos de $0.6 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas de $56 \times 10^3/\mu\text{L}$, y LDH de 438 UI/L. El estatus de LCR al diagnóstico fue SNC 1 en el 81.6%, y la mayoría respondió a esteroides al día 8 (79.6%). La enfermedad medible residual (EMR) posterior a la inducción fue negativa en 65.3%, positiva en 18.4% y detectada en 16.3%. Los pacientes fueron estratificados como riesgo bajo en 6.1%, intermedio en 42.9% y alto en 51%.

Tabla 9 Características generales del subgrupo de pacientes con LLA-B

Variable		Total N 49(%)
Edad	mediana (rango)	4 (0.5-15)
Sexo		
	Masculino	28 (57.1)
	Femenino	21 (42.9)
Diagnóstico		
	LLA pro-B	2 (4.1)
	LLA pre-B	6 (12.2)
	LLA-B común	41 (83.7)
Mutación detectada por panel		
	Ausente	37 (75.5)
	Presente	10 (20.4)
	No evaluado	2 (4.1)
Parámetros bioquímicos y del hemograma al diagnóstico		
Hemoglobina	mediana (RIC)	7 (4.29-8.67)
Leucocitos	$\times 10^3/\mu\text{L}$ mediana (RIC)	7.17 (3.66-21.50)

Neutrófilos	X 10 ³ /µL mediana (RIC)	0.6 (0.28-1.23)
Plaquetas	X 10 ³ /µL mediana (RIC)	56 (16.05-100.35)
LDH	mediana (RIC)	438 (243.0-635.5)
LCR al diagnóstico		
	SNC 1	40 (81.6)
	SNC 2	7 (14.3)
	SNC 3	2 (4.1)
Riesgo LLA		
	Bajo	3 (6.1)
	Intermedio	21 (42.9)
	Alto	25 (51.0)
Respuesta a esteroides		
	Sin respuesta	3 (6.1)
	Respuesta	39 (79.6)
	No evaluado	7 (14.3)
EMR post-Inducción		
	Negativa	32 (65.3)
	Positiva	9 (18.4)
	Detectada	8 (16.3)

La mediana de seguimiento fue de 12 meses (IC 95%, 9-14), dos pacientes sufrieron recaída muy temprana (7 y 9 meses). Cuatro pacientes se sometieron a un trasplante de células hematopoyéticas (TCH) (3 por EMR positiva posterior a la inducción y un paciente por recaída). La supervivencia global (SG) a 1 año fue de 85.7% (IC 95%, 65.8-94.4), como se observa en la **Figura 1**; ningún paciente falleció durante la fase de inducción a la remisión. Respecto a la supervivencia libre de recaída, esta fue de 83.7% a 1 año (**Figura 1**).

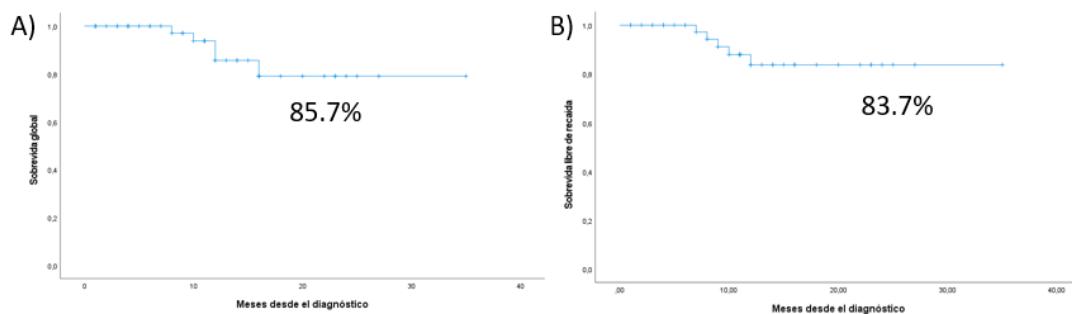


Figura 1 A. Sobrevida global de la cohorte B. Sobrevida libre de recaída a 1 año.

Los análisis de SG de acuerdo con las características clínicas y de translocación evaluadas se muestran en la **Tabla 10** y en la **Figura 2** para las variables clínicas y la **Figura 3** para las determinaciones mutacionales.

Tabla 10 Análisis de las variables estudiadas sobre la sobrevida global del subgrupo con LLA-B

Variable	Num. pacientes	SG % a 1 año (IC 95%)	p
Todos los pacientes			
SG de cohorte completa	49	85.7 (65.8-94.4)	NA
Edad			
<1 año	2	50 (0.6-91.0)	0.071
1-10 años	42	95.8 (73.9-99.4)	
>10 años	5	60 (12.6-88.2)	
Estatus LCR			
SNC 1	40	94.4 (66.6-99.2)	<0.001
SNC 2	7	68.6 (21.3-91.2)	
SNC 3	2	No calculable	
Leucocitos al diagnóstico			
<20 X 10 ³ /µL	36	95.2 (70.7-99.3)	<0.001
20-50 X 10 ³ /µL	10	83.3 (27.3-97.5)	
>50 X 10 ³ /µL	3	0	
Estratificación global de riesgo			
Bajo	3	100	0.0268
Intermedio	21	100	
Alto	25	69.2 (36.6-87.4)	
Translocaciones			
t(12;21) presente	7	100 (NA)	0.237
t(12;21) ausente	40	81.3 (56.8-92.7)	
t(1;19) presente	2	0	<0.001
t(1;19) ausente	45	92.2 (71.5-98.0)	
KMT2-AFF1 presente	1	0	0.0268
KMT2-AFF1 ausente	46	89 (69.1-96.4)	
EMR post-Inducción			
Negativa	32	88.9 (61.8-97.2)	0.261
Detectada / Positiva	17	80.2 (40.3-94.8)	

Tabla 6. Análisis de las variables estudiadas sobre la sobrevida global del subgrupo con LLA-B

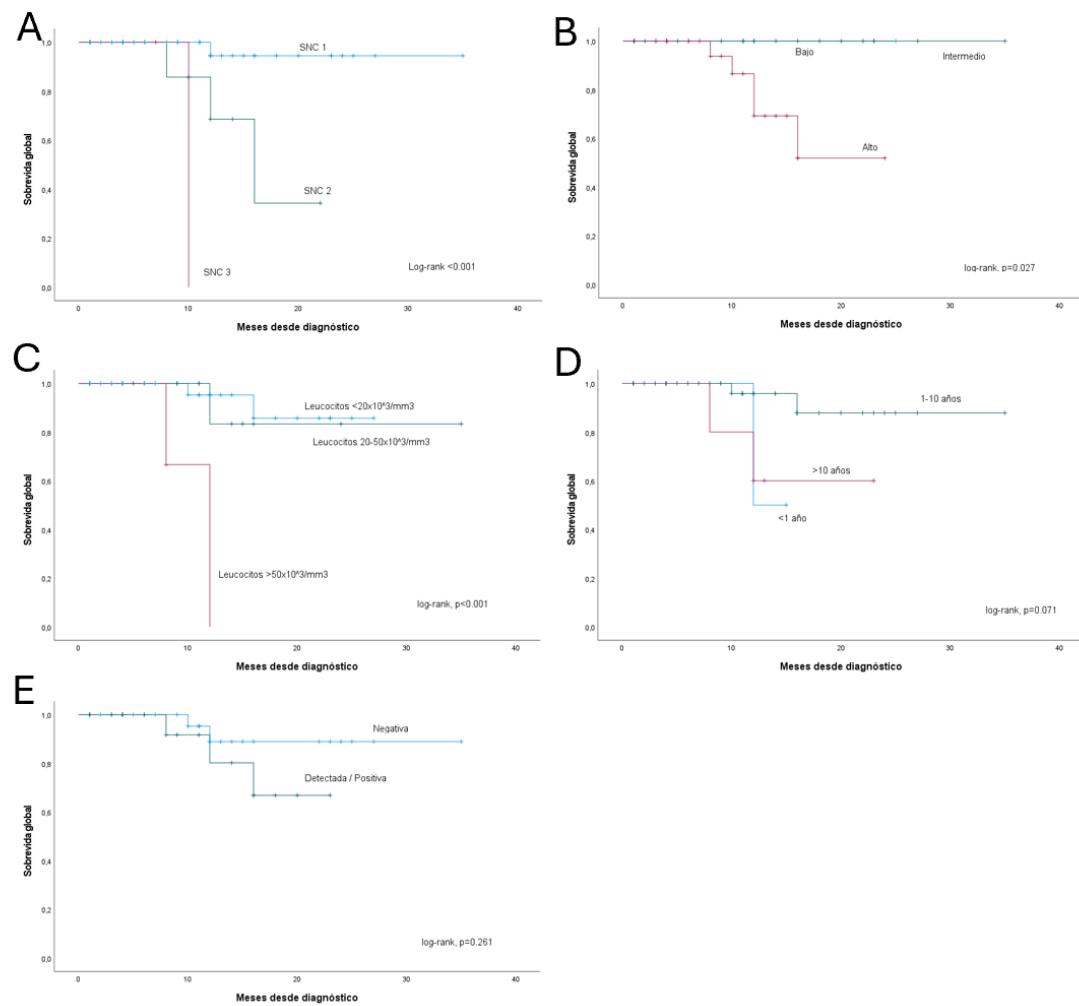


Figura 2. Sobrevida global de acuerdo con diferentes variables estudiada. A. Segundo estatus de LCR al diagnóstico; B. Segundo estratificación de riesgo; C. Segundo cifra de leucocitos; D. Segundo grupo de edad; E. Segundo EMR post-inducción

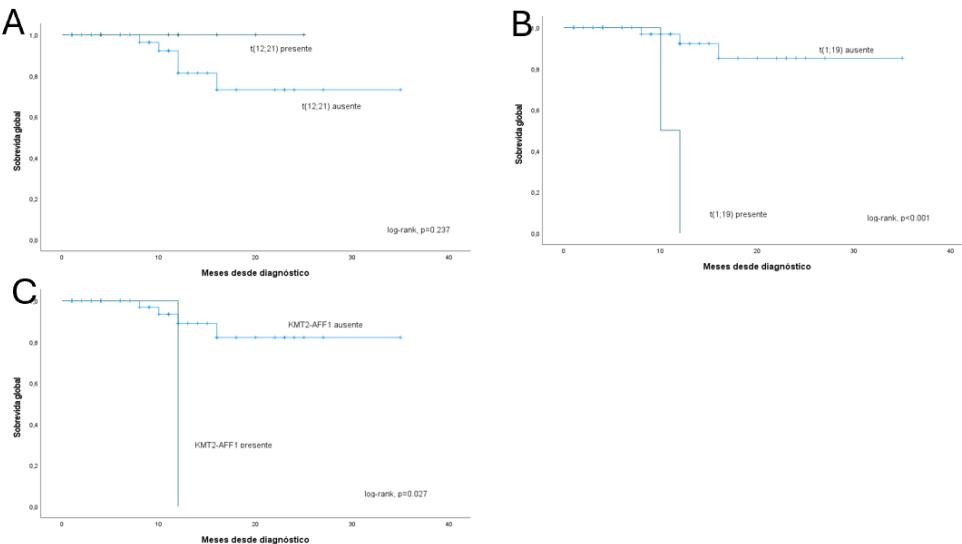


Figura 3. Sobrevida global de acuerdo con las mutaciones confirmadas en pacientes con LLA-B. A. Presencia de t(12;21); B. Presencia de t(1;19); C. Presencia de t(4;11) KMT2-AFF1

Se observó que el estatus de LCR al diagnóstico, la cuenta de leucocitos al diagnóstico, la estratificación global de riesgo, la presencia de t (1;19) y la presencia de T(4;11) (q21;q23) / KMT2-AFF1 se asociaron significativamente con la SG, con un log-rank con $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.027$, $p<0.001$ y $p=0.027$, respectivamente. Por otro lado, los análisis de SG de acuerdo con la presencia de t (12;21), EMR post-inducción, y grupo de edad no mostraron diferencias estadísticamente significativas, con $p=0.237$, $p=0.261$ y $p=0.071$, respectivamente.

Se realizó una comparación de la supervivencia según la presencia de translocaciones en conjunto. Se observó una SG a 12 meses para los pacientes con t (12;21) del 100%, 90% para quienes no tenían t(12;21) o t(1;19) y de 0% para los casos con t(1;19), lo cual fue estadísticamente significativo (log-rank, $p<0.001$) (**Figura 4**).

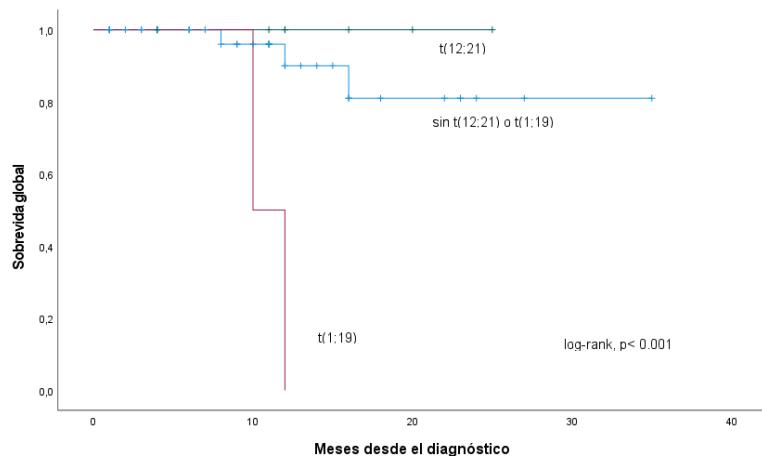


Figura 4. Sobrevida global a 1 año según estado mutacional.

Se realizaron regresiones de Cox univariadas para las características más importantes de los pacientes (**Tabla 11**). Se encontró diferencias significativas en las variables de cuenta de leucocitos ($p=0.014$), estatus de LCR ($p=0.015$), y estatus de la translocación $t (1;19)$ ($p=0.004$). Al incluir las variables con significancia estadística (con excepción de la $t (1;19)$ debido al escaso número de eventos) al modelo multivariado, se encontró significancia estadística en el efecto del estatus del SNC inicial sobre la SG.

Tabla 11 Análisis univariado y multivariado con relación a SG en el subgrupo con LLA-B

Variable	Análisis univariado			Análisis multivariado	
	N	Hazard ratio (IC 95%)	p	Hazard ratio (IC 95%)	p
Edad			0.137		
	<1 año	2	7.80 (0.62-97.18)		
	1-10 años	42	Ref		
	>10 años	5	6.14 (0.83-45.27)		
Sexo			0.392		
	Femenino	21	Ref		
	Masculino	28	0.46 (0.08-2.74)		
Leucocitos			0.014		0.123
	<20 X 10 ³ /μL	36	Ref		
	20-50 X 10 ³ /μL	10	1.41 (0.13-15.65)		
	>50 X 10 ³ /μL	3	21.84 (2.5-190.7)		

Estatus LCR			0.015		0.028
SNC 1	40	Ref		Ref	
SNC 2	7	21.24 (1.26-118.6)		7.98 (0.42-152.6)	
SNC 3	2	103.8 (3.93-2736.0)		402 (4.93-32760)	
Grupo inicial de riesgo (NCI)			0.051		
Estándar	40	Ref			
Alto	9	6.33 (0.99-40.5)			
Estratificación global de riesgo			0.999		
Bajo	3	Ref			
Intermedio	21	0.96 (<0.001->1000)			
Alto	25	0.60 (<0.001->1000)			
EMR post-Inducción			0.284		
Negativa	32	Ref			
Detectada /Positiva	17	2.68 (0.44-16.18)			
Estatus t(12;21)			0.469		
Ausente	45	Ref			
Presente	2	0.03 (<0.001-322.4)			
Estatus t(1;19)			0.004		
Ausente	45	Ref			
Presente	2	17.43 (2.43-124.9)			
Estatus KMT2-AFF1			0.068		
Ausente	46	Ref			
Presente	1	8.29 (0.86-80.23)			

Modificación de la clasificación del riesgo LLA-B

La clasificación de riesgo inicial se realizó según edad, leucocitos al diagnóstico, respuesta a esteroides al día 8 y evaluación del SNC. Al contar con el resultado del panel de traslocaciones se realiza una modificación del riesgo de acuerdo con lo reportado y posterior a la inducción con la evaluación de la EMR se clasifica de manera final el riesgo (Tabla 12).

Se observó que el número de pacientes que tuvieron modificación del riesgo por el panel LLA, 21 pacientes, que inicialmente tenían una clasificación de

riesgo bajo y posterior al panel al no contar con translocación de buen pronóstico se clasificaron como riesgo intermedio. 4 pacientes con t (12;21) clasificados inicialmente como riesgo bajo, posterior a la evaluación post inducción aumentaron de riesgo a intermedio por de la EMRE detectable y 1 paciente a riesgo alto por EMRE positiva. 4 pacientes con translocación 12;21 permanecieron de riesgo bajo (**Figura 5**).

Los pacientes que tenían traslocaciones de alto riesgo como KMT2A o (1;19), permanecieron de alto riesgo porque tenían algún otro factor pronóstico adverso como SNC 3 o edad.

Tabla 12 Modificación del riesgo de los pacientes con LLA-B

	Riesgo inicial	Riesgo intermedio (Posterior a panel de translocaciones)	Riesgo final (Post EMRE post inducción)
Bajo	28	8	4
Intermedio	5	25	21
Alto	21	21	29

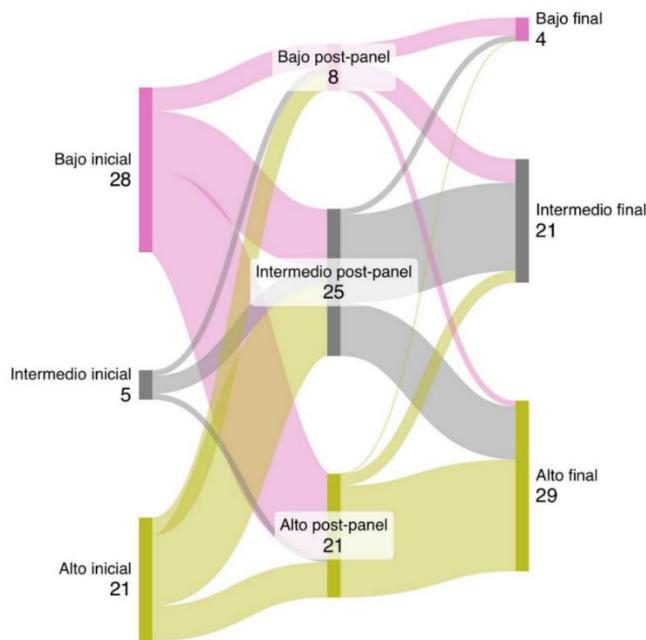


Figura 5. Modificaciones de estratificación de pacientes con LLAB según panel de translocaciones (Diagrama de Sankey).

Se realizo una revisión de una cohorte histórica, del 2017 al 2023 de pacientes con LLA-B a quienes se les realizo cariotipo como protocolo al diagnóstico y se comparo con los resultados obtenidos del panel en cuanto a la presencia de translocaciones o alguna otra alteración citogenética. De un total de 174 pacientes diagnosticados con LLA-B, se realizo el cariotipo en 97 pacientes. Se reporto sin crecimiento en 11 (11.3%) y sin alteraciones en el 47%.

De los 40 pacientes que, si se encontró alguna alteración citogenética, la más común fue hiperdiploidía en 26 pacientes, seguida de delección de algún cromosoma en 12. La presencia de translocaciones fue en 7 pacientes y fueron diferentes a las reportadas en el panel molecular de manera específica. (Tabla 13)

Tabla 13 Alteraciones citogenéticas por cariotipo en pacientes con LLA-B

Alteración citogenética	Número de pacientes
T (9;11)	1
T (4;11)	1
Inv. 16	1
T(1;1)	1
T(9;12)	1
T (15;17)	1
T (15;21)	1
Trisomía 21	4
Hiperdiploidía	26
Hipo diploidía	4
Delecciones	12

Discusión

El objetivo principal fue caracterizar las translocaciones en pacientes pediátricos con LA mediante un panel de 7 translocaciones. Del total de 62 pacientes analizados, la LLA fue la más frecuente (87.1%) y la LMA fue menos común (12.9%), que concuerda con las estadísticas nacionales e internacionales (Elgarten et al, 2020) (Jiménez-Morales, 2017).

La mediana de edad fue de 4 años, acorde a lo esperado y en la LMA tuvieron edades significativamente mayores ($p=<0.001$), lo que es consistente a otras poblaciones (Shimony, 2023) (Sectorial De Salud, 2013). En cuanto a las

características clínicas al diagnóstico, el 73% presento una cifra de leucocitos $<20 \times 10^3/\mu\text{L}$ y sin infiltración a sistema nervioso central (SNC 1), considerados ambos de bajo riesgo.

La estratificación de los pacientes mostro que la mitad fueron catalogados de alto riesgo, y los pacientes inicialmente clasificados como de bajo riesgo al no contar con una translocación de buen pronóstico fueron destinados a riesgo intermedio. Lo que refleja la influencia de esta variable pronostica con el fin de no dar un tratamiento menos intensivo de lo que necesitado. La clasificación de alto riesgo de nuestra población concuerda con lo reportado en otros estudios mexicanos, en donde mas del 50% son clasificados inicialmente incluso por no contar con estudios moleculares disponibles (Aguilar et al., 2021)

Se identifico la presencia de alguna translocación en el 27.4% de los casos, lo que es menor a lo reportado en la literatura en países desarrollados (50-80%)(Chiaretti et al., 2014). Sin embargo, en literatura mexicana, concuerda con otros estudios en donde la incidencia de translocaciones por PCR es del 20%. (Manuel Mejía-Aranguré et al., n.d.; Mata-Rocha et al., 2022) Es importante recalcar, que el panel cuenta solo con las 7 translocaciones más comunes, por lo que cierta población de pacientes puede quedar aun sin diagnosticar de otras alteraciones un poco menos comunes.

La alteración más frecuente fue la t (12:21), en 9 pacientes con LLA-B, seguida de t (1;19) y KMT2-AFF1 en un paciente respectivamente. Mientras que en LMA, se detectaron t (15;17), inv (16) y t (8:21). Congruente a lo descrito en poblaciones mexicanas, donde la frecuencia de t (12;21) es menor a lo reportado en poblaciones caucásicas. (Mata-Rocha et al., 2022; Moreira et al., 2023)

En la figura 6 se muestra una comparación de las translocaciones reportadas en pacientes pediátricos con LLAB en diferentes países, en donde observamos principalmente que en este estudio no hubo ningún paciente con BCR-ABL, mientras que la translocación t (12:21) fue más común, seguida de t (1;19).

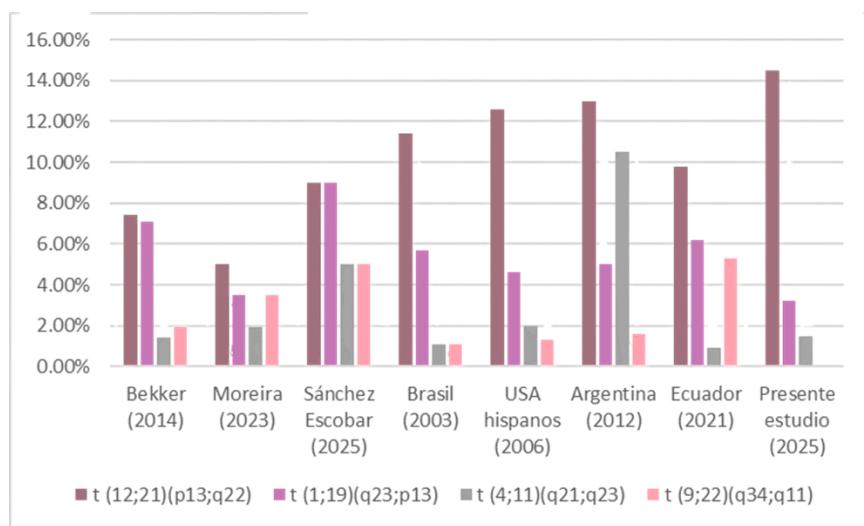


Figura 6 Comparación de la presencia de distintas translocaciones en poblaciones pediátricas en México y otros países.

En cuanto al análisis de supervivencia en el subgrupo de LLA-B, se observó que, aunque la SG a un año fue del 85.7%, si existen diferencias significativas asociado a factores clínicos y genéticos. La infiltración a SNC al diagnóstico, la cuenta leucocitaria y la estratificación del riesgo como tal mostraron un impacto en la SG. Se encontró en este estudio una SG mayor a la reportada en otros centros de México, de un 60-70%. (Moreira et al., 2023)

A nivel genético, la presencia de t (1;19) y t (4;11) se asociaron con desenlaces adversos, con SG de 0% en ambos casos. La t (12;21) no mostro una asociación estadísticamente significativa con la SG o SLE, aunque todos los portadores permanecieron vivos al cierre del seguimiento. Esto puede explicarse por el tamaño reducido de la muestra y el periodo corto de seguimiento, pero la t (12;21) persiste como un marcador de buen pronóstico.

Se observó que los factores clínicos como la cifra de leucocitos y el estatus del SNC al diagnóstico son predictores significativos de la SG, con peores resultados si se presenta con $>50 \times 10^3/\mu\text{L}$ y SNC3.

En estudios en países como India y Pakistán, se describen SG de 72% y SLE 65%, con menor supervivencia en pacientes con alteraciones citogenéticas de alto riesgo como rearreglos del gen MLL, BCR: ABL o t (1;19) (Agarwal et al., 2020)(Niaz et al., 2022).

Fue relevante observar la influencia del panel de translocaciones en la reclasificación del riesgo de los pacientes, modificando las categorías hacia mayor riesgo en presencia de translocaciones de mal pronóstico, como t (1;19), t (4;11) o t (9;22) o en la ausencia de la de buen pronóstico, t (12;21).

En la modificación donde se observó el mayor impacto, fue de riesgo bajo inicial a riesgo intermedio solo por la ausencia de la translocación de buen pronóstico. Con esto la intención es selección de forma adecuada el grupo de riesgo bajo para asegurarnos que los pacientes que reciban el esquema de menor intensidad vayan a responder de forma adecuada y no aumentar el riesgo de recaída por una mala clasificación. Así como evitar que en el caso de los pacientes con la t (12;21) dar una terapia toxica innecesaria.

El panel es útil en la estratificación pronostica en el contexto de recursos limitados, permite tomar decisión más precisa, con las translocaciones más prevalentes e importantes.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra el tamaño de la muestra, el tiempo corto de seguimiento (mediana 12 meses) y el no contar con la posibilidad de evaluar otras alteraciones genéticas, así como no incluir a los pacientes con Ph-like que también es prevalente en la población mexicana. La muestra de los pacientes con LMA fue pequeña, por lo que el análisis de supervivencia se limitó en este grupo. El tiempo de seguimiento de 12 meses puede ser insuficiente para capturar eventos tardíos de recaída, que en el caso de ciertas translocaciones puede ser relevante.

Conclusión

El presente trabajo confirma heterogeneidad genética de los pacientes con leucemia aguda y resalta la importancia de incorporar estudios moleculares en la

práctica clínica de forma inicial. El uso del panel en la reclasificación del riesgo permitió identificar a pacientes candidatos a terapias más intensivas, lo que refuerza la utilidad de identificar al menos las más relevantes en contexto de recursos limitados.

El uso de un panel tan restringido limita la posibilidad de diagnosticar otras alteraciones relevantes en los pacientes, sin embargo, es una forma costo-efectiva de localizar a los pacientes con mayor riesgo de recaída e intensificar la terapia, así como de identificar a los pacientes de bajo riesgo, con t(12;21) en los cuales se puede limitar la toxicidad.

Es necesario realizar estudios multicéntrico y con mayor tiempo de seguimiento para validar los hallazgos. El tamaño de la muestra fue pequeño lo que limitó la interpretación de los resultados, por lo que se recomienda realizar estudios con mayor población.

La aplicación del panel de 7 translocaciones es una estrategia costo-efectiva, que permite detectar las alteraciones más relevantes en un entorno de recursos limitados y ayuda a una estratificación oportuna.

Es importante que con la información generada crear conciencia de la necesidad de la población con LA, con el fin de contar con mejores herramientas en el diagnóstico y estratificación como la secuenciación de nueva generación. Es indispensable la caracterización molecular de estos pacientes, y es necesario que futuras investigaciones profundicen y se amplie la cohorte, así como el seguimiento con el propósito de mejorar las estrategias terapéuticas adaptadas a la realidad genética de la población pediátrica mexicana.

Referencias

- Agarwal, M., Seth, R., & Lall, M. (2020). Study of Cytogenetic Alterations and Association With Prognostic Factors in Indian Children With B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 20(7), e346–e351. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.603>
- Alfredo col, M. (2016). Clasificación LMA-OMS. In *Revista Killkana Salud y Bienestar* (Vol. 17, Issue 3).
- Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., Harewood, R., Matz, M., Nikšić, M., Bonaventure, A., Valkov, M., Johnson, C. J., Estève, J., Ogunbiyi, O. J., Azevedo e Silva, G., Chen, W. Q., Eser, S., Engholm, G., Stiller, C. A., Monnereau, A., Woods, R. R., Visser, O., ... Lewis, C. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*, 391(10125), 1023–1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
- Arana-Luna, L. L., Alvarado-Ibarra, M., Silva-Michel, L. G., Morales-Maravilla, A., González-Rubio, M. D. C., Chávez-Aguilar, L. A., Tena-Iturralde, M. F., Mojica-Balceras, L., Zapata-Canto, N., Galindo-Delgado, P., Miranda-Madrazo, M. R., Morales-Hernández, A. E., Silva-Vera, K., Grimaldo-Gómez, F. A., Hernández-Caballero, Á., Bates-Martin, R. A., Álvarez-Vera, J. L., Tepepa-Flores, F., Teomitzi-Sánchez, Ó., ... Ramírez-Romero, E. F. (2022). Consensus in acute myeloid leukemia in Mexico. *Gaceta Medica de Mexico*, 158(3), M1–M48. <https://doi.org/10.24875/GMM.M21000598>
- Bansal, D., Davidson, A., Supriyadi, E., Njuguna, F., Ribeiro, R. C., & Kaspers, G. J. L. (2023). SIOP PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for acute myeloid leukemia in resource-limited settings. *Pediatric Blood and Cancer*, 70(11). <https://doi.org/10.1002/pbc.28087>

Bhojwani, D., Yang, J. J., & Pui, C. H. (2015). Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. In *Pediatric Clinics of North America* (Vol. 62, Issue 1, pp. 47–60). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.004>

Chiaretti, S., Gianfelici, V., Ceglie, G., & Foà, R. (2014). Genomic characterization of acute leukemias. In *Medical Principles and Practice* (Vol. 23, Issue 6, pp. 487–506). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000362793>

Elgarten, C. W., & Aplenc, R. (2020). Pediatric acute myeloid leukemia: Updates on biology, risk stratification, and therapy. In *Current Opinion in Pediatrics* (Vol. 32, Issue 1, pp. 57–66). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000855>

González Cabrera, A., Alvarado Soto, D., Cisneros López, M., Ramírez Pico, J., Poveda Ayora, M., & Espín Custodio, L. (2021). Hallazgos moleculares y citogenéticos en pacientes pediátricos, diagnosticados de leucemia linfoides aguda. *Oncología (Ecuador)*, 31(2), 141–154. <https://doi.org/10.33821/561>

Guerra-Castillo, F., Ramos-Cervantes, M. T., & Rosel-Pech, C. (2016). *Detección de translocaciones relevantes por PCR en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.*

Halfon-Domenech, C. (2021). Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC - Pediatría*, 56(1), 1–9. [https://doi.org/10.1016/s1245-1789\(21\)44720-7](https://doi.org/10.1016/s1245-1789(21)44720-7)

II, D., Paapsi, K., Morais, S., Manuel Mejía-Aranguré, J., Carlos Núñez-Enríquez, J., Flores-Lujano, J., Aldebarán Duarte-Rodríguez, D., Jiménez-Hernández, E., Alfonso Martín-Trejo, J., Allende-López, A., Gabriel Peñaloza-González, J., Luisa Pérez-Saldivar, M., Medina-Sanson, A., Refugio Torres-Nava, J., Anastacia Solís-Labastida, K., Victoria Flores-Villegas, L., Martha Espinosa-Elizondo, R., Amador-Sánchez, R., Margarita Velázquez-Aviña, M., ... Arellano-Galindo, J. (n.d.). *Persistently high incidence rates of childhood*

acute leukemias from 2010 to 2017 in Mexico City: A population study from the MIGICCL.

Jiménez-Morales, S., Hidalgo-Miranda, A., & Ramírez-Bello, J. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: a genomic perspective. In *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* (Vol. 74, Issue 1, pp. 13–26). Masson-Doyma México, S.A. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.07.007>

Kellaway, S., Chin, P. S., Barneh, F., Bonifer, C., & Heidenreich, O. (2020). t(8;21) Acute Myeloid Leukemia as a Paradigm for the Understanding of Leukemogenesis at the Level of Gene Regulation and Chromatin Programming. In *Cells* (Vol. 9, Issue 12). NLM (Medline). <https://doi.org/10.3390/cells9122681>

Lagunas-Rangel, F. A. (2016). Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. In *Gaceta Mexicana de Oncología* (Vol. 15, Issue 3, pp. 150–157). Masson-Doyma México, S.A. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.007>

Manuel Mejía-Aranguré, J., Mata-Rocha, M., Rangel-López, A., Carlos Núñez-Enríquez, J., Jiménez-Hernández, E., Sánchez-Escobar, N., Alejandro Sepúlveda-Robles, O., Carlos Bravata-Alcántara, J., Luisa Pérez-Saldivar, M., Flores-Lujano, J., Aldebarán Duarte-Rodríguez, D., & Angélica Oviedo de Anda, N. (n.d.). *Development and Validation of a One-Step RT-qPCR Assay for Identifying Common Fusion Gene Transcripts Associated with the Prognosis of Mexican Children with B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-526521/v1>

Mata-Rocha, M., Rangel-López, A., Jimenez-Hernandez, E., Nuñez-Enríquez, J. C., Morales-Castillo, B. A., Sánchez-Escobar, N., Sepúlveda-Robles, O. A., Bravata-Alcántara, J. C., Nájera-Cortés, A. S., Pérez-Saldivar, M. L., Flores-Lujano, J., Duarte-Rodríguez, D. A., Oviedo de Anda, N. A., Romero Tlalolini, M. de los A., Alaez Verson, C., Martín-Trejo, J. A., Muñoz Medina, J. E., Gonzalez-Bonilla, C. R., Hernandez Cueto, M. de los A., ... Mejía-Aranguré, J.

M. (2022). Low Prevalence of ETV6::RUNX1 Fusion Gene in a Hispanic Population. *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.837656>

Niaz, H., Malik, H. S., Mahmood, R., Mehmood, A., Nisar, U., & Jalil, S. (2022). CYTOGENETIC PROFILE OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA PATIENTS AND ITS ASSOCIATION WITH INDUCTION REMISSION STATUS. *Journal of Ayub Medical College*, 34(4), 909–912. <https://doi.org/10.55519/JAMC-04-S4-10449>

Qiu, K. yin, Zhou, D. hua, Liao, X. yu, Huang, K., Li, Y., Xu, H. gui, Weng, W. jun, Xu, L. hong, & Fang, J. pei. (2022). Prognostic value and outcome for acute lymphocytic leukemia in children with MLL rearrangement: a case-control study. *BMC Cancer*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10378-w>

Richard-Carpentier, G., Kantarjian, H. M., Tang, G., Yin, C. C., Khouri, J. D., Issa, G. C., Haddad, F., Jain, N., Ravandi, F., Short, N. J., DiNardo, C. D., Takahashi, K., Konopleva, M. Y., Daver, N. G., Kadia, T., Garcia-Manero, G., Garris, R., O'Brien, S., & Jabbour, E. (2021). Outcomes of acute lymphoblastic leukemia with KMT2A (MLL) rearrangement: The MD Anderson experience. *Blood Advances*, 5(23), 5415–5419. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004580>

Rivera-Luna, R., Perez-Vera, P., Galvan-Diaz, C., Velasco-Hidalgo, L., Olaya-Vargas, A., Cardenas-Cardos, R., Aguilar-Ortiz, M., & Ponce-Cruz, J. (2022). Triple-hit explanation for the worse prognosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia among Mexican and Hispanic children. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1072811>

Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y promoción de la salud. Dirección General de Epidemiología. (2019). Registro de cáncer en niños y adolescentes. Resultados 2019. In https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/632369/RNCA_2019.pdf.

Sectorial De Salud, P. (2013). *Cáncer en la Infancia y la Adolescencia*.

Sepúlveda-Robles, O., Jiménez-Hernández, E., Domínguez-Catzín, V., Gómez-Flores, E., Martín-Trejo, J. A., Flores-Lujano, J., Torres-Nava, J. R., Núñez-Enríquez, J. C., De Ita, M., Medina-Sanson, A., Mata-Rocha, M., Morales-Castillo, B. A., Bravata-Alcántara, J. C., Nájera-Cortés, A. S., Sánchez-Escobar, N., Peñaloza-Gonzalez, J. G., Espinosa-Elizondo, R. M., Flores-Villegas, L. V., Amador-Sánchez, R., ... Mejía-Aranguré, J. M. (2022). Analytical study of RUNX1-RUNXT1, PML-RARA, CBFB-MYH11, BCR-ABL1p210, and KMT2-MLLT3 in Mexican children with acute myeloid leukemia: A multicenter study of the Mexican interinstitutional group for the identification of the causes of childhood leukemia (MIGICCL). *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.946690>

Shimony, S., Stahl, M., & Stone, R. M. (2023). Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 98(3), 502–526. <https://doi.org/10.1002/ajh.26822>

Tomizawa, D., & Tsujimoto, S. I. (2023). Risk-Stratified Therapy for Pediatric Acute Myeloid Leukemia. In *Cancers* (Vol. 15, Issue 16). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/cancers15164171>

Torres-Roman, J. S., Valcarcel, B., Guerra-Canchari, P., Santos, C. A. Dos, Barbosa, I. R., La Vecchia, C., McGlynn, K. A., & de Souza, D. L. B. (2020). Leukemia mortality in children from Latin America: trends and predictions to 2030. *BMC Pediatrics*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02408-y>

Wright, R. L., & Vaughan, A. T. M. (2014). A systematic description of MLL fusion gene formation. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 91, Issue 3, pp. 283–291). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.03.004>

Yeung, D. T. O., Osborn, M. P., & White, D. L. (2022). B-cell acute lymphoblastic leukaemia: recent discoveries in molecular pathology, their prognostic

significance, and a review of the current classification. In *British Journal of Haematology* (Vol. 197, Issue 1, pp. 13–27). John Wiley and Sons Inc.
<https://doi.org/10.1111/bjh.17879>

Yunis, L. K., Linares-Ballesteros, A., Barros, G., Garcia, J., Aponte, N., Niño, L., Uribe, G., Quintero, E., Perez, J., Martinez, L., & Yunis, J. J. (2023). Genomic alterations in a cohort of pediatric acute myeloid leukemia patients at two cancer centers in Colombia. *International Journal of Hematology*, 117(2), 269–277.
<https://doi.org/10.1007/s12185-022-03475-w>