



**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN
PACIENTES ≥ 65 AÑOS EN EL HOSPITAL
GENERAL UNIVERSITARIO DE
CASTELLÓN.**

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE VIDA REAL

**TRABAJO DE FINAL DE GRADO
GRADO EN MEDICINA
CURSO ACADÉMICO 2020/2021**

AUTOR: María Iborra Devesa

TUTOR: Raimundo García Boyero

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital General Universitario de Castellón



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG:

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PACIENTES ≥ 65 AÑOS EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE VIDA REAL

ALUMNO/A: María Iborra Devesa

DNI: 48625799G

PROFESOR/A TUTOR/A:

RAIMUNDO|
GARCIA|
BOYERO

Firmado digitalmente
por RAIMUNDO|
GARCIA|BOYERO
Fecha: 2021.05.03
19:37:56 +02'00'

Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
1.1. Resumen	3
1.2. Abstract.....	4
2. EXTENDED SUMMARY	5
3. INTRODUCCIÓN	7
3.1. Objetivos.....	9
4. MATERIAL Y MÉTODOS	10
5. RESULTADOS	14
5.1. Datos demográficos y estado funcional	14
5.2. Presentación clínica-analítica	14
5.3. Clasificación morfológica y genética-molecular.....	16
5.4. Resultados terapéuticos y de supervivencia	18
6. DISCUSIÓN	23
6.1. Conclusiones	27
7. BIBLIOGRAFÍA	29
8. ANEXOS	32

1. RESUMEN

1.1. Resumen

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS: La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia caracterizada por la proliferación descontrolada de precursores hematopoyéticos mieloides. Predomina en mayores, con peor estado funcional y escasa respuesta terapéutica. El objetivo del presente trabajo es describir la población de LMA en mayores de 65 años diagnosticados y seguidos en el Departamento de Salud de Castellón desde 1994 hasta 2020.

MATERIAL Y MÉTODOS: Es un estudio observacional descriptivo retrospectivo. Para el diagnóstico se siguieron criterios de la clasificación FAB y de la OMS (2008-2016). Se empleó la clasificación ELN para dividir los grupos pronósticos citogenéticos. Se hizo un estudio estadístico descriptivo y de supervivencia con curvas de Kaplan Meier y se analizó por grupos de tratamiento y períodos de tiempo del estudio.

RESULTADOS: Se diagnosticaron 215 pacientes cuya edad media fue 74,7 años. Un 59,1% presentó comorbilidades y un 27,4% LMA secundaria. Clínicamente, predominaron anemia y síntomas constitucionales. 1/3 no tenía estudio genético y un 66,7% presentó riesgo citogenético intermedio. Un 38,6% recibió tratamiento paliativo, un 32,1% quimioterapia intensiva y un 7,5% hipometilantes (HMA). La supervivencia mediana global fue 2, 12, y 11 meses, respectivamente. Los resultados no han cambiado con el paso del tiempo.

CONCLUSIÓN: Los pacientes mayores presentan características clínicas, biológicas y moleculares asociadas a peor pronóstico. La quimioterapia intensiva aporta más supervivencia, pero no es apta para muchos enfermos y deben emplearse terapias menos agresivas, cuyos resultados son decepcionantes. Únicamente se observa una leve mejoría con HMA, que puede ser la base para una mejora futura.

PALABRAS CLAVE: leucemia mieloide aguda, datos vida real, pacientes mayores, quimioterapia, hipometilantes, pronóstico.

1.2. Abstract

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: Acute myeloid leukemia (AML) is a neoplasm characterized by uncontrolled proliferation of myeloid hematopoietic precursors. It predominates in the elderly, with worse performance status and poor therapeutic response. The aim of this study is to describe the AML population in patients over 65 years of age diagnosed and followed up in the Castellón Health Department from 1994 to 2020.

MATERIAL AND METHODS: This is a retrospective descriptive observational study. FAB and WHO (2008-2016) classification criteria were followed for diagnosis. The ELN classification was used to divide the cytogenetic prognostic groups. A descriptive statistical study was performed, survival with Kaplan Meier curves and analyzed by treatment groups and time periods of the study.

RESULTS: A total of 215 patients were diagnosed with a mean age of 74.7 years. A 59.1% presented comorbidities and 27.4% secondary AML. Clinically, anemia and constitutional symptoms were predominated. 1/3 had no genetic study and 66.7% presented intermediate cytogenetic risk. 38.6% received palliative treatment, 32.1% intensive chemotherapy and 7.5% hypomethylating agents (HMA). Median overall survival was 2, 12, and 11 months, respectively. The results have not changed over time.

CONCLUSION: Older patients have clinical, biological and molecular characteristics associated with worse prognosis. Intensive chemotherapy provides better survival, but it is not suitable for many patients and less aggressive therapies must be used, which results are disappointing. Only a slight improvement is observed with HMA, which may be the basis for future improvement.

KEYWORDS: acute myeloid leukemia, real world data, elderly patients, chemotherapy, hypomethylating agents, prognosis.

2. EXTENDED SUMMARY

Acute myeloid leukemia (AML) is a neoplasm characterized by the uncontrolled proliferation of hematopoietic precursors of the myeloid lineage. It is slightly more frequent in men; its incidence increases with age and it can appear de novo or be secondary. Because of the exaggerated proliferation, blasts invade the bone marrow and can lead to anemia, recurrent infections and/or hemorrhages.

Diagnosis requires the detection of more than 20% blasts in peripheral blood or bone marrow aspirate. Cytomorphological, immunophenotypic, cytogenetic and molecular techniques are used for biological characterization. The prognosis of AML will be determined by patient's characteristics and by factors related to the disease, in which molecular-genetic alterations stand out.

Intensive chemotherapy is the treatment of choice for AML, but it can only be used in patients who are fit to receive it. Due to patients older than 65 years have more comorbidities, worse performance status, higher percentage of secondary AML and genetic-molecular alterations associated with worse prognosis, they will not be able to benefit from this therapy. These patients receive less aggressive treatments such as low-dose ARA-C or hypomethylating agents, but the therapeutic results are very disappointing. For this reason, adults ≥ 65 years with AML can be considered a particular subgroup of patients. Analysis of this population may provide real-life data to identify weaknesses in diagnostic techniques and treatment and to adopt measures that will improve the management of these patients. Therefore, the aim of the present work is to describe the AML population in patients over 65 years diagnosed and followed up in the Castellón Health Department from 1994 to 2020.

It is a unicentric retrospective descriptive observational study of ordinary clinical practice. The study population are patients diagnosed with AML who have been followed up by the Hematology and Hemotherapy Service of the Hospital General Universitario de Castellón. Cases of promyelocytic leukemias were excluded and patients ≥ 65 years were selected, the group on which the analysis is based. The study period covers 26 years, from January 1994 to May 2020.

As a consequence of the long study period, different diagnostic and prognostic classifications have been used. Until 2008, the FAB classification was followed, and subsequently the WHO classification. Cytomorphological and cytochemical studies have

been carried out on peripheral blood and bone marrow aspirate and biopsy has been performed in those cases in which previous procedures were not sufficient. Immunophenotypic studies and genetic and molecular studies have been carried out based on current scientific recommendations. The ELN recommendations for stratifying the genetic risk of patients and the PETHEMA group protocols for treatment were followed. A survival study was performed with Kaplan Meier curves and analyzed by treatment groups and study time periods. The data were analyzed with IBM SPSS.

A total of 215 patients ≥ 65 years were diagnosed with AML, with a mean age of 74.7 \pm 6.6. 56.3% of patients were male, 59.1% had comorbidities and 27.4% had secondary AML. Clinically, anemia and constitutional symptoms predominated. Cytogenetic study was not performed in 35.8% of patients, and of those who did, 66.7% were at intermediate risk. A total of 38.6% received palliative treatment, 32.1% intensive chemotherapy and 7.5% hypomethylating agents (HMA). Median overall survival was 2, 12, and 11 months, respectively. The different diagnostic periods show different therapeutic options, but no improvement in survival.

After expressing the results and taking into account the limitations of this work, the final conclusions are:

The demographic and clinical characteristics of patients ≥ 65 years with AML are representative and in line with what would be expected in the Western world

More than one third of the patients do not have a molecular-genetic study, because of at the beginning of the study it was not a determining factor in the therapeutic choice. Currently, patients are studied more completely, and it has been observed that those ≥ 65 years present alterations associated with a worse prognosis.

Intensive chemotherapy is the treatment that provides the best survival, but most patients ≥ 65 years are not suitable for this therapy. Therefore, less intensive treatments are used, but with unsatisfactory results that have not improved over time. In the present study, a slight improvement has been observed with AMH; however, it is important to continue patient registries and to investigate new molecules and therapeutic targets.

3. INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas (LA) son un conjunto de enfermedades neoplásicas que se caracterizan por la proliferación descontrolada de precursores hematopoyéticos inmaduros denominados blastos. Si el clon patológico afecta a la línea mieloide se denomina leucemia mieloide aguda (LMA) (1, 2).

Esta leucemia puede aparecer de novo o en los estadios finales de algunos síndromes mielodisplásicos (SMD) o neoplasias mieloproliferativas o tras la exposición a quimioterapia (QT) o radioterapia (3). La LMA supone menos de un 1,2% de todos los cánceres y es ligeramente más frecuente en varones (2, 4). La incidencia aumenta a partir de los 50 años y la edad mediana de presentación es de 68 años (2).

Debido a la proliferación exagerada, los blastos invaden la médula ósea y provocan el desplazamiento de la hematopoyesis normal (1). Como consecuencia, la LMA puede cursar con anemia, infecciones recurrentes y/o diátesis hemorrágica, traduciendo un fallo medular. Asimismo, pueden aparecer síntomas constitucionales, como astenia, debilidad y pérdida de peso y síntomas por la infiltración de órganos y tejidos, como hipertrofia gingival, megalias o invasión cutánea entre otros (1, 3).

En la actualidad, la OMS determina que para diagnosticar una LMA es necesario encontrar un 20% o más de blastos mieloides en sangre periférica o en el aspirado medular, excepto si presentan alteraciones citogenéticas específicas, situación en la que no se precisa una cantidad de blastos concreta (5, 6). Para la caracterización biológica de la enfermedad es fundamental realizar estudios citomorfológicos, inmunofenotípicos, principalmente por citometría de flujo, así como estudios citogenéticos y técnicas moleculares (3, 7).

El pronóstico es heterogéneo y se basa en factores relacionados con el paciente y factores relacionados con la biología de la propia enfermedad. Además, estos factores estarán implicados en la elección y el éxito del tratamiento. De los factores relacionados con el paciente, cabe destacar que conforme avanza la edad peor son los resultados terapéuticos y/o evolutivos. Asimismo, las comorbilidades y el estado funcional orgánico del paciente también regulan cómo influye la edad en la elección y la respuesta al tratamiento (2, 3, 8).

De las características de la propia enfermedad, las alteraciones genético-moleculares son el factor más importante. La European Leukemia Group (ELN) clasifica las LMA según su perfil genético-molecular en riesgo favorable, intermedio y desfavorable (Anexo 1). En la actualidad, esta distribución es clave para la elección del tratamiento (9). Son ejemplos de alteraciones de riesgo favorable las mutaciones bialélicas de CEBPA, inv(16)/t(16;16), t(8;21), t(15;17) o presencia de NPM1 en ausencia de FLT3-ITD, mientras que las alteraciones citogenéticas complejas (más de 3 alteraciones), las alteraciones del cromosoma 7 o la presencia del reordenamiento FLT3-ITD, son algunas de las alteraciones desfavorables (3, 10).

La QT intensiva constituye la base del tratamiento en pacientes que por edad y estado funcional pueden recibirla, generalmente pacientes jóvenes (<65-70 años). Esta terapia se divide en tratamiento de inducción, cuyo objetivo es conseguir una remisión completa, y en tratamiento postremisión, cuyo objetivo es eliminar el clon leucémico residual. Tras alcanzar la remisión, se administran varios ciclos de QT y en una elevada proporción de casos se opta por realizar alguna modalidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), sobre todo en casos de genética intermedia o desfavorable (3).

Las personas de edad avanzada ($\geq 65-70$ años) poseen peor estado funcional y mayor cantidad y gravedad de comorbilidades, además, asocian más leucemias secundarias y alteraciones genético-moleculares de peor pronóstico (3). Todo ello, se traduce en un aumento del riesgo de toxicidad y una mayor resistencia a la QT, con resultados terapéuticos significativamente peores que en pacientes jóvenes (2, 7, 11). No obstante, diversos estudios han demostrado que pacientes ≥ 65 años muy seleccionados, sobre todo con pronóstico genético-molecular favorable y buen estado funcional, pueden beneficiarse de los efectos de la QT y en ellos se debe plantear el tratamiento estándar utilizado en jóvenes (7, 12). Sin embargo, muchos otros pacientes mayores no serán candidatos a esta terapia, empleándose tratamiento de soporte o paliativo, o esquemas de menor intensidad basados en agentes hipometilantes o combinaciones de fármacos con ARA-C a dosis bajas (LDAC) (11, 13). Estos pacientes también pueden beneficiarse de la investigación de nuevas moléculas para el tratamiento mediante ensayos clínicos. Los tratamientos de menor intensidad han demostrado cierta eficacia pues, aunque las tasas de respuesta sean inferiores a las obtenidas con las terapias de inducción, permiten controlar síntomas en un porcentaje de pacientes y se toleran mejor que los tratamientos intensivos, mejorando su calidad de vida (7, 11).

Debido al mal pronóstico y las complicaciones derivadas de la QT intensiva, los adultos ≥ 65 años se consideran un subgrupo concreto dentro de los pacientes con LMA y su tratamiento supone un gran desafío (13). En el área sanitaria de Castellón se tratan pacientes con LMA referidos de toda la provincia desde hace más de 25 años. Analizar esta población puede aportarnos datos en vida real, tanto de la presentación clínica y los procedimientos diagnósticos como de los tratamientos y los resultados evolutivos. Asimismo, estos datos pueden emplearse para identificar posibles debilidades en los procedimientos diagnóstico-terapéuticos y programar medidas que mejoren el manejo de estos pacientes en el futuro.

3.1. Objetivos

Objetivo general:

Describir la población de LMA en mayores de 65 años diagnosticados y seguidos en el Departamento de Salud de Castellón desde 1994 hasta 2020.

Objetivos específicos:

- Conocer la presentación clínica
- Conocer las características biológicas (clasificación, genética-molecular) en el momento del diagnóstico.
- Evaluar las opciones terapéuticas utilizadas.
- Evaluar los resultados en términos de respuesta y supervivencia de las distintas opciones.
- Evaluar la influencia del paso del tiempo en el tipo de tratamiento y su respuesta.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio observacional descriptivo retrospectivo, unicéntrico y siguiendo la práctica clínica habitual.

El estudio se ha llevado a cabo en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS), un centro sanitario terciario compuesto por 574 camas (<http://castellon.san.gva.es/hospital-general>). En cuanto a patología hemato-oncológica, este hospital es el centro de referencia en la mayor parte de la provincia de Castellón, atendiendo a una población de unos 560.000 habitantes.

La población de estudio está constituida por pacientes con LMA procedentes de cualquier área de la provincia y que han sido seguidos sucesivamente por el Servicio de Hematología y Hemoterapia del HGUCS. Aquellos pacientes que han sido derivados al hospital con una enfermedad evolucionada, diagnosticada y tratada previamente, no han sido incluidos en este estudio. De los pacientes procedentes de otras áreas sanitarias externas a la provincia, se han registrado y estudiado aquellos casos en los que se dispone de todos los procedimientos diagnósticos y, al menos, el resultado de la primera intención terapéutica, finalizando su seguimiento estadístico en el momento de traslado a su comunidad o país de origen. También se han excluido los casos de leucemias promielocíticas por tener características biológicas, clínicas y terapéuticas diferentes al resto de LMA.

El periodo de estudio abarca 26 años, desde enero de 1994 hasta mayo de 2020, año en el que se recogen los datos del último paciente y se actualiza la presente serie. El tiempo de estudio se ha dividido empíricamente en diferentes periodos (1994-2001, 2002-2006, 2007-2012 y 2013-2020) para obtener un número similar de pacientes con LMA y evaluar las diferencias con el paso del tiempo.

La serie se ha dividido siguiendo los estándares en dos grandes grupos de pacientes. Por un lado, pacientes jóvenes (<65 años) candidatos a tratamiento intensivo, incluyendo TPH y, por otro lado, pacientes mayores (≥ 65 años) inicialmente no candidatos a tratamiento intensivo. El presente estudio desarrollará el análisis del grupo de pacientes ≥ 65 años diagnosticados de LMA.

Puesto que el periodo de estudio es muy amplio, las definiciones y clasificaciones diagnósticas y pronósticas se han ido modificando con el paso del tiempo, por lo que ha

resultado imposible unificar los criterios diagnósticos para toda la serie. Hasta el 2008 el diagnóstico de la LMA se basaba en los criterios de la Clasificación Francesa-Americana-Británica (FAB) (14), que dividía las LMA en 8 subtipos (M0 a M7) según sus características morfológicas (Anexo 2) y, además, requería una infiltración medular >30% de blastos. A partir del 2008, y junto con la actualización del 2016, la OMS (5, 6) clasificaba las LMA según las características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas (Anexo 3) y disminuyó el porcentaje de blastos necesario para el diagnóstico a un 20%. Además, en aquellos casos con alteraciones genéticas recurrentes como t(8;21), inv16 o t(16;16) y t(15;17), cualquier porcentaje de blastos es indicativo de LMA.

Para la clasificación, la confirmación diagnóstica y la orientación pronóstica se han empleado las técnicas habituales, se ha seguido en cada momento del estudio la información publicada y las recomendaciones de sociedades científicas y reuniones de expertos. Se han realizado estudios citomorfológicos y citoquímicos de sangre periférica y de aspirado medular con obtención de biopsia en aquellos casos en los que los procedimientos previos no han sido suficientes. Los estudios inmunofenotípicos se han llevado a cabo mediante citometría de flujo (software y distintos dispositivos según la época de estudio) y los paneles de anticuerpos monoclonales, de acuerdo con los estándares internacionales (15). Los estudios genéticos (cariotipo e hibridación in situ fluorescente, FISH) y moleculares (reordenamiento de NPM1 y FLT3 fundamentalmente) se han basado en las recomendaciones científicas empleadas en cada periodo de tiempo. Asimismo, dichos estudios han seguido de forma retrospectiva las recomendaciones de la European Leukemia Net (9), que permite, catalogando las distintas alteraciones genético-moleculares, clasificar a los enfermos en riesgo favorable, intermedio y desfavorable (Anexo 1).

En cuanto al tratamiento y la respuesta al mismo se han seguido las guías clínicas según la época del diagnóstico. Dado que el Servicio de Hematología y Hemoterapia del HGUCS ha pertenecido desde el inicio al Grupo Español de Patologías Hematológicas (PETHEMA), principalmente se han seguido sus protocolos de tratamiento a lo largo del periodo de estudio. Además, se han aportado datos a su registro. En el presente trabajo se ha dividido la intención terapéutica de primera línea en QT intensiva, QT de baja intensidad (semiintensiva con esquemas con ARA-C a dosis bajas con o sin fludarabina o hipometilantes) y tratamiento de soporte o paliativo (Anexo 4). Se ha definido como comorbilidad toda condición clínica externa a la patología hematológica que condiciona un seguimiento clínico, un tratamiento crónico y/o una vigilancia individualizada. Se ha definido como leucemia secundaria todos aquellos

casos que cumplían criterios diagnósticos de LMA y se diagnosticaban como evolución de otra patología hematológica (SMD o síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC) u otras) o tras haber recibido tratamiento quimioterápico o radioterápico por otra neoplasia hematológica o no hematológica previa. Se ha definido como remisión completa a la normalización de las cifras hematológicas en sangre y la reducción a menos de 5% de la infiltración blástica en aspirado medular y remisión parcial a la reducción del 50% de la infiltración inicial existiendo más del 5% y menos del 25% de blastos. Se ha considerado resistencia o refractariedad a la ausencia de respuesta completa o parcial tras uno o dos ciclos de QT de inducción. Se ha considerado recidiva la reaparición de la infiltración blástica una vez alcanzada la remisión previa. La mortalidad en inducción se ha definido como aquella muerte que ocurre sin haberse podido evaluar la respuesta al tratamiento.

El Servicio de Hematología y Hemoterapia del HGUCS ha elaborado una base de datos con variables demográficas, presentación clínica (incluyendo ECOG (Anexo 5) y comorbilidades), datos clasificatorios, diagnósticos y pronósticos (analítica sanguínea, bioquímica, aspirado medular, genética – molecular), terapéuticos y datos de respuesta y evolución (incluyendo mortalidad y causas). A partir de esta base de datos, se ha recogido la información de cada caso durante el periodo de estudio y se ha ido actualizando periódicamente hasta el final del análisis.

Respecto a la metodología estadística, al tratarse de un estudio descriptivo, las variables cuantitativas han sido analizadas mediante medias con desviación estándar y medianas con sus rangos y las variables cualitativas mediante frecuencias y porcentajes. Para el estudio de supervivencia se han utilizado las curvas de Kaplan y Meier y para la diferencia estadística entre grupos poblacionales el test de Log – Rank, considerándose estadísticamente significativa una $p < 0,05$. La supervivencia se define como el periodo de tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y la muerte del paciente, la pérdida de seguimiento o el día del cierre del análisis. Los datos se han analizado con el programa IBM SPSS versión 25.

Para la elaboración exclusiva del presente trabajo de fin de grado, la estudiante ha recibido una copia de la base de datos totalmente anonimizada. Se ha omitido el nombre, el número de identificación sanitario o sistema de información poblacional (SIP), el número de historia clínica o cualquier otro dato que permita la identificación de los pacientes y se les ha asignado un código que únicamente conoce el investigador principal. La estudiante no ha tenido que consultar ninguna historia clínica, ya que todos

los datos estaban recopilados previamente. La información de los pacientes diagnosticados y tratados se ha recogido conforme a la práctica clínica habitual, por lo que cada uno de ellos ha firmado el consentimiento informado necesario para la realización de cualquiera de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluyendo al almacenado de datos clínicos y evolutivos.

5. RESULTADOS

Desde el inicio del estudio, en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del HGUCS se han diagnosticado y seguido 463 pacientes con LA. Del total de pacientes, 384 (82,9%) han sido diagnosticados de LMA, 71 (15,3%) de leucemia linfoblástica aguda (LLA), y 8 (1,7%) como indiferenciadas, bilineales o no clasificables.

De todos los pacientes con LMA, 35 (7,5%) han sido diagnosticados de leucemia promielocítica. Del grupo de pacientes con LMA no promielocítica, 349 (75,4%), 215 (61,6%) eran ≥ 65 años y 134 (38,4%) eran < 65 años. El primer grupo, los pacientes mayores, constituyen el grupo sobre el que se dirige el presente análisis.

5.1. Datos demográficos y estado funcional

Como se observa en la Tabla 1, 121 (56,3%) eran hombres y 94 (43,7%) eran mujeres, con una edad media total de 74,7 \pm 6,6 años. En el momento del diagnóstico, 156 (72,6%) pacientes eran > 70 años y 52 (24,2%) tenían más de 80 años.

Respecto al estado funcional, 113 (52,3%) pacientes presentaban un ECOG de 0 o 1 frente a 102 (47,7%) que tenían un ECOG > 1 . Además, 127 (59,1%) pacientes presentaban comorbilidades.

5.2. Presentación clínica-analítica

Tal y como se muestra en la Tabla 1, las formas de presentación más frecuentes fueron el síndrome anémico en 166 (77,2%) pacientes y los síntomas constitucionales en 140 (65,1%); seguido de fiebre en 66 (30,7%), hemorragias en 50 (23,2%) y dolor óseo en 37 (17,2%). Respecto a la sintomatología por infiltración extramedular, destaca esplenomegalia en 30 (13,5%) pacientes, hepatomegalia en 14 (6,5%), infiltración cutánea en 11 (5,1%) y adenomegalias en 10 (4,7%).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas, presentación clínica y datos analíticos de los pacientes ≥ 65 años.

	N (%)
Sexo	
Hombre	121 (56,3)
Mujeres	94 (43,7)
Edad	
Media	74,7 +/- 6,6
Mediana	74 (65-98)
Más de 70 años	156 (72,6)
Más de 75 años	97 (45,1)
Más de 80 años	52 (24,2)
Comorbilidades	127 (59,1)
ECOG 0-1	113 (52,3)
ECOG > 1	102 (47,7)
Clínica	
Síndrome anémico	166 (77,2)
Fiebre	66 (30,7)
Hemorragias	50 (23,2)
Síndrome constitucional	140 (65,1)
Dolor óseo	37 (17,2)
Esplenomegalia	30 (13,5)
Hepatomegalia	14 (6,5)
Infiltración cutánea	11 (5,1)
Adenomegalias	10 (4,7)
CID	9 (2,3)
Afectación renal	41 (19,1)
Afectación hepática	19 (8,8)
Hematología	
Leucocitos (/mm ³)	
Media	35.618 +/- 62.516
Mediana (extremos)	10.365 (300 - 455.000)
>10.000/mm ³	108 (50,2%)
>50.000/mm ³	49 (22,8%)
>100.000/mm ³	19 (8,8%)
Hemoglobina (g/dL)	
Media	8,9 +/- 2,2
Mediana (extremos)	9,0 (3,2 - 15,5)
<11 g/dl / <10 g/dl	177 (82,7) / 152 (71,0)
<9 g/dl / <8 dL	106 (49,3) / 70 (32,7)
Plaquetas (/mm ³)	
Media	95.200 +/-106.400
Mediana (extremos)	61000 (4000 - 688000)
<100.000 / <50.000 / <20.000	146 (68,5) / 91 (41,7) / 30 (14,1)

De los datos analíticos, destacaba un aumento de leucocitos con una media de $35.618 \pm 62.516/\text{mm}^3$ y 49 pacientes (22,8%) con $>50.000/\text{mm}^3$ leucocitos y 19 (8,8%) $>100.000/\text{mm}^3$. La media de la hemoglobina fue de $8,9 \pm 2,2$ g/dl y 152 (71%) pacientes tenían una hemoglobina <10 g/dl y 70 (32,7%) <8 g/dl. Con respecto a las plaquetas, la media fue de $95.200 \pm 106.400/\text{mm}^3$ y 91 (41,7%) pacientes tuvieron $<50.000/\text{mm}^3$ plaquetas en sangre y 30 (14,1%) $<20.000/\text{mm}^3$.

Por último, en la bioquímica, 26 (12,1%) pacientes presentaron una creatinina >2 mg/dl, 83 enfermos (25,6%) tenían una bilirrubina >1 mg/dl y 135 (67,5%) niveles de LDH elevados, siendo la media de dicho parámetro 912 ± 909 UI.

5.3. Clasificación morfológica y genética-molecular

En la Tabla 2 se muestran las distintas maneras de clasificar la LMA. Dado que los datos han sido recogidos en diferentes periodos de tiempo, la clasificación que se ha empleado ha sido la que estaba vigente en cada momento. A pesar de que en la actualidad la más utilizada es la de la OMS, la clasificación FAB tiene asignado un mayor número de casos de la presente serie. En los últimos años los pacientes fueron clasificados directamente según la OMS y no se guardó información sobre su grupo FAB (casos no disponibles en la Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de los subtipos, la citogenética y la biología molecular de la LMA

	N (%)
Subtipos	
M0	10 (4,6)
M1	32 (14,9)
M2	46 (21,4)
M4	24 (11,1)
M5	18 (8,4)
M6	13 (6)
M7	3 (1,4)
LMA con mielofibrosis	3 (1,4)
Indiferenciada	1 (0,5)
No disponible	65 (30,2)
De novo	156 (72,6)
Secundaria*	59 (27,4)
Citogenética**	
Riesgo estudio no evaluable	77 (35,8)
Riesgo favorable	3 (2,2)
Riesgo intermedio	92 (66,7)
Riesgo desfavorable	43 (31,2)
Biología molecular***	
FLT3-/NPM1-	24 (66,7)
FLT3+/NPM1-	2 (5,6)
FLT3+/NPM1+	3 (8,3)
FLT3-/NPM1+	7 (19,4)
No disponible	179 (83,3)

*Secundaria a SMD: n=34; a LMC: n=4; a otros SMPC: n=10; a otros hematológicos: n=2; a tumor solido/tratamiento: n=9.

**Los porcentajes de la citogenética se han calculado respecto a los 138 casos con estudio genético efectuado.

***Los porcentajes de la biología molecular se han calculado según los 36 casos con estudio molecular efectuado.

En cuanto a la aparición de la LMA, en 156 (72,6%) pacientes surgió de novo mientras que en 59 (27,4%) se consideró secundaria.

De la citogenética, en 77 (35,8%) pacientes no se dispone de estudio. De los casos con estudio citogenético evaluable, únicamente 3 (2,2%) enfermos presentaban riesgo favorable frente a 92 (66,7%) que tenían riesgo intermedio y 43 (31,2%) riesgo desfavorable. Con respecto a la biología molecular, en 179 (83,3%) pacientes no estuvo

disponible y se efectuó en menos del 17% de la muestra (n=36). De ellos, 24 (66,7%) presentaban FLT3-/NPM1-, 2 (5,6%) FLT3+/NPM1-, 3 (8,3%) FLT3+/NPM1+ y 7 (19,4%) FLT3-/NPM1+.

5.4. Resultados terapéuticos y de supervivencia

La supervivencia mediana global de la serie de LMA ≥ 65 años fue de 4 meses. La supervivencia al año fue del 26,3%, a los dos años del 11,3%, a los cinco años del 4,3% y a los diez años del 3,6% (Curva A, Figura 1). La mayor parte de los enfermos ha fallecido en situación de progresión de la enfermedad (n=200, 93%).

En la Tabla 3 se muestran las características de los pacientes y los resultados en función del tratamiento utilizado. Del total de la muestra, 69 (32,1%) pacientes fueron tratados con QT intensiva adaptada a su edad. La mediana de edad fue 69 (65-77) años. Trece (18,8%) pacientes presentaban una LMA secundaria, en 19 (27,5%) no se realizó la citogenética y en los que sí se hizo, 15 (30%) pertenecía al grupo de riesgo desfavorable. De todos ellos, 32 (46,4%) alcanzaron la remisión completa y 5 (7,2%) están vivos libres de enfermedad. La mediana de supervivencia fue 12,1 meses, la supervivencia al año fue del 50,4%, a los dos años del 24,4% y a los cinco años del 8,9%.

De los 46 (21,9%) pacientes que recibieron QT semiintensiva, 30 (65,2%) fueron tratados con ARA-C a dosis bajas y 16 (34,8%) con esquema FLUGA (Anexo 4). La mediana de edad fue 74,5 (65-84) años. Quince (32,6%) de los enfermos padecían una LMA secundaria, en 16 (34,8%) no se hizo estudio citogenético y en los que sí se realizó, 9 (30%) pertenecían al grupo de riesgo desfavorable. De los pacientes que recibieron ARA-C a dosis bajas, 1 (3,3%) alcanzó la remisión completa, la mediana de supervivencia fue 4 meses y la supervivencia al año del 10%. De los que fueron tratados con el esquema FLUGA, 4 (25%) alcanzaron la remisión completa, la mediana de supervivencia fue 5,3 meses, la supervivencia al año fue del 16,5% y a los dos años del 8,3%. De los 46 pacientes, 3 (6,5%) están vivos libre de enfermedad.

Dieciséis (7,5%) pacientes fueron tratados con HMA (azacitidina). La mediana de edad fue 74,5 (67-81) años. Cinco (31,3%) pacientes padecían una LMA secundaria, en 1 (6,3%) no se realizó el estudio citogenético y en los que sí estaba disponible, 4 (26,7%) presentaban un riesgo desfavorable. De los 16 pacientes, 5 (31,3%) consiguieron la remisión completa y 6 (37,5%) están vivos libres de enfermedad. La

mediana de supervivencia fue 11 meses, la supervivencia al año del 46,7% y a los dos años del 18,7%.

Tabla 3. Características de los pacientes según las opciones terapéuticas de primera línea empleadas el tratamiento de LMA en ≥ 65 años

	Quimioterapia intensiva (n=69); n (%)	Quimioterapia semiintensiva (n=46); n (%)	Hipometilantes (n=16); n (%)	Soporte/ paliativo (n=83); n (%)
Edad (mediana)	69 (65-77)	74,5 (65-84)	74,5 (67-81)	80 (67-98)
Leucemia secundaria	13 (18,8)	15 (32,6)	5 (31,3)	25 (30,1)
Citogenética				
No evaluable	19 (27,5)	16 (34,8)	1 (6,3)	41 (49,4)
Intermedio	33 (66)	21 (70)	11 (73,3)	27 (64,3)
Desfavorable	15 (30)	9 (30)	4 (26,7)	14 (33,3)
Respuesta				
RC*	32 (46,4)	5 (10,9)	5 (31,3)	NA**
RP***	8 (11,6)	7 (15,2)	2 (12,5)	NA**
Resistencia	17 (24,6)	19 (41,3)	5 (31,3)	NA**
Muerte****	12 (17,4)	11 (23,9)	2 (12,5)	83 (100)
ND*****	-	4 (8,7)	2 (12,5)	NA**
ECOG 0-1	44 (63,8)	18 (39,1)	12 (75)	37 (45,1)
ECOG >1	25 (36,2)	28 (60,1)	4 (25)	45 (54,9)
Comorbilidades	33 (47,8)	32 (69,6)	13 (81,3)	49 (59)
Supervivencia mediana (meses)	12,1	4	11	2
Vivo	5 (7,2)	3 (6,5)	6 (37,5)	0
Trasplante				
Autólogo	2 (2,9)	0	0	0
Alogénico	1 (1,4)	0	0	0

*RC: Remisión completa

**NA: No aplicable, ya que no es una opción activa de tratamiento

***RP: Remisión parcial

****Muerte durante el tratamiento antes de evaluar la respuesta al mismo

*****ND: No disponible

Respecto a los 83 (38,6%) pacientes que recibieron tratamiento de soporte o paliativo, la mediana de edad fue 80 (67-98) años y 25 (30,1%) padecían una LMA secundaria. Cabe destacar, que hasta 41 (49,4%) pacientes no disponían de estudio

citogenético y, de los que sí lo tenían, 14 (33,3%) pertenecían al grupo de riesgo desfavorable. La mediana de supervivencia con este tratamiento fue 2 meses y la supervivencia al año del 7,3%, no existiendo pacientes vivos de larga evolución actualmente.

Por otro lado, únicamente se planteó el TPH en 3 (1,4%) pacientes que previamente fueron tratados con QT intensiva. Dos fueron sometidos a un trasplante autólogo y fueron exitus por progresión de enfermedad, mientras que uno fue sometido a un trasplante alogénico y continúa vivo en respuesta.

En la Curva B, Figura 1 se muestra la supervivencia de la población en función del tratamiento de primera línea que han recibido. Se puede apreciar como el grupo de QT intensiva, seguido del grupo tratado con HMA posee una supervivencia más prolongada y estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Al evaluar los datos en los distintos periodos de estudio, también se encuentran diferencias (Tabla 4; Curva C, Figura 1). Entre 1994 y 2001 60 (27,9%) pacientes fueron diagnosticados de LMA. De todos ellos, 20 (33,3%) recibieron QT, 16 (26,7%) LDAC y 24 (40%) tratamiento paliativo. En este grupo, 32 (53,3%) pacientes no disponían del estudio genético-molecular. Únicamente alcanzaron la remisión completa 9 (15%), y fueron pacientes que recibieron QT intensiva.

De los 57 (26,5%) pacientes que se diagnosticaron entre 2002 y 2006, 25 (43,9%) fueron tratados con QT intensiva, 6 (10,5%) con LDAC y 26 (45,6%) con tratamiento paliativo. En 19 (33,3%) pacientes no estaba disponible el estudio genético-molecular. De los 13 pacientes que alcanzaron la remisión completa, 12 (48%) habían recibido terapia intensiva y 1 (16,7%) LDAC.

Entre 2007 y 2012, de los 50 (23,3%) pacientes diagnosticados de LMA, 15 (30%) recibieron QT intensiva, 13 (26%) QT semiintensiva, 2 (4%) HMA y 20 (40%) tratamiento paliativo. En 18 (36%) pacientes el estudio genético-molecular no estaba disponible. En total, 10 pacientes consiguieron la remisión completa, 8 (53,3%) tratados QT intensiva y 2 (15,9%) con QT semiintensiva.

Entre 2013 y 2020, se diagnosticaron 48 (22,3%) casos, de los cuales 9 (18,8%) recibieron QT intensiva, 11 (22,9%) QT semiintensiva, 14 (29,2%) HMA y 14 (29,2%) tratamiento paliativo. Únicamente en 8 (16,7%) pacientes no estuvo disponible el estudio

genético-molecular. En este periodo, 3 (33,3%) pacientes tratados con QT intensiva, 2 (18,2%) con semiintensiva y 5 (35,7%) con HMA alcanzaron la remisión completa.

En la Curva C, Figura 1 se observa la supervivencia de los pacientes ≥ 65 años según el periodo diagnóstico. No se encontraron diferencias estadísticas ($p=0,419$).

Tabla 4. Características de los pacientes con LMA según el periodo diagnóstico

	1994-2001	2002-2006	2007-2012	2013-2020
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pacientes diagnosticados	60 (27,9)	57 (26,5)	50 (23,3)	48 (22,3)
Leucemia secundaria	22 (36,7)	11 (19,3)	12 (24)	14 (29,2)
Citogenética no evaluable	32 (53,3)	19 (33,3)	18 (36)	8 (16,7)
Biología molecular				
Total	0	0	27 (54)	48 (100)
No disponible	0	0	18 (66,7)	21 (43,7)
Disponible	0	0	9 (33,3)	27 (56,2)
Tratamiento 1ª línea:				
- Quimioterapia intensiva	20 (33,3)	25 (43,9)	15 (30)	9 (18,8)
- Quimioterapia semiintensiva	16 (26,7)	6 (10,5)	13 (26)	11 (22,9)
- Hipometilantes	0	0	2 (4)	14 (29,2)
- Tratamiento paliativo	24 (40)	26 (45,6)	20 (40)	14 (29,2)
Remisión completa	9 (15)	13 (22,8)	10 (20)	10 (20,8)
Remisión parcial	7 (11,7)	4 (7)	3 (6)	3 (6,3)
Resistencia	10 (16,7)	7 (12,3)	10 (20)	15 (31,3)
Muerte*	8 (13,3)	8 (14)	7 (14)	4 (8,3)
ND**	26 (43,3)	25 (43,9)	20 (40)	16 (33,3)

* Muerte durante el tratamiento antes de evaluar la respuesta al mismo

**ND: No disponible. Principalmente referido a los pacientes que han recibido tratamiento paliativo, pues no se consideran los parámetros de respuesta

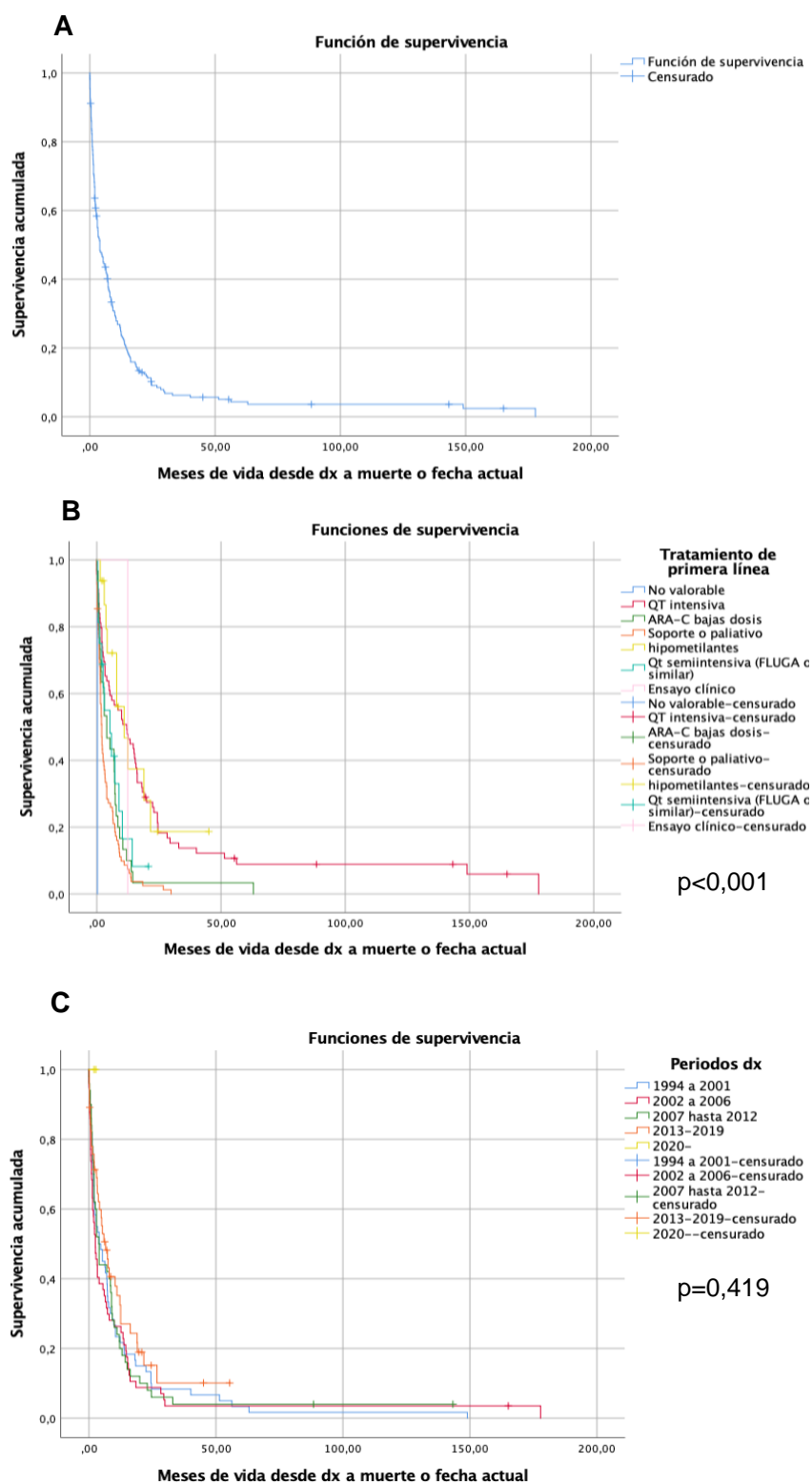


Figura 1. Curvas de supervivencia:

A. Global en los pacientes ≥ 65 años.

B. En los pacientes ≥ 65 años según el tratamiento de primera línea ($p < 0,001$).

C. En los pacientes ≥ 65 años en función del periodo diagnóstico ($p = 0,419$).

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio se han analizado datos de vida real de una serie de pacientes ≥ 65 años con LMA diagnosticados y tratados por el Servicio de Hematología y Hemoterapia del HGUCS a lo largo de 26 años. Tras revisar datos demográficos, de presentación clínica, metodología diagnóstica e información sobre resultados terapéuticos y evolutivos, se ha evidenciado que la serie es representativa y acorde a lo esperado en el mundo occidental.

El objetivo principal del presente trabajo era describir la población de LMA en ≥ 65 años diagnosticados y seguidos en el Departamento de Salud de Castellón desde 1994 hasta 2020. Tal y como se esperaba, la población de estudio ha sido muy heterogénea, pero se han podido describir variables de mal pronóstico relacionadas tanto con las características del paciente como con la biología de la enfermedad. Todo ello se ha traducido en unos malos resultados terapéuticos, también esperables, que no han cambiado con el paso del tiempo. También se ha comprobado que el estudio genético-molecular se ha efectuado en mayor porcentaje de pacientes en los últimos años como prueba de accesibilidad tecnológica y mejoras en el abordaje diagnóstico.

Tras el análisis de los datos se ha observado un ligero predominio en hombres con una media de edad de 74,6 \pm 6,6 años. La sintomatología constitucional y de fallo medular constituyen las formas más frecuentes de presentación clínica. Asimismo, se ha objetivado afectación extramedular en una proporción considerable de pacientes. Estos resultados son equiparables a los de otros estudios publicados (16, 17).

Las LMA pueden distribuirse según sistemas de clasificación oficial, criterios de origen (de novo o secundaria) o características genético-moleculares. Debido al amplio periodo de estudio, no se ha podido seguir un sistema de clasificación oficial (FAB u OMS) homogéneo para toda la muestra y, al emplear ambos modelos, la comparación con otras series no ha sido factible. Hasta en un 27,4% de los pacientes la LMA fue considerada secundaria. Este porcentaje es muy similar al que se observó en otros estudios, un 26,3% en el trabajo Bories et al. (16) o un 24% en el estudio de Juliusson et. al (18).

Respecto a la clasificación genética, que determinará el pronóstico de la enfermedad y será determinante en la elección del tratamiento (19), también han existido claras limitaciones. Los estudios genético-moleculares no se han efectuado de forma homogénea en toda la serie debido al largo periodo de estudio, como

consecuencia de esa distribución, la información que se desprende del análisis puede estar artefactuada y tener una difícil interpretación. Durante los primeros años era más difícil acceder a todas las técnicas diagnósticas y no había tanta influencia en la decisión terapéutica, pues el principal determinante para la elección del tratamiento era la edad y/o el estado funcional. Actualmente, esta tendencia está cambiando y los casos se estudian de forma más completa, independientemente del estado del paciente. Como se observa en la Tabla 4, los estudios genéticos y moleculares han sido efectuados con mayor frecuencia en periodos más recientes.

La clasificación ELN-2017 permite estratificar el riesgo individual de cada paciente antes del tratamiento (10), pero hasta en un 35,8% de los casos de esta serie, el estudio citogenético no estuvo disponible. Este hecho predomina, sobre todo, en la primera mitad del estudio por lo que la distribución podría cambiar de forma importante. Un 66,7% de los pacientes han sido clasificados como riesgo intermedio, seguido de un 31,2% con riesgo desfavorable y un 2,2% con riesgo favorable. Estos resultados se corresponden proporcionalmente a lo esperado, pues en el estudio de Maiti et al. (20) un 58% presentó riesgo intermedio, un 35% riesgo desfavorable y un 7% riesgo favorable. En el caso de Philip et al. (21), se objetivó que un 70% de los pacientes se clasificaron como riesgo intermedio, un 18,2% como riesgo desfavorable y un 11,8% como riesgo favorable. La variabilidad de los datos publicados puede deberse a distintos factores como, por ejemplo, la pérdida de casos del presente estudio, contabilizar o no la leucemia promielocítica, subtipo de LMA clasificada como riesgo favorable y no contabilizada en esta serie, o el acceso a las técnicas genéticas y moleculares en otros países. Desde el punto de vista molecular, la ausencia de estudio ha sido más llamativa aún, pues solo se ha efectuado en 36 pacientes y, sobre todo, en los últimos años. Se sabe que la mutación NPM1 determina un pronóstico favorable, únicamente, en ausencia de la mutación FLT3 (8). De todos los pacientes con estudio, solamente en un 19,4% ha presentado NPM1+/FLT3- y, por tanto, al igual que ocurre en el estudio de Philip et al. (21), se trata de una asociación infrecuente en el anciano.

Así, se sabe que los pacientes con LMA ≥ 65 años suelen asociar una biología más compleja que influirá, directamente, en los malos resultados terapéuticos (7) y, a pesar de las limitaciones, esto también se comprueba en nuestra serie. De esta manera, parece que cuanto más se estudien los casos desde el punto de vista genético y molecular, mejor se podrá dirigir la intensidad y el tipo de tratamiento, por ejemplo, con nuevos fármacos dirigidos contra dianas moleculares como anti-FLT3, anti-IDH o anti-bcl2 (11).

Como consecuencia de la heterogeneidad de los casos, la edad, el estado funcional de los pacientes y la amplitud del estudio, las opciones terapéuticas que han recibido los pacientes ≥ 65 años han sido muy diversas. Asimismo, los distintos tratamientos han ido apareciendo y desapareciendo a la par que han ido evolucionando los conocimientos científicos. En los primeros periodos diagnósticos se observó un incremento del manejo paliativo, pues los pacientes más mayores o comórbidos no solían recibir tratamiento. Con el paso de los años, esta tendencia se ha ido modificando y poco a poco han aparecido otras opciones terapéuticas adaptadas a más pacientes. En el presente trabajo se han distinguido cuatro alternativas terapéuticas: QT intensiva, QT semiintensiva, hipometilantes y tratamiento de soporte o paliativo, que han ido cambiando con el paso del tiempo.

Tras analizar estas cuatro opciones, se ha observado que, de los pacientes ≥ 65 años, la QT intensiva se ha empleado en pacientes más jóvenes (mediana 69 años) y con menos comorbilidades, mientras que los pacientes más mayores (mediana 80 años) y con más comorbilidades han recibido tratamiento paliativo, sobre todo en los primeros periodos del estudio. Estos resultados concuerdan con la literatura publicada (16), en la que la mediana de edad de los pacientes que recibieron QT intensiva fue 68 años y la de los que recibieron tratamiento paliativo 80 años. La QT semiintensiva y los HMA se han empleado en pacientes con características de edad y estado funcional intermedio, que no son aptos para la QT intensiva. Cabe destacar que, en las épocas más recientes, también se han empleado en pacientes que clásicamente se trataban paliativamente. En ambos grupos la edad mediana fue 74,5, coincidiendo así con los resultados obtenidos en el estudio de Keiffer et al. (22) y en el de Bories et al. (16) con edades de 74 y 76 años, respectivamente. Por tanto, conforme va aumentando la edad va disminuyendo la intensidad terapéutica. No obstante, la edad no es el único factor que determina el tratamiento, sino que existen otros factores como las comorbilidades, el estado funcional o el riesgo según la ELN que deben tenerse en cuenta a la hora de elegir la terapia más adecuada (7, 23). En el presente estudio, los pacientes tratados con QT semiintensiva y HMA presentaban más comorbilidades y peor estado funcional (ECOG 2-4) que los que recibieron QT intensiva, coincidiendo así con otros estudios publicados como el de Nagel et al. (23).

En términos de respuesta al tratamiento y, de acuerdo con el estudio de Keiffer et al. (22), cabe destacar que la tasa de remisión completa con la QT intensiva en >60 años está entre el 40 y el 60%. En el presente estudio, casi la mitad de los pacientes (46,4%) que recibieron terapia intensiva y un tercio de los pacientes (31,3%) tratados

con HMA alcanzaron la remisión completa. Con la QT intensiva existe mayor posibilidad de respuesta, seguida por los HMA, algo que también se refleja en los estudios de Borjes et al. (16) y de Maurillo et al. (24). En ellos, se informa de que un 57,4% y un 70% de los pacientes consiguieron la remisión completa con QT intensiva y un 14,7% y un 19% la alcanzaron con HMA, respectivamente. De los pacientes tratados con quimioterapia semiintensiva, un 10,9% consiguió la remisión completa frente a la ausencia de respuesta esperada con terapia paliativa. Los resultados con estudios previos son comparables, observándose remisión completa con LDAC en torno al 18% (22, 25).

En cuanto a la supervivencia, la QT intensiva es la opción terapéutica que presenta una mediana de supervivencia más elevada, de 12,1 meses. En el tratamiento con HMA, QT semiintensiva y el tratamiento paliativo la mediana de supervivencia es de 11, 4 y 2 meses, respectivamente. Borjes et al. (16) informó de resultados muy parecidos, pues la supervivencia global fue mayor con la QT, seguida de los hipometilantes y, por último, del tratamiento paliativo. Estos datos apoyan que la tasa de remisión completa y la mediana de supervivencia es mayor conforme aumenta la intensidad del tratamiento. No obstante, las terapias intensivas solamente se pueden emplear en aquellos pacientes que por edad o estado funcional puedan soportarlas, incluyendo de forma muy selectiva los trasplantes. Sin embargo, aún incrementando la agresividad, los resultados siguen siendo muy insatisfactorios, sobre todo al compararlos con el grupo de pacientes más jóvenes. Actualmente, la QT intensiva estaría reservada para los pacientes mayores más jóvenes, con mejor estado funcional y con citogenética favorable o intermedia en casos muy seleccionados y, por tanto, tan solo un pequeño porcentaje de pacientes tendría resultados más cercanos a los de los jóvenes.

En los pacientes de edad avanzada los estudios bien controlados fueron escasos hasta la introducción de los HMA en 2010. Sin embargo, los beneficios observados con HMA y la LDAC son controvertidos (2). En algunos estudios sí que se observó un aumento de la supervivencia con el uso de azacitabina respecto al tratamiento convencional, pero la diferencia no fue significativa (26, 27). En el caso de la citarabina, diversos estudios informaron de que el empleo de este tratamiento no garantizaba una supervivencia satisfactoria (8, 27). Así, en el presente estudio, los esquemas semiintensivos con LDAC corroboran esos datos, ya que incrementan pocos meses la supervivencia respecto al tratamiento paliativo.

A pesar de la aparición de nuevos tratamientos, de las mejoras en los métodos diagnósticos y de una mayor experiencia, el porcentaje de pacientes mayores que han conseguido la remisión completa es muy similar en todos los periodos diagnósticos y no supera el 25%. Sin embargo, en esta serie no randomizada y con actividad en vida real, la introducción de los HMA ha aumentado la mediana de supervivencia en los ≥ 65 años en comparación con la QT intensiva, como ocurre en el resto del mundo. Además, son una alternativa óptima de tratamiento no intensivo y permiten ofrecer opciones terapéuticas a pacientes que hace unos años únicamente se manejaban con tratamiento paliativo, alargando el tiempo de vida y mejorando su calidad de vida. Es por ello que una buena caracterización genético-molecular, como ha ocurrido en los últimos años, y el uso de nuevas moléculas, posiblemente asociadas a HMA, podrían ser una solución para el futuro inmediato. Un ejemplo sería la combinación con el anti-bcl2, venetoclax, que ya es un estándar terapéutico en USA (28) y se espera que pronto se introduzca en Europa. Asimismo, nuevos fármacos que actúan contra dianas terapéuticas también están aportando resultados prometedores (11).

En el presente trabajo existen limitaciones evidentes que deben reseñarse a la hora de interpretar los resultados. El carácter retrospectivo del estudio motiva una pérdida potencial de cantidad y calidad de datos que dificulta el análisis. Al tratarse de un estudio de vida real, las comparaciones de grupos, tratamiento y clasificaciones no tienen un valor equitativo. Asimismo, debido al periodo de estudio tan largo, los criterios diagnósticos y terapéuticos han ido evolucionando con la información publicada y las recomendaciones de las sociedades científicas, por lo que ha sido imposible homogeneizar dichos criterios para toda la población. Por último, no se han podido obtener estudios genético-moleculares en un número importante de casos. Por todo ello, es difícil obtener resultados irrefutables y hemos de valorar los datos como una información orientativa.

6.1. Conclusiones

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de la muestra, así como el amplio periodo de estudio y el carácter retrospectivo del mismo, se puede llegar a las siguientes consideraciones:

- En la población de Castellón, las características demográficas y de presentación clínica de los pacientes mayores de 65 años con LMA son representativas y acorde a lo publicado en la literatura.

- En más de un tercio de los pacientes no se ha realizado el estudio genético-molecular, posiblemente porque al inicio del estudio no era un factor determinante en la elección terapéutica de los enfermos más mayores y comórbidos. Actualmente, esta tendencia ha cambiado y los pacientes se estudian de forma más completa. En aquellos casos en los que sí se dispone de dicho estudio, se ha objetivado un mayor porcentaje de casos asociados a un peor pronóstico tanto citogenético como molecular.
- La QT intensiva sigue siendo la opción terapéutica que mayor supervivencia aporta, pero solo es tolerada por un pequeño porcentaje de enfermos. Debido a que los pacientes mayores asocian peor estado funcional, mayor porcentaje de comorbilidades y características biológicas de peor pronóstico, muy pocos van a ser aptos para el tratamiento intensivo.
- La imposibilidad de emplear la QT intensiva obliga a adaptar los tratamientos de los pacientes mayores. Por ello, se emplean terapias de menor intensidad como la QT semiintensiva, los HMA o el tratamiento de soporte. No obstante, a pesar de disponer de distintas opciones, los resultados terapéuticos siguen siendo decepcionantes y no han mejorado con el paso del tiempo.
- En nuestra serie existe una leve mejoría con los HMA, constituyendo una buena base para el futuro. Sin embargo, es preciso que continúen los registros de pacientes, que se proceda a un estudio biológico detallado de cada caso y que se sigan investigando nuevas moléculas y dianas terapéuticas para intentar mejorar y conseguir cambios en el manejo de los pacientes mayores con LMA.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández Rivas JM, Mateos Manteca MV, Vidriales Vicente B. Leucemias agudas. En: San Miguel JF, Sánchez-Guijo F. Manual básico razonado de hematología. Barcelona: Elsevier; 2015. p. 113-127.
2. Stone A, Zukerman T, Flaishon L, Yakar RB, Rowe JM. Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Leuk Res.* [Internet] 2019;82:36-42. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2019.05.007>
3. Figuera Álvarez Á, Sierra Gil J. Leucemias. Concepto y clasificación. Leucemias agudas. En: Moraleda Jiménez, J.M., editor. Pregrado de hematología. Madrid: Luzán 5; 2017. p. 227-264.
4. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS, Hagberg O, Höglund M; Swedish Acute Leukemia Registry Group. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood.* [Internet] 2012;119(17):3890-3899. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-379008>
5. 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.* [Internet] 2009;114(5):937-951. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262>
6. 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.* [Internet] 2016;127(20):2391-2405. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
7. Klepin HD. Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia in the Elderly. *Clin Geriatr Med.* [Internet] 2016;32(1):155-173. Recuperado a partir de: <https://doi.org/doi:10.1016/j.cger.2015.08.010>
8. 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.* [Internet] 2017;129(4):424-447. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>
9. European LeukemiaNet Foundation. Information about Project 5: Acute myeloid leukemia (AML) [Internet]. [Consultado el 17 de enero de 2021]. Recuperado a partir de: https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/aml/project_info/index_eng.html
10. Herold T, Rothenberg-Thurley M, Grunwald V, Janke H, Goerlich D, Sauerland M et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet

- genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. [Internet] 2020;34(12):3161-3172. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0806-0>
11. Webster JA, Pratz KW. Acute myeloid leukemia in the elderly: therapeutic options and choice. *Leuk Lymphoma*. [Internet] 2018;59(2):274-287. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1330956>
 12. Prassek VV, Rothenberg-Thurley M, Sauerland MC, Herold T, Janke H, Ksienzyk B, et al. Genetics of acute myeloid leukemia in the elderly: mutation spectrum and clinical impact in intensively treated patients aged 75 years or older. *Haematologica*. [Internet] 2018;103(11):1853-1861. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.191536>
 13. Bhatt VR. Personalizing therapy for older adults with acute myeloid leukemia: Role of geriatric assessment and genetic profiling. *Cancer Treat Rev*. [Internet] 2019;75:52-61. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.04.001>
 14. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. [Internet] 1976;33(4):451-458. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x>
 15. EuroFlow [Internet]. [Consultado 15 de marzo de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.euroflow.org/>
 16. Bories P, Bertoli S, Bérard E, Laurent J, Duchayne E, Sarry A, et al. Intensive chemotherapy, azacitidine, or supportive care in older acute myeloid leukemia patients: an analysis from a regional healthcare network. *Am J Hematol*. [Internet] 2014;89(12):E244-E252. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1002/ajh.23848>
 17. Khan MI. Acute Myeloid Leukemia: Pattern of Clinical and Hematological Parameters in a Tertiary Care Centre. *Int J Pathol*. 2018;16(2):58-6321.
 18. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. [Internet] 2009;113(18):4179-4187. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-172007>
 19. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. [Internet] 2018;93(10):1267-1291. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1002/ajh.25214>

20. Maiti A, Kantarjian HM, Popat V, Borthakur G, Garcia-Manero G, Konopleva MY, et al. Clinical value of event-free survival in acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* [Internet] 2020; 4(8): 1690–1699. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001150>
21. Philip C, George B, Ganapule A, Korula A, Jain P, Alex AA, et al. Acute myeloid leukaemia: challenges and real world data from India. *Br J Haematol.* [Internet] 2015;170(1):110-117. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1111/bjh.13406>
22. Keiffer G, Palmisiano N. Acute Myeloid Leukemia: Update on Upfront Therapy in Elderly Patients. *Curr Oncol Rep.* [Internet] 2019;21(8):71. Recperado a partir de: <http://doi.org/10.1007/s11912-019-0823-1>
23. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lübbert M, Fiedler W, et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Ann Hematol.* [Internet] 2017;96(12):1993-2003. Recuperado a partir de: <http://doi.org/10.1007/s00277-017-3150-3>
24. Maurillo L, Buccisano F, Spagnoli A, Voso MT, Fianchi L, Papayannidis C, et al. Comparative analysis of azacitidine and intensive chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol.* [Internet] 2018;97(10):1767-1774. Recuperado a partir de: <http://doi.org/10.1007/s00277-018-3374-x>
25. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood.* [Internet] 2015;126(3):291-299. Recuperado a partir de: <http://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621664>
26. Klepin HD, Estey E, Kadia T. More Versus Less Therapy for Older Adults With Acute Myeloid Leukemia: New Perspectives on an Old Debate. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* [Internet] 2019;39:421-432. Recuperado a partir de: https://doi.org/10.1200/EDBK_239097
27. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* [Internet] 2015;373(12):1136-1152. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1406184>
28. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* [Internet] 2019;133(1):7-17. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752>

8. ANEXOS

Anexo 1. Estratificación del riesgo genético de la LMA según la ELN (2017)

Categoría de riesgo	Anomalía genética
Favorable	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22); CBFβ-MYH11 Mutación de NPM1 sin FLT3-ITD o con FLT3-ITD ^{bajo} Mutación bialélica de CEBPA
Intermedio	Mutación de NPM1 y FLT3-ITD ^{alto} No mutación de NPM1 ni FLT3-ITD (sin otras alteraciones genéticas de riesgo) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A3 Otras alteraciones genéticas sin riesgo definido
Adverso	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A reordenado t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EV11) -5 o del(5q); -7; -17/anormal(17p) Cariotipo complejo, cariotipo monosómico No mutación de NPM1, sí de FLT3-ITD ^{alto} Mutación de RUNX1 Mutación de ASXL1 Mutación de TP53

Moraleda Jiménez, J.M. (3)

Anexo 2. Clasificación del grupo Franco-Americano-Británico (FAB) de las leucemias mieloblásticas

Clasificación FAB leucemias mieloblásticas	
M0	Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada
M1	Leucemia mieloblástica aguda con maduración mínima
M2	Leucemia mieloblástica aguda con maduración
M3	Leucemia promielocítica aguda
M3v	Leucemia promielocítica aguda variante hipogranular
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M4Eo	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia
M5	Leucemia monocítica aguda
M6	Leucemia eritroide aguda
M7	Leucemia megacarioblástica aguda

Moraleda Jiménez, J.M. (3)

Clasificación de las LA de la OMS 2016

Neoplasias mieloides con predisposición congénita

- Neoplasias mieloides sin síndrome orgánico asociado, CEBPA, DDX41
- Neoplasias mieloides con alteraciones plaquetarias, RUNX1, ANKRD26, ETV6
- Neoplasias mieloides con síndrome orgánico asociado, GATA2, síndromes de fallo medular congénito, telomeropatías, síndromes de Noonan y Down

LAM y neoplasias relacionadas

LAM con alteraciones genéticas recurrentes

- LAM con t(8;21)(q22;q22.1); RUNX-RUNX1T1
- LAM con inv(16)(p13;1q22) o t(16;16)(p13;1q22); CBFβ-MYH11
- LAP con PML-RARA1
- LAM con t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A2
- LAM con t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
- LAM con inv(3)(q21.3;q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
- Leucemia aguda megacarioblástica con t(1;22)(p13.3;q13.3), RBM15-MKL1
- Entidad provisional: LAM con BCR-ABL1
- LAM con mutaciones de NPM13
- LAM con mutaciones bialélicas de CEBPA3
- Entidad provisional: LAM con mutaciones de RUNX1

LAM con cambios relacionados con mielodisplasia

Neoplasia mioide relacionada con terapia previa

LAM, otras categorías

- LAM indiferenciada
- LAM con diferenciación mínima
- LAM con maduración
- Leucemia aguda mielomonocítica
- Leucemia aguda monoblástica/monocítica
- Leucemia aguda eritroide pura6
- Leucemia aguda megacarioblástica
- Leucemia aguda basofílica
- Panmielosis aguda con mielofibrosis

Sarcoma mioide

Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down

- Mielopoyesis anormal transitoria
- Leucemia mioide asociada con síndrome de Down

Neoplasia blástica plasmacitoide de células dendríticas

Leucemias agudas de linaje ambiguo

- Leucemia aguda indiferenciada
 - Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL17
-

-
- Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(v;11q23.3); KMT2A reordenado
 - Leucemia aguda de fenotipo mixto B/mieloide, otras categorías
 - Leucemia aguda de fenotipo mixto T/mieloide, otras categorías
-

Moraleda Jiménez, J.M. (3)

Anexo 4. Opciones terapéuticas de primera línea más empleadas en pacientes ≥ 65 años

Opciones terapéuticas	Dosis
Quimioterapia intensiva	
<u>Tratamiento de inducción</u>	
- Idarrubicina/daunorrubicina	Dosis 8-10 mg/m ² /día IV los días 1 a 3
- Citarabina (ARA-C)	Dosis 100-200 mg/m ² /día IV en perfusión continua los días 1 a 7
<u>Tratamiento de consolidación</u>	
- Idarrubicina + ARA-C	Como inducción
- Citarabina a dosis altas	Dosis 3 g/m ² /12 horas IV los días 1, 3 y 5
Quimioterapia semiintensiva	
<u>Tratamiento de inducción:</u>	
- FLUGA:	
o Fludarabina	40 mg/m ² /d VO (ambulatorio) o 25 mg/m ² /d IV (hospitalizado) días 2 a 6; se suprime el día 6 en pacientes de edad ≥ 75 años.
o ARA-C	75 mg/m ² /d SC (ambulatorio) o IV (hospitalizado) días 2 a 5.
- ARA-C a dosis bajas	20 mg/m ² / 10 días cada 28 días
<u>Tratamiento de mantenimiento:</u>	
- 6 ciclos mensuales de quimioterapia de baja intensidad con biterapia (mini FLUGA):	
o ARA-C	75 mg/m ² /d SC
+	
o Fludarabina	40 mg/m ² /d VO días 1 y 2
Tratamiento de soporte:	
- Soporte transfusional	
- Antibióticos	
- Citorreducción con hidroxurea o similares	

Anexo 5. Escala ECOG

GRADO	ECOG
0	Totalmente activo, capaz de realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción.
1	Restringido en una actividad físicamente extenuante pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajo de casa o trabajo de oficina.
2	Ambulatorio y capaz de todos los cuidados por sí mismo, pero no puede realizar ninguna actividad laboral; despierto y aproximadamente más del 50% de las horas de vigilia.
3	Capaz de autocuidado limitado; confinado a la cama o silla más del 50% de las horas de vigilia.
4	Completamente discapacitado; no puede cuidar de sí mismo; totalmente confinado a la cama o silla.
5	Muerto