

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

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE VIDA REAL



GRADO MEDICINA

**AUTOR: MARÍA COLONQUES LEÓN
TUTOR: RAIMUNDO GARCÍA BOYERO
SERVICIO HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN**

ÍNDICE

RESUMEN	3
SUMMARY	3
EXTENDED SUMMARY	4
INTRODUCCIÓN	5
EPIDEMIOLOGÍA	5
PRESENTACIÓN CLÍNICA	6
DIAGNÓSTICO	6
FACTORES PRONÓSTICOS	6
TRATAMIENTO	7
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	12
ANÁLISIS SUPERVIVENCIA	15
DISCUSIÓN	18
LIMITACIÓN TRABAJO	21
CONCLUSIONES	21
ABREVIATURAS	22
BIBLIOGRAFÍA	22
ANEXO	24

RESUMEN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la leucemia mieloide aguda tiene que tener una infiltración $\geq 20\%$ de blastos mieloides, o que se hallen alteraciones citogenéticas o moleculares específicas. La LMA es más frecuente cuanto mayor es la edad del paciente, siendo esta un factor pronóstico junto con otros factores del paciente (comorbilidades, estado funcional, etc), factores de la enfermedad, como las alteraciones genéticas moleculares y factores evolutivos. El presente trabajo analiza un total de 134 (38,4%) pacientes < 65 años diagnosticados de LMA entre 1994 - 2020 con el objetivo de describir las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas-evolutivas de este grupo de pacientes. Para seguir una clasificación homogénea se utilizó la European LeukemiaNet (ELN) de 2017 donde se establecen grupos de acuerdo a las alteraciones genéticas y moleculares de cada paciente. La QT intensiva fue el tratamiento de primera línea para los pacientes < 65 años junto con TPH en algunos casos seleccionados con resultados de respuesta completa, recaída, supervivencia y muerte muy similares a lo publicado en la literatura. La edad y las alteraciones genético-molecular son dos de los factores más importantes para determinar la intensidad del tratamiento y el pronóstico. Igualmente, otras variables que influyen positivamente en la supervivencia son el ECOG < 2 ($p=0,011$), efectuar TPH ($p<0,0001$) y período de estudio ($p<0,0001$). Una buena caracterización biológica genética molecular va a mejorar la individualización y resultados terapéuticos.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda (LMA), menores 65 años, trasplante progenitores hematopoyéticos, European Leukaemia Net (ELN), supervivencia, Hospital General Universitario de Castellón (HGUCs), alteraciones genético-moleculares, edad.

SUMMARY

According to the World Health Organization (WHO), acute myeloid leukaemia must have a $\geq 20\%$ infiltration of myeloblasts, or that cytogenic or specific molecular alterations occur. AML is more frequent the greater the age of the patient is, this being a prognostic factor along with other factors of the patient (comorbidities, functional state, etc.), disease factors, such as genetic and molecular alterations and evolutionary factors. The present work analyses a total of 134 (38.4%) < 65 -year-old patients who were diagnosed with AML between 1994 and 2020 in order to describe the clinical, diagnostic and therapeutic and evolutionary features of this group of patients. In order to follow a consistent classification, the European LeukaemiaNet (ELN) of 2017 was used. This establishes groups according to the genetic and molecular alterations of each patient. Intensive chemotherapy was the first-line treatment for < 65 -year- old patients, along with HSCT in some chosen cases. The results

of complete response, relapse, survival and death were very similar to those published in the literature. Age and genetic and molecular alterations are two of the most important factors to determine the intensity and the prognosis of the treatment. Furthermore, other variables that have a positive influence on survival are ECOG <2 ($p=0,011$), doing HSCT ($p<0,0001$) and the period of study ($p<0,0001$). A good biological genetic and molecular characterisation will improve individualisation and therapeutic results.

Key words: acute myeloid leukaemia (AML), under the age of 65, hematopoietic stem-cell transplantation, European Leukaemia Net (ELN), survival, Hospital General Universitario de Castellón, genetic and molecular alterations, age

EXTENDED SUMMARY

Background: Acute myeloid leukaemia is more frequent the greater the age of the patient is. According to the World Health Organization (WHO), $\geq 20\%$ infiltration of myeloblasts, or that recurring cytogenetic or molecular alterations occur, are sufficient criteria for the diagnosis of the disease. The clinical presentation is determined both by the degree of infiltration of the bone marrow and by the affectation of specific organs. Constitutional symptoms, the anaemic syndrome, fever and haemorrhages are the most prominent ones. The prognostic factors which have an influence on the evolution of the disease are the ones related to the patient (age, comorbidities, functional state...), the ones depending on the disease (leukocytes, secondary leukaemia, leukaemia related to therapy, cytogenetic and molecular alterations classified according to ELN) and evolutionary factors (lack of response and minimal residual disease). The chosen treatment for < 65 -year-old patients is intensive therapy with induction chemotherapy followed in selected cases of HSCT with curative intent.

Objectives: describing the series of patients with AML under the age of 65 in the scope of the health area of Castellón between 1994 and 2020. In order to reach that main objective other more specific ones are established, those being: knowing the clinical presentation, analysing diagnostic and classificatory features, assessing the therapeutic options used, assessing the results in terms of response, mortality and survival of the different options, and assessing the influence of time on the therapeutic and evolutionary results.

Methods: observational, descriptive, retrospective, unicentric analysis on a population diagnosed and treated at the Haematology and Hemotherapy Service of the Hospital General Universitario de Castellón. The population that will be studied are the < 65 -year-old patients diagnosed with AML, excluding acute promyelocytic leukaemia (APL). In order to distinguish between the molecular genetic prognostic groups, favourable, intermediate and adverse, the classification of ELN 2017 is used. The treatment of the patients is induction chemotherapy and pos-remission therapy, which can be autologous or allogenic HSCT. Response and survival data of patients are assessed. For the

statistical analysis the IBM SPSS Statistics 25 has been used to assess descriptive results and calculate survival rates with data from a database which was made completely anonymous by the Haematology and Hemotherapy Service of the Hospital General Universitario de Castellón.

Results: The research includes a total of 463 patients diagnosed with acute leukaemia, 384 (83.6%) of them belong to AML, 71 (15 %) to ALL and 8 (1.7%) to others. From the 384 AML, there are 35 (7.6%) APL that are excluded, with a total of 134 (38.4%) patients under the age of 65 diagnosed with AML. The most common symptomatology refers to the bone marrow failure data (anaemic syndrome in 72.4% of patients) followed by constitutional symptoms (57.5%). Intensive chemotherapy was the first-line treatment for patients under the age of 65 with complete response in 89 patients (68.9%) and relapse rates in 46 patients (34.3%) of which 31 patients (67.4%) were treated with second-line regimens. N=65 (48.5%) of patients under the age of 65 received HSCT, of which N=39 (29.1%) were allogenic HSCT and N=26 (19.4 %) were autologous HSCT. There was a median survival of 19.1 months and the survival of the first, second, fifth and tenth year was of 57%, 44%, 30% and 25% respectively, terminal illness being the main cause of death (43.18%). The factors which have an influence on survival are: age, genetic and molecular prognostic, ECOG, doing HSCT and the period of diagnosis.

Conclusions: the series from a demographic point of view, clinical presentation, qualifier and therapeutic results is consistent with the expected in the literature. Genetic and molecular alterations are an ideal starting point for planning the intensification of the treatment. Genetic and molecular alterations, age, ECOG and time are factors that have a clear influence on the survival of patients. This positive evolution of the results encourages us to continue recording patient data in order to know and assess the results of a working group, and to be able to improve the quality of patient care.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad heterogénea caracterizada por la proliferación neoplásica de células inmaduras o blastos que proceden de un progenitor hematopoyético mieloide. Estas células clonales tienen la capacidad de maduración alterada, desplazando a las células normales de la médula ósea e infiltrando además de la médula, la sangre y otros tejidos (1).

EPIDEMIOLOGÍA

La leucemia mieloide aguda es la leucemia aguda más común en adultos, representando el 80%, siendo la mediana de edad en Estados Unidos de 68 años (2,3). La LMA es mucho más común en las personas mayores, y más cuanto mayor edad, sobre todo a partir de los 50 años. Es una enfermedad con ligero predominio en el sexo masculino (2,3) y con pocas diferencias étnicas (4).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La clínica general de la LMA son los síntomas constitucionales como astenia, debilidad, pérdida de peso y anorexia, los síntomas por infiltración y fallo de la médula ósea, como anemia, infecciones, diátesis hemorrágica, y los síntomas específicos por infiltración de algún órgano o tejido como piel, bazo, hígado, ganglios linfáticos o sistema nervioso central (1,5).

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la LMA, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), requiere una infiltración medular $\geq 20\%$ de blastos mieloides, o bien que se hallen alteraciones citogenéticas o moleculares recurrentes de esta enfermedad como t(8,21); inv16 o t(16;16) o t(15;17), independientemente del número de blastos (6). *Anexo 1*. Para proceder a dicho diagnóstico e identificar la línea mieloide se utilizan técnicas citomorfológicas, citoquímicas e inmunofenotípicas y estudios genéticos y moleculares para caracterizar y clasificar la LMA y aportar información pronóstica para adecuar mejor el tratamiento (2). Cualquier tejido de sospecha de infiltración por células leucémicas debe ser estudiado, aunque la principal fuente de células para tal estudio es la médula ósea (6).

FACTORES PRONÓSTICOS

La LMA es una enfermedad heterogénea, por ello, la respuesta al tratamiento y la duración de dicha respuesta es muy variable. Existen factores pronósticos que explican el comportamiento tan diverso, unos dependen del propio paciente y otras de la propia enfermedad. Muchos de estos factores van a determinar la terapia a utilizar (6).

Factores dependientes del paciente

Todos los estudios coinciden en que el aumento de la edad se asocia independientemente con resultados más pobres (3,4,13,23). La salud general y las comorbilidades específicas del propio paciente modulan, más aún, el efecto de la edad en la tolerancia a la quimioterapia. Una mayor carga de comorbilidad se asocia con menores tasas de remisión, mortalidad temprana y peor supervivencia a largo plazo (3).

El estado funcional (EF) interactúa con la edad para influir en los resultados del tratamiento. Aquellos con un EF reducido (puntaje de ECOG de ≥ 2) muestran un peor pronóstico independiente de la edad (3).

Factores dependientes de la enfermedad

El incremento del número de leucocitos y blastos, proceder de una enfermedad hematológica previa como síndrome mielodisplásico (SMD) o síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC), o bien aparecer tras otras neoplasias tratadas con quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT), son factores asociados a la enfermedad que influyen claramente en la respuesta terapéutica y en la supervivencia de los pacientes (4,7,8).

Las alteraciones citogenéticas y moleculares son otro de los factores más influyentes en el resultado evolutivo y terapéutico de la enfermedad, y para su caracterización se utilizan técnicas de citogenética (cariotipo convencional y la hibridación in situ de fluorescencia (FISH)), y técnicas de biología molecular (PCR, secuenciación masiva) (6). Estas alteraciones son tan importantes que en la reunión de consenso de la European LeukemiaNet (ELN) de 2017, se establecieron varios grupos pronósticos de acuerdo a estas alteraciones genéticas y moleculares clasificando los casos como riesgo favorable, intermedio y adverso, distinguiendo pacientes con LMA con supervivencia y respuesta al tratamiento diferentes, por lo que se utilizan además para enfocar la intensidad y la necesidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en cada paciente (9). *Tabla ELN 2017 Anexo 2.*

Factores evolutivos

La falta de respuesta al tratamiento o la persistencia de enfermedad en los casos considerados en remisión morfológica (enfermedad mínima residual o EMR) medida por técnicas de genética-molecular o citometría de flujo es un factor pronóstico evolutivo de enorme importancia e independiente al resto de factores (6). No en todas las LMA puede estudiarse la EMR, pero en aquellas que sí es posible es un factor utilizado hoy día de forma rutinaria para adaptar o intensificar los tratamientos (5,7,10).

TRATAMIENTO

Debido a la heterogeneidad de la LMA, el enfoque terapéutico no será igual para todos los pacientes, y de esta manera estos se dividen en dos grandes grupos: los candidatos a tratamiento intensivo incluyendo el TPH, casi siempre referido a pacientes <65-70 años; y los pacientes no candidatos a tratamientos intensivos, casi siempre referido a pacientes mayores 65-70 años. La diversidad de este último grupo de enfermos de edad más avanzada, hace también muy diverso el tratamiento de estos pacientes y deberá decidirse éste según edad, comorbilidad y estado funcional, además de las alteraciones citogénicas, optándose en muchas ocasiones por alternativas terapéuticas menos intensivas como dosis de QT atenuadas, hipometilantes y/o manejo de soporte o paliativo (6,10).

Sin embargo, en el paciente más joven (<65-70 años) y con buen EF se utilizará una terapia más intensiva con intención curativa. Esta terapia intensiva consta de inducción quimioterápica que se basa

en 3 días de una antraciclina y 7 días de citarabina (comúnmente conocidos como esquemas “7 + 3”) con el objetivo de conseguir la remisión completa (RC) con normalidad en médula ósea y sangre periférica. No obstante, con este esquema de inducción no se consigue eliminar completamente la enfermedad, y tras la inducción se sigue de tratamientos post-remisión para conseguir cuanto antes la EMR negativa e impedir la recidiva de la enfermedad. Este tratamiento post-remisión consiste en administrar más ciclos de quimioterapia y en muchas ocasiones alguna modalidad de trasplante, siendo el TPH alogénico, especialmente utilizado en los casos de peor pronóstico (6,11,12). En la actualidad además se están incorporando nuevos fármacos que actúan frente a moléculas diana y que están contribuyendo a la mejora de los resultados, como los inhibidores de FLT3 o los anticuerpos monoclonales anti-CD33+ (6,11).

Con estos tratamientos el grupo de pacientes jóvenes (<65-70 años) alcanzan remisión completa en torno a un 60% - 80%, pero por otro lado la supervivencia y esperanza de vida es muy variable pudiendo observarse 60% de largos supervivientes en aquellos pacientes más jóvenes y con mejores factores pronósticos y menos del 20% en pacientes con peores condiciones y pronóstico (6,11,13)

JUSTIFICACIÓN

En Hospital General Universitario de Castellón se lleva tratando enfermos con LMA procedentes de toda la provincia durante los últimos 26 años. Los datos de todos los pacientes en ese período se han ido recogiendo de forma retrospectiva y con el análisis de esta amplia serie se pretende conocer en condiciones de vida real lo que ocurre en nuestro entorno, y especialmente en el subgrupo de pacientes que son candidatos a recibir tratamiento intensivo, es decir, pacientes jóvenes (< 65 años) en el que las alternativas terapéuticas están más definidas a lo largo del tiempo. De esta manera el estudio detenido de la serie permitirá hacer una aproximación de todos los aspectos clínicos y terapéuticos con la intención de valorar la necesidad de introducir o no cambios asistenciales.

OBJETIVOS

El principal objetivo es describir la serie de pacientes con LMA menores 65 años en el ámbito del área de Salud de Castellón durante el período 1994 - 2020. Para alcanzar ese objetivo principal se establecen otros más específicos como son: conocer la presentación clínica, analizar las características diagnósticas y clasificatorias, evaluar las opciones terapéuticas utilizadas, evaluar los resultados en términos de respuesta, mortalidad y supervivencia y evaluar la influencia del paso del tiempo en los resultados terapéuticos y evolutivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo unicéntrico y siguiendo la práctica clínica habitual. Este estudio se presenta como un análisis de una amplia población diagnosticada y tratada de forma consecutiva en un único centro, el Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS) y dirigida por el Servicio de Hematología y Hemoterapia. El HGUCS es un centro sanitario terciario, el principal centro hospitalario del Departamento de Salud de Castelló. Con sus casi 574 camas es además hospital de referencia de los departamentos de Vinaròs y La Plana para la patología hemato-oncológica y trasplante autólogo. La población que es sometida a estudio son los pacientes jóvenes (<65 años) diagnosticados de LMA y seguidos evolutivamente por el Servicio de Hematología y Hemoterapia del HGUCS, procedentes de las áreas de La Plana, Vinaroz y Castellón. No se incluyen a aquellos pacientes que ya llegan al centro con la enfermedad evolucionada (diagnosticada y tratada previamente). Respecto a los pacientes de fuera del área de referencia, solo se registran y analizan si se dispone de todos los procedimientos diagnósticos y al menos, el resultado de la primera intención terapéutica, finalizando el seguimiento cuando se deriva al centro, provincia o país de origen. También son excluidos las leucemias promielocíticas agudas (LPA o LMA M3 de la clasificación FAB) por tener unas características biológicas, clínicas y terapéuticas diferentes al resto de LMA.

El período de estudio se alarga durante 26 años desde junio de 1994 cuando se añade el primer paciente hasta abril de 2020 cuando se recoge el último paciente y se actualiza la presente serie para el análisis.

Debido al amplio tiempo de seguimiento de los pacientes, han existido varios modelos de clasificación, y por consiguiente es difícil obtener una clasificación homogénea para todos los pacientes que se exploran en el análisis. Hasta 2008 se siguió la clasificación FAB que distinguía 8 grupos de M0 a M7 (6,14)(*Anexo 3*) según solo características morfológicas y citoquímicas y que definía LMA cuando la infiltración blástica era igual o superior a 30%. A partir de 2008 se utiliza la clasificación de la OMS que se actualizó en 2016 (*Anexo 1*) que emplea todas las técnicas diagnósticas (cito-morfología, inmunofenotipo y genética-molecular) para la definición y clasificación, reduciendo la infiltración blástica al 20%, y no definiendo porcentaje de infiltración si se dan alteraciones citogenéticas recurrentes propias de esta enfermedad como la t(8;21), la inv16 o t(16;16) y la t(15;17) (10,15). Por otro lado, para la clasificación en grupos de riesgo según el estudio citogenético y molecular se han seguido las recomendaciones de European Leukemia net (6,9) (*Anexo 2*). Esta caracterización se ha hecho de forma retrospectiva en toda la serie, a pesar de que las técnicas para el diagnóstico genético y molecular se han ido incorporando a lo largo del estudio no siendo igual

en toda la serie, sobre todo las técnicas moleculares y FISH que se han añadido principalmente en los últimos 12 años.

Para el diagnóstico, y posterior clasificación, de la leucemia se obtienen muestras de médula ósea obtenidas por aspirado medular, o por biopsia medular si lo obtenido mediante aspirado ha sido insuficiente. Se procede a estudios citomorfológicos y citoquímicos para la descripción morfológica. Para el estudio inmunofenotípico se emplean técnicas de citometría de flujo (software y aparataje distintos según época de estudio) y con paneles de anticuerpos monoclonales que han ido evolucionando con el paso del tiempo y siempre respetando protocolos y estándares internacionales como Euroflow (16). Se completa el estudio con técnicas de genética molecular con cariotipo, hibridación in situ fluorescente (FISH) y con técnicas moleculares (PCR y NGS) (6,16). Todos los procedimientos diagnósticos se han realizado siguiendo las recomendaciones por grupos científicos y opinión de expertos a lo largo del período de estudio.

Respecto al tratamiento, siguiendo la práctica habitual y la evidencia científica, hemos dividido y simplificado a la serie total de pacientes, en dos grandes grupos según la edad: paciente joven y candidato a tratamiento intensivo, incluyendo trasplante de progenitores (<65 años) y paciente no candidato a tratamiento intensivo (≥ 65 años), barrera de edad empírica pero que a lo largo del período es la que más separa la intención terapéutica, tanto en nuestro entorno nacional como en muchas zonas del mundo. El presente trabajo fin de grado se centra en el grupo de pacientes con LMA < 65 años y candidatos a tratamiento intensivo. El tratamiento ha seguido las recomendaciones de guías clínicas en cada período y mayoritariamente se han seguido protocolos del Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA) con aporte de datos a sus registros. El grupo de pacientes jóvenes que estudia el presente trabajo han sido tratados en primera línea con la combinación de antraciclinas (3 días) y ARA-C en perfusión continua (7 días), seguidos de ciclos de consolidación quimioterápicos similares a la inducción o con Citarabina a dosis altas (1 a 3 g/m² x 3 a 6 dosis). Además se han podido intensificar con dosis altas de QT y trasplante. Así, los trasplantes autólogos, se usaron preferentemente en los casos con genética favorable o intermedia y/o pacientes sin donante. Los trasplantes alogénicos de donante familiar idéntico o de donantes no familiares (DNE) o donantes familiares parcialmente idénticos se usaron preferentemente en pacientes de genética desfavorable, o intermedia, o en casos de trasplante tras recaída o refractariedad. Los trasplantes autólogos se llevaron a cabo en el propio Servicio de Hematología del HGUCS, y los alogénicos fueron derivados a H. Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Se ha clasificado leucemia secundaria a toda aquella LMA que cumplía criterios de diagnóstico y que seguían a otra patología hematológica (SMD o SMPC u otras) o había recibido tratamiento QT o RT por otra neoplasia hematológica o no hematológica.

Se ha definido remisión completa, la normalización de las cifras hematológicas en sangre y la reducción a menos de 5% de la infiltración blástica en aspirado medular. Se ha considerado resistencia o refractariedad a la ausencia de respuesta tras uno o dos ciclos de quimioterapia de inducción. La recidiva se consideró cuando reaparece la infiltración blástica una vez alcanzada la remisión previa. La mortalidad en inducción se define por aquella muerte que ocurre sin haberse podido evaluar respuesta al tratamiento.

En cuanto a la metodología estadística, el Servicio de Hematología y Hemoterapia del HGUCS ha elaborado una base de datos con variables demográficas, presentación clínica, incluyendo ECOG y comorbilidades, datos clasificatorios, diagnósticos y pronósticos, terapéuticos y de evolución (incluyendo mortalidad y causa). Se ha definido comorbilidades como toda condición clínica externa a la LMA que condiciona un seguimiento clínico, un tratamiento crónico y/o una vigilancia añadida.

Se ha dividido todo el tiempo de estudio en diferentes períodos de forma empírica para tener un número de pacientes con LMA similar y utilizarlo para encontrar diferencias con el paso del tiempo, 1994-2001, 2002-2006, 2007-2012, 2013-2020. A partir de esta base de datos, se ha recogido la información de cada caso durante el período de estudio y se ha ido actualizando periódicamente hasta el final del trabajo. Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa IBM SPSS Statistics 25, a través del cual se efectuó el análisis descriptivo expresando las variables continuas como media y desviaciones estándar o mediana con rangos (máximos y mínimos) según su distribución. Las variables categóricas se expresan con una tabla de frecuencias y porcentajes. Para el estudio de supervivencia de distintos grupos se han utilizado las curvas de Kaplan y Meier y el test de Long rank para conocer la diferencia estadística entre grupos, considerándose significativo un valor $p < 0,05$. Se ha definido supervivencia como el período de tiempo entre diagnóstico y muerte, pérdida de seguimiento o fecha final de análisis.

Con la intención de preservar el anonimato del paciente, el servicio de Hematología y Hemoterapia del HGUCS efectuó una copia de la base de datos original eliminando los campos nombre, número de historia o SIP y lo sustituyó por un número de registro que sólo puede identificarse por los investigadores del Servicio y que no es conocido por el autor del presente TFG. El estudiante no ha precisado revisar ninguna historia clínica ya que todos los datos ya estaban introducidos por los investigadores del Servicio. El paciente firmó el consentimiento informado pertinente al inicio de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluyendo la opción de utilización de datos clínicos y muestras biológicas, como corresponde a cualquier procedimiento clínico asistencial ordinario.

RESULTADOS

La serie global a lo largo de estos 26 años abarca a 463 pacientes diagnosticados de leucemia aguda, de los cuales 384 (83,6%) son LMA, 71 (15%) LLA y 8 (1,7%) otros (bilineales, indiferenciadas). De las 384 LMA, hay 35 (7,6%) LPA, así de las 349 (76%) LMA no promielocíticas, N=134 (38,4%) corresponden a pacientes jóvenes (<65 años) y N= 215 (61,6%) a pacientes de edad avanzada \geq 65 años. El presente trabajo analiza específicamente el grupo de pacientes jóvenes <65 años. La distribución de este grupo de enfermos por áreas de procedencia es la siguiente: N=62 (48%) del área de Castellón, N=44 (34,1%) del área de la Plana, N=16 (12,4%) del área de Vinarós y N=7 (5,5%) de otros.

Los datos demográficos se presentan en la *tabla 1*. La edad media del grupo de pacientes jóvenes son $49,4 \pm 11,9$ años con una mediana de 51 años (20-64), de los cuales 74 (55,2%) son hombres y 60 (44,8%) mujeres. La proporción de enfermos de más de 60 años es de 25,4% y de menos de 40 años de 22,4%. La mayoría de estos pacientes, 116 (86,6%) presentan un buen estado funcional (ECOG 0-1) y 46 pacientes (34,3%) presentaban comorbilidades significativas en el momento del diagnóstico.

Variable	N (%)
Sexo	H: 74 (55,2) / M: 60 (44,8)
Edad	
- Media \pm DE	49,4 \pm 11,9
- Mediana (rangos)	51 (20 - 64)
- > 60 años	34 (25,4)
- > 55 años	58 (43,3)
- > 50 años	76 (56,7)
- < 40 años	30 (22,4)
- < 30 años	9 (6,7)
ECOG 0-1	116 (86,6)
ECOG \geq 2	18 (13,4)
Comorbilidades	46 (34,3)

Tabla 1. Datos demográficos

En la *tabla 2* se muestra la presentación clínica, así la sintomatología más habitual es la referente a los datos de insuficiencia medular: síndrome anémico en 97 (72,4%) de los pacientes, fiebre en 52 (42,3%) y hemorragias en 39 (29,1%) de los enfermos. También es frecuente la presentación con síntomas generales como el cuadro constitucional en 77 pacientes (57,5%). Es menos frecuente la presentación con afectación extramedular: esplenomegalia, alteración hepática y adenomegalias, en 21 (15,7%), 16 (12%) y 14 (10,4%) pacientes respectivamente.

Variable	N (%)
Clinica/Sintomatología	
- Síndrome Anémico	97 (72,4)
- Síndrome constitucional	77 (57,5)
- Hemorragias	39 (29,1)
- CID	8 (6,4)
- Fiebre	52 (42,3)
- Dolores óseos	19 (14,2)
Extensión extramedular	
- Afectación SNC	2 (1,5)
- Alteración renal	7 (5,2)
- Infiltración cutánea	8 (6)
- Alteración hepática	16 (12)
- Esplenomegalia	21 (15,7)
- Hepatomegalia	10 (7,5)
- Adenomegalias	14 (10,4)
Hematología	
▶ Leucocitos (/mm ³)	
- Media ± DE	41.508 ± 67.883
- Mediana (rangos)	9.400 (510 - 337.600)
- >50.000/mm ³	34 (25,4)
▶ Hemoglobina (g/dL)	
- Media ± DE	8,88 ± 2,33
- Mediana (rangos)	8,7 (3,0 - 14,7)
▶ Plaquetas (/mm ³)	
- Mediana (rangos)	64 (8 - 842)
- <100 / <50 / <20	86 (65,2) / 52 (38,8) / 12 (9,1)
Bioquímica	
▶ Bilirrubina (mg/dL)	
- Media ± DE	0,84 ± 0,93
- Mediana (rangos)	0,6 (0,2 - 7,4)
- >1mg/dl	27 (21,6)
▶ Creatinina (mg/dL)	
- Media ± DE	0,94 ± 0,36
- Mediana (rangos)	0,86 (0,4 - 2,6)
- >1,5 / >2	7 (5,3) / 4 (3)
▶ GPT (UI)	
- > 50 UI	22 (17,3)
▶ LDH UI	
- Media ± DE	1062 ± 1088
- Mediana (rangos)	727 (186 - 6672)
- >460 UI / >920 UI	94 (73,4) / 51 (40,2)
▶ Albumina (g/dL)	
- Mediana ± DE	3,90 (2,8 - 5,1)
- <4mg/dL	72 (59)

Tabla 2. Presentación clínica y analítica

Respecto a los datos analíticos encontramos cifras de hemoglobina baja y mediana de 8,7 (3,0 - 14,7)g/dL, con 50 pacientes (37,6%) <8 g/dL y una mediana de leucocitos de 9.400 (510 - 337.600)/mm³ con 34 (25,4%) por encima de 50.000/mm³. Trombocitopenia, con 86 pacientes (65,2%) <100.000/mm³ plaquetas, y 12 pacientes (9,1%) <20.000/mm³.

Del estudio bioquímico en el momento del diagnóstico destacan pocos pacientes con función renal o hepática alterada, con creatinina >1,5mg/dL en 7 pacientes (5,3%) y afectación hepática con bilirrubina >1mg/dl en 27 (21,6%) pacientes; LDH 2 veces el valor normal de laboratorio en 52 (40,2%) e hipoalbuminemia (<4mg/dL) en 72 (59%).

No es posible clasificar a todos los pacientes del mismo modo por no haberse utilizado criterios homogéneos a lo largo del período de estudio, utilizándose la clasificación FAB hasta 2008 y la clasificación OMS a partir de entonces. De los pacientes < 65 años diagnosticados de LMA, 22 (16,4%) están clasificados como leucemia secundaria, de los cuales 10 (7,5%) lo son a SMD, 3 (2,4%) a SMPC, 1 (0,7%) a otras enfermedades hematológicas y 8 (6%) a otros tumores sólidos o a su tratamiento. Tomando como referencia la clasificación de la ELN2017 la distribución de enfermos según datos genéticos y moleculares es: N=21 (15,7%) riesgo citogenético favorable, N=76 (57,5%) riesgo intermedio, N=23 (16,4%) riesgo adverso y N=14 (10,4%) no evaluables. Además, N=76 (56,7%) pacientes tienen cariotipo normal diploide.

Respecto al estudio estrictamente molecular con los genes NPM1 y FLT3, 56 (41,8%) casos no se estudiaron y de los 78 enfermos evaluados, los resultados fueron FLT3-/NPM1- en 41 pacientes (56,2%), 4 pacientes (5,1%) FLT3+/NPM1-, 12 pacientes (15,4%) FLT3+/NPM1+ y 14 pacientes (17,9%) FLT3-/NPM1+, como muestras la *tabla 3*.

Los resultados terapéuticos se muestran en la *tabla 4*. El tratamiento de primera línea para la inmensa mayoría 132 (98,5%) de pacientes menores de 65 años fue la QT intensiva, y tan solo en un paciente se utilizó ARA-C a dosis bajas y en otro no se indicó tratamiento por complicación irreversible antes de empezar. La remisión completa se alcanzó en 89 (68,9%) de los pacientes, la enfermedad fue refractaria en 30 pacientes (22,4%) y fallecieron en inducción 11 pacientes (8,2%).

De todos los pacientes tratados con QT intensiva recidivaron 46 (34,3%), de estos se trataron con esquema de segunda línea 31 (67,4%) pacientes alcanzando remisión completa 12 (38,7%), resistencia 16 (51,6%) y muerte en 3 (9,7%) pacientes. Se consolidó con TPH después de la QT de rescate 24 (18%) pacientes, 23 (17,2%) corresponden a TPH alogénico y 1 (0,8%) TPH autólogo.

En cuanto al trasplante y el tipo recibido, N=65 de pacientes (48,5%) se beneficiaron de TPH, con trasplante alogénico N=39 (29,1%) y N=26 (19,4%) a trasplante autólogo, tal y como muestra la *tabla 4*. De los pacientes que recibieron un primer TPH, tan solo 5 (8%) necesitaron de un segundo trasplante, N=1 (1,6%) autotrasplante y N=4 (6,4%) alotrasplante. Se realizó TPH como primera intención terapéutica en 47 (35,1%) pacientes, de los cuales TPH autólogo en 26 (19,4%) pacientes y TPH alogénico en 21 (15,7%) pacientes, y TPH como segunda intención terapéutica en 24 pacientes (18%), 23 (17,2%) corresponden a TPH alogénico y 1 (0,8%) TPH autólogo.

A lo largo del estudio han fallecido 88 pacientes (66,4%) siendo la principal causa de muerte la enfermedad terminal o fallo de control de enfermedad (43,2%), seguido de etiología infecciosa (36,3%).

Variable	N (%)
Leucemia secundaria	22 (16,4)
- SMD	10 (7,5)
- SMPC	3 (2,4)
- otros hematológicos	1 (0,7)
- tumores sólidos o tratamiento	8 (6)
Citogenética	76 (56,7)
- Normal	
ELN 2017*	
- Riesgo favorable	21 (15,7)
- Riesgo intermedio	77 (57,5)
- Riesgo desfavorable	22 (16,4)
Biología molecular	
- FLT3+	1 (1,3)
- FLT3-/NPM1-	41 (56,2)
- FLT3+/NPM1-	4 (5,1)
- FLT3+/NPM1+	12 (15,4)
- FLT3-/NPM1+	14 (17,9)

Tabla 3. Datos diagnósticos y clasificatorios.

* Se tiene en cuenta la expresión NPM1 y FLT3 en los casos en los que se dispone de biología molecular

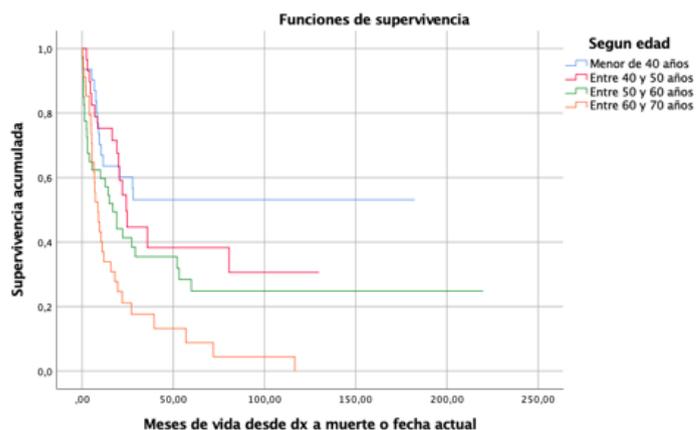
Variable	N (%)
Vivos	45 (33,6)
Tratamiento 1a línea	132 (98,5)
- QT intensiva	1 (0,7)
- ARA-C sc	1 (0,7)
- No evaluable	
Respuesta	89 (68,9)
- RC	30 (22,4)
- Resistencia	11 (8,2)
- Exitus	
Trasplante	26 (19,4)
- Autólogo	20 (14,9)
- Alo familiar	15 (11,2)
- Alo DNE	4 (3)
- Alo otros	69 (51,5)
- No	
TPH primera intención	
- Autólogo	26 (19,4)
- Alogénico	21 (15,7)
TPH tras recaída/resistencia	
- Autólogo	1 (0,8)
- Alogénico	23 (17,2)
Mediana supervivencia	19,1 meses

Tabla 4. Resultados terapéuticos

ANÁLISIS SUPERVIVENCIA

La supervivencia mediana fue de 19,1 meses y la supervivencia a 1 año, 2, 5 y 10 años fue de 57%, 44%, 30% y 25% respectivamente, reflejada en la *tabla global anexo y supervivencia 6, figura 5*.

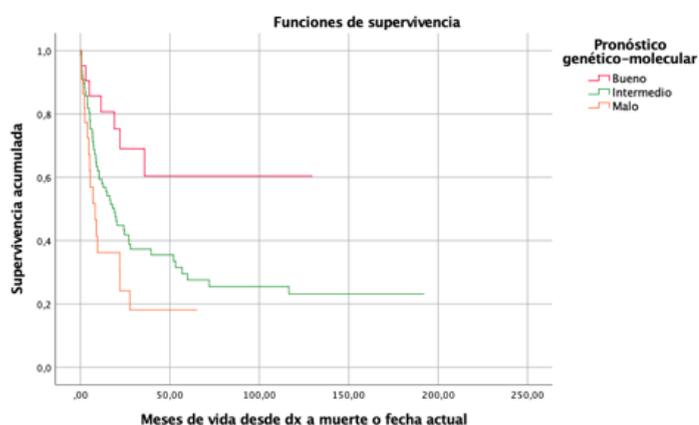
Las variables que influyen favorablemente en la supervivencia son: edad ($p < 0,0001$); ECOG < 2 ($p = 0,011$), pronóstico genético molecular ($p = 0,008$), efectuar TPH ($p < 0,0001$) y periodo de estudio ($p < 0,0001$). *Figura 5*.



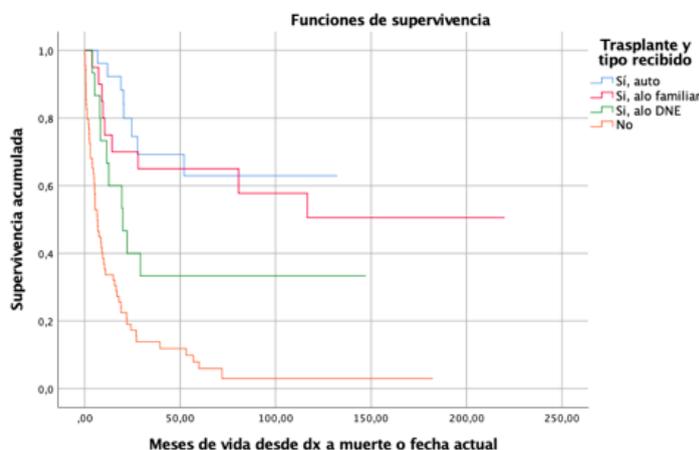
Supervivencia 1. Supervivencia según edad [p<0,0001]



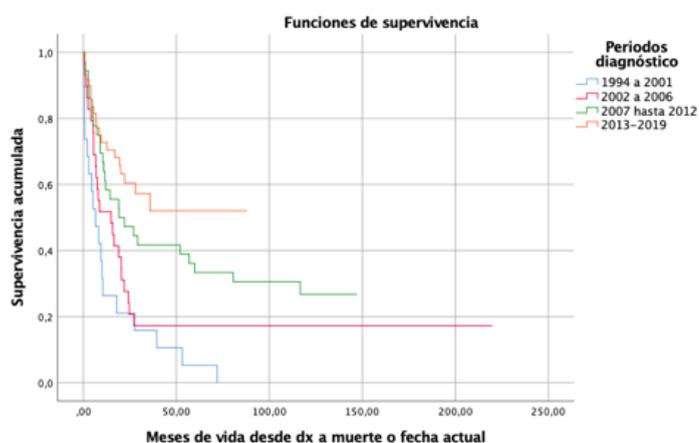
Supervivencia 2. Supervivencia según ECOG [p=0,011]



Supervivencia 3. Supervivencia según pronóstico genético-molecular [p=0,008].



Supervivencia 4. Supervivencia según tratamiento de intensificación [p<0,0001].



Supervivencia 5. Supervivencia según periodo diagnóstico [p < 0,0001].



Supervivencia 6. Supervivencia general.

Figura 5. Supervivencias

Los pacientes < 40 años no alcanzan una mediana de supervivencia y sobreviven a los 5 años un 53,1% frente a 8,7 meses y 13,2% en los pacientes > 60 años. La división en 50 (p=0,0001) y 40 (p=0,004) años también aporta diferencias significativas. Cuando analizamos la distribución en grupos pronósticos genético-moleculares siguiendo estrictamente las recomendaciones de ELN, en el grupo de riesgo favorable la mediana de supervivencia no se alcanza y la proporción de pacientes vivos a los 5 años es de 60,4%; mientras que en el grupo intermedio o adverso, esos datos son 18 meses y 8,3 meses y supervivencia a los 5 años de 26,4% y 22,4% respectivamente. Igualmente influye en la supervivencia de los pacientes la intensificación con trasplante respecto a no proceder a TPH. Por último, el período de estudio también marca claras diferencias de supervivencia con mejores resultados cuanto más reciente es el diagnóstico, así la mediana de supervivencia en los primeros años fue de 6,1 meses y no se alcanza en el último periodo, con 5,3% supervivientes a los 5 años al principio por 52% en la última época (Figura 5 y tabla 6).

Variable	Mediana (meses)	Supervivencia a 5 años	P-valor
Edad - < 40 años (n=31) - 40 - 50 años (n=29) - 50 - 60 años (n=40) - > 60 años (n=34)	No alcanzada 24,3 ± 2,95 16,9 ± 3,87 8,7 ± 13,3	53,1% 38,3% 24,8% 13,2%	p<0,0001
Edad - < 40 años (n=31) - > 40 años (n=103)	No alcanzada 16,5 ± 3,57	53,1% 22,8%	p=0,004
Edad - < 50 años (n=58) - > 50 años (n=76)	35,8 11 ± 2,96	49% 17%	p<0,0001
ECOG0-1 (n=116) - >1 (n=18)	20,5 ± 2,96 2,6 ± 2,23	32% 19%	p=0,011
ELN 2017 (genética molecular) - No evaluable (n=14) - Riesgo favorable (n=21) - Riesgo intermedio (n=76) - Riesgo desfavorable (n=23)	11 ± 5,24 No alcanzada 18 ± 3,7 3,3 ± 2,58	21,4% 60,4% 26,4% 22,4%	p=0,019
Período diagnóstico 1994-2001 - 1994 - 2001 - 2002 - 2006 - 2007 - 2012 - 2013 - 2020	6,1 8,9 19,1 No alcanzada	5,3% 17,2% 33,3% 52%	p<0,0001

Tabla 6. Datos de supervivencia

DISCUSIÓN

El presente estudio retrospectivo ha analizado datos de vida real de una amplia serie de pacientes jóvenes (<65 años) con LMA diagnosticados y tratados en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del HGUCs en un largo período de tiempo. Se ha podido comprobar que la serie es representativa y acorde a lo esperable en el mundo occidental, con resultados terapéuticos y evolutivos superponibles a los datos publicados y que han ido mejorando con el paso del tiempo.

Los datos demográficos y de presentación clínica, con leve predominio en varones y sintomatología propia de insuficiencia medular o síndrome constitucional como principal forma de debut es similar a lo comunicado en la literatura (4,17,18).

No se pueden hacer comparativas respecto a la clasificación con otras series, debido que al tomar un periodo tan amplio no hay una homogeneidad en la clasificación de todos los casos (3,6,12). Sin embargo respecto a la proporción respecto a las leucemia secundarias, en la presente serie se describen 16,4% casos que son comparables con lo informado en la revisión de *Shallis RM* con incidencias entre 10-20% (4).

Teniendo en cuenta que las alteraciones genéticas y moleculares son, con la edad, el factor más influyente en el pronóstico y en la elección del tratamiento postremisión, la estratificación del riesgo genético seguido en el presente estudio es una intervención necesaria. La interpretación de los datos de la presente serie es difícil ya que en la primera parte de la misma la caracterización genética es esencialmente con el cariotipo, más tarde se incorporaron técnicas de FISH y finalmente técnicas de biología molecular; y aunque la clasificación genético-molecular se adaptó a las recomendaciones de ELN2017 de forma retrospectiva a toda la serie, solo cuando existía una caracterización completa con cariotipo, FISH y biología molecular dichas recomendaciones se pueden seguir de forma más estandarizada. En nuestra serie, los pacientes de riesgo intermedio genético-molecular muestran una curva de supervivencia algo peor de lo esperado (*figura 5, supervivencia 3*), ya que según la literatura debería tener una supervivencia más cercana a los pacientes con buen pronóstico genético-molecular (4,5). Quizás esto pueda deberse a una clasificación genética inadecuada, fallos técnicos, técnica menos depurada al inicio del estudio o por la falta de datos genético-moleculares en algunos pacientes. En cualquier caso en la serie histórica de *Grimwade D et al* que estudió más de 5000 pacientes, la proporción de casos, con 16% de riesgo favorable, 60% de riesgo intermedio y 25% de riesgo adverso (19), es similar a la aportada en nuestra serie con un 15,7%, 57,8% y 16,4% respectivamente. Además, la exclusión de las LPA de nuestra serie, LMA de riesgo favorable, y la pérdida de información completa en un porcentaje importante de casos de la serie que pueden explicar en parte las diferencias con otras series (4,5,19). Tanto es así, que *Herold et al* quisieron readaptar los

casos clasificados históricamente con datos genéticos clásicos en más de 1000 pacientes con LMA y reasignaron el grupo pronóstico en 26,5% de los casos cuando siguieron las recomendaciones de ELN2017 (9), este hecho puede en parte ocurrir en esta serie. Esto implica la importancia de utilizar las técnicas más depuradas para la caracterización biológica de la LMA si esta categorización de riesgo es vital para la elección del tratamiento. En el mencionado trabajo de *Herold et al*, la reasignación de grupo pronóstico genético una vez añadido los estudios moleculares a la clasificación genética histórica afecta sobre todo al grupo intermedio cuyos casos se reclasifican al grupo favorable o mayoritariamente al grupo adverso (9).

El tratamiento utilizado en la serie del HSUCs para pacientes <65 años es el establecido por las guías, donde se emplean estrategias globales de tratamiento, con inducción QT e intensificación post-remisión adaptadas al riesgo genético-molecular principalmente, consistente en una quimioterapia intensiva de inducción seguida de más ciclos de quimioterapia y en un número importante de casos de TPH autólogo o alogénico. Respecto a la inducción QT, los resultados terapéuticos de RC, resistencia y mortalidad son los esperados en la literatura, donde en las series de *Combariza-Vallejo JF* y *Estey EH* la tasa de RC tras la QT intensiva está entre 60% - 80% (7,13), rango en el que entra la tasa de 68,9% de esta serie. Igualmente ocurre con la tasa de la mortalidad, con un 8,2% en el presente análisis frente al 10-15% reportado previamente (7,13). Los resultados a largo plazo con tasas de supervivencia variables respecto a los distintos subgrupos pronósticos (*Tabla 6*) también se corresponde a lo reportado en la literatura (5,20). La mediana de supervivencia global (SG) estimada de la LMA es de 19,1 meses; la SG a 2 y 5 años en el presente análisis es de 44% y 30%, respectivamente, datos muy similares con el 32% y 24% de la SG a los 2 y 5 años reportados en la literatura (4,5).

La edad es un factor claramente diferenciador respecto a los resultados terapéuticos y la supervivencia de los pacientes menores de 65 años. Como se aprecia en la tabla de supervivencia (*tabla 6*) y en las gráficas de supervivencia (*figura 5*), cuanto menos edad mejor supervivencia e independiente de donde se diferencia el estrato de edad, el grupo de pacientes de edad más joven sobrevive más. Estos datos son históricamente corroborados en la información reportada en la literatura (5,7,11,12).

Siguiendo las guías clínicas, y la estrategia terapéutica global diseñada para estos pacientes, la intensificación terapéutica se suele hacer con TPH alogénico en los casos de riesgo desfavorable, en los casos de riesgo favorable se utiliza QT con dosis altas de ARA-C o trasplante autólogo, y en los de riesgo intermedio se utilizan cualquiera de las modalidades en función de la presencia de donante, la respuesta a inducción y otros factores dependientes del paciente (6,11,12). Según el estudio Sueco de *Juliusson G* y otros estudios de Estados Unidos y Europa (5,18,20), encontramos que en edades < 65

años, la tasa de personas con LMA que reciben algún tipo de TPH en RC son el 35% similares al presente estudio con tasas del 35,1%.

En la gráfica de *supervivencia 4* vemos las claras diferencias entre los pacientes que reciben algún tipo de TPH respecto con los que no han recibido TPH. Esta gráfica precisa de una profundización mayor. Se está analizando una estrategia terapéutica donde el trasplante alogénico y el trasplante autólogo tienen un posicionamiento previo, no se está comparando en las mismas condiciones dos opciones terapéuticas distintas. De esta manera, los casos de TPH autólogo son aquellos pacientes tratados en primera línea y del grupo de riesgo favorable o intermedio. Estos casos no son comparables a muchos de los casos a los que se opta por TPH alogénico que tienen un perfil pronóstico malo y resultados esperables peores. Los enfermos que no recibieron TPH y solo recibieron QT son enfermos de épocas más antiguas en los que o bien no se podía hacer un trasplante alogénico por no disponibilidad de donante, o por imposibilidad de alcanzar respuesta u obtener células progenitoras para hacer un trasplante autólogo, es decir, eran casos que en la estrategia inicial se podrían considerar infratratados y por tanto con resultados esperables inferiores a lo programado previamente. Esto está cambiando en los últimos años respecto a los pacientes de riesgo favorable que solo se tratan con QT y con un seguimiento de EMR muy estricto para optar a variar la línea terapéutica si dicha EMR se positiviza (3,6,10,12).

Aunque ya hemos hablado de la importancia que da la literatura a la edad y a las alteraciones genéticas y moleculares como factores pronósticos (4,8,10), y que nuestra propia serie también lo demuestra, hay otros factores también apoyados en la literatura, que nuestra serie remarca como es presentar un buen estado funcional (ECOG = 0,1) que claramente determinan una mayor supervivencia respecto a los pacientes con peor estado funcional (ECOG \geq 2) como ya es avanzado en la literatura (3,4,6,8,10).

En el presente estudio se ha visto que con el paso del tiempo hay una mejora sustancial en la supervivencia desde 1994 hasta 2020 (*gráfica supervivencia 5*), mediana de 6,1 meses en el primer periodo y no alcanzada en el último. Estos datos son ratificados por el estudio de *Shaha A* y el registro Sueco, donde hay una clara mejora en la supervivencia con el paso de los años (5,20). Este incremento de supervivencia se debe a mejoras en el tratamiento de soporte, incremento en la experiencia y mejor manejo de la enfermedad por parte de los profesionales, mejores técnicas y mayor seguridad en la clasificación genético-molecular, así como refinamiento en el seguimiento molecular e inmunofenotípico de la enfermedad residual, y sin duda a los grandes avances en los últimos lustros en la selección y metodología del TPH (4,20).

Parece evidente que una mejor comprensión de la importancia patogénica y pronóstica de las anomalías genético-moleculares combinada con técnicas más avanzadas para detectar la enfermedad mínima residual ha refinado progresivamente la decisión de qué pacientes deben ser intensificados con trasplantes en la primera remisión completa (4). Esto es evidente en los últimos años y en el futuro próximo donde además se están incorporando nuevos tratamientos contra dianas terapéuticas como Midastaurin (anti-FLT3) o Gentuzumab ozogamicina (anti-CD33) (2,6,7,8,10). Así, la esperanza y confianza actual es que esta evolución positiva continúe avanzando en los próximos años.

LIMITACIÓN TRABAJO

La principal limitación del análisis es la recogida de datos de forma retrospectiva durante un período muy largo de tiempo lo que provoca una inevitable pérdida de datos, tanto en cantidad como en calidad de los mismos, lo que artefactúa potencialmente los resultados. Además, debido a este largo período de recogida de datos ha sido difícil tener una clasificación diagnóstica homogénea. Pero, sobre todo, las distintas técnicas utilizadas a lo largo del estudio para la demostración de alteraciones genéticas y la falta de un número no despreciable de casos sin estudio genético y sobre todo molecular han dificultado una mejor y más homogénea caracterización de la LMA en esta serie y es una potencial merma en la elección del tratamiento más óptimo, situación que parece estar mejorando en los últimos años por lo que se esperan mejoras en el futuro.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta las limitaciones marcadas arriba, y tras el análisis de esta amplia serie de pacientes con LMA y <65 años tratados por el mismo equipo asistencial, podemos recalcar las siguientes consideraciones:

- La serie desde el punto de vista demográfico, presentación clínica y clasificatorio es representativo y acorde a lo esperado.
- Los resultados terapéuticos en términos de respuesta, mortalidad y supervivencia ofrecidos en el análisis de la serie están acorde a lo publicado.
- Las alteraciones genéticas-moleculares son un óptimo punto de partida para programar el tratamiento. La estrategia terapéutica global seguida en esta serie con intensificación de TPH acorde al riesgo genético-molecular y respuesta a la inducción obtienen resultados comparables a lo esperable y nos permite seguir esta estratificación terapéutica utilizada hasta el momento.

- Además de las alteraciones genético-moleculares, la edad, y también el ECOG son dos factores que, también en la presente serie, influyen claramente en la supervivencia de los pacientes.
- Por último, el paso del tiempo también mejora claramente los resultados y supervivencia de los pacientes, aportando datos de mejora en la experiencia del equipo y sobre todo en la caracterización biológica de la enfermedad, el seguimiento de la misma, la asignación del tratamiento y las mejoras en el campo del trasplante.

Esta evolución positiva de los resultados, anima a continuar con los registros de los datos de los pacientes para conocer y autoevaluar los resultados y evolución de un grupo de trabajo y así mejorar la calidad de atención al paciente. Es evidente la necesidad de hacer el mayor esfuerzo para caracterizar al máximo la biología de la enfermedad y la monitorización de la misma dado su indudable implicación terapéutica, confirmado con nuestro análisis y apoyado ampliamente en la literatura.

ABREVIATURAS

LLA: leucemia linfoblástica aguda
 LMA: leucemia mioeloide aguda
 LPA: leucemia promielocítica aguda
 SMD: síndrome mielodisplásico
 SMPC: síndrome mieloproliferativo crónico

BIBLIOGRAFÍA

1. San Miguel Izquierdo JF, Sánchez Guijo-Martín F. Hematología. Manual Básico Razonado. 4ed Elsevier Editora Ltda.
2. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update.' *Blood Cancer J.* 2016 Jul 1;6(7):e441–e441.
3. Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv.* 2020. 11;4(15):3528–49.
4. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019 Jul 1;36:70–87.
5. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt A-S, Hagberg O, Höglund M. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood.* 2012. 26;119(17):3890–9.
6. de Lima MC, da Silva DB, Freund APF, Dacoregio JS, Costa TEJB, Costa I, et al. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *J Pediatr (Rio J).* 2016; 92(3):283–9.
7. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2021 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020. 17;95(11):1368–98.
8. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 ;31(6):697–712.

9. Herold T, Rothenberg-Thurley M, Grunwald V V, Janke H, Goerlich D, Sauerland MC, et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Dec 30;34(12):3161–72.
10. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018; 93(10):1267–91.
11. Creutzig U, Kutny MA, Barr R, Schlenk RF, Ribeiro RC. Acute myelogenous leukemia in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(9):e27089.
12. 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*. 2015. 9;170(1):110–7.
13. Combariza-Vallejo JF. Cohorte de supervivencia en pacientes menores de 60 años con leucemia mieloide aguda de acuerdo con la citogenética y el tratamiento de consolidación TT - Survival cohort of patients under 60 years with acute myeloid leukemia according to cytogenetics an. *Iatreia*. 2015;28(4):378–87.
14. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4325–36.
15. 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*. 2016. 19;127(20):2391–405.
16. Van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, Van Der Velden VHJ, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012;26(9):1908-75.
17. Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv*. 2020 Aug 11;4(15):3528–49.
18. Schiffer CA. Prognosis of acute myeloid leukemia Author. *Uptodate*. 2011;1–25.
19. Grimwade D, Hills RK, Moorman A V, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010 Jul 22;116(3):354–65.
20. Shah A, Andersson TML, Racht B, Björkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol*. 2013 Aug;162(4):509–16.
21. Connor RF. Induction therapy for acute myeloid leukemia in younger adults Induction therapy for acute myeloid leukemia in younger adults. *UptoDate*. 2014;1–25.
22. Lal- PP, Espa P, Terapeutica OLDE, Hematologia EN, Espa A, Hematologia OLADE, et al. Protocolo para el tratamiento de la leucemia linfoblastica aguda con cromosoma Ph ' negativo en pacientes de edad avanzada (> 55 años).
23. Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol*. 2018;19(1):24–40.
24. Schiffer CA, Anastasi J. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute myeloid leukemia. *Uptodate*. 2016;1–21.
25. Hwang SM. Classification of acute myeloid leukemia. *Blood Res*. 2020;55(S1):1–4.
26. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009 Jun 10;301(22):2349–61.
27. 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*. 2017 Jan 26;129(4):424–47.

ANEXO

CLASIFICACIÓN OMS 2016 (Anexo 1)

Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms
AML with recurrent genetic abnormalities
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
APL with <i>PML-RARA</i>
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL73-KMT2A</i>
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i>
Provisional entity: AML with <i>BCR-ABL1</i>
AML with mutated <i>NPM1</i>
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA</i>
Provisional entity: AML with mutated <i>RUNX1</i>
AML with myelodysplasia-related changes
Therapy-related myeloid neoplasms
AML, NOS
AML with minimal differentiation
AML without maturation
AML with maturation
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monoblastic/monocytic leukemia
Pure erythroid leukemia
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis
Myeloid sarcoma
Myeloid proliferations related to Down syndrome
Transient abnormal myelopoiesis (TAM)
Myeloid leukemia associated with Down syndrome

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*. 2016. 19;127(20):2391–405

TABLA EUROPEAN LEUKEMIA NET (Anexo 2)

Risk category ^a	Genetic abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low b}
	Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high b}
	Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low b} (without adverse-risk genetic lesions)
	t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> ^c
	Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
	t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
	t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
	inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i>
	-5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)
	Complex karyotype, ^d monosomal karyotype ^e
	Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high b}
	Mutated <i>RUNX1</i> ^f
	Mutated <i>ASXL1</i> ^f
Mutated <i>TP53</i> ^g	

ELN 2017. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2021 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95:1368–1398.

CLASIFICACIÓN FAB (Anexo 3)

Table III: FAB Classification system of AML.

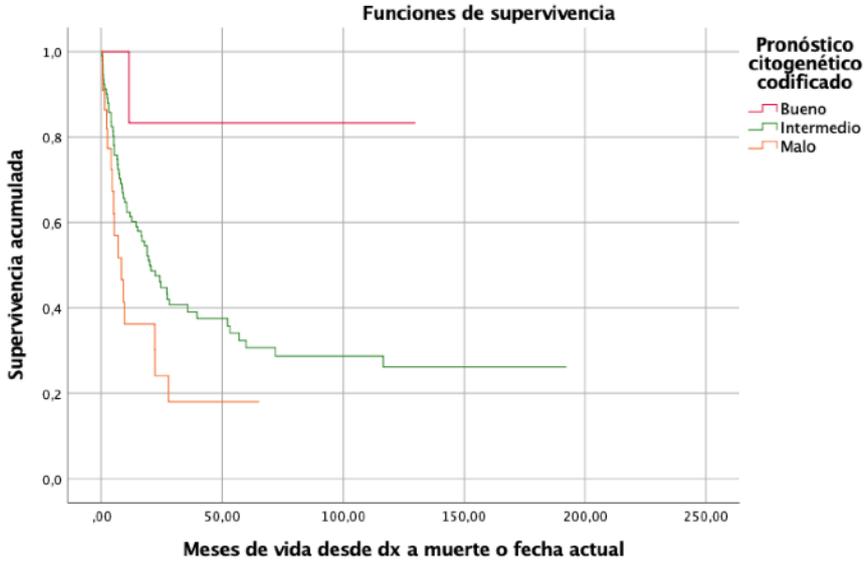
FAB subtype	Name
M0	Undifferentiated acute myeloblastic leukemia
M1	Acute myeloblastic leukemia with minimal maturation
M2	Acute myeloblastic leukemia with maturation
M3	Acute promyelocytic leukemia
M4	Acute myelomonocytic leukemia
M4eos	Acute myelomonocytic leukemia with eosinophilia
M5	Acute monocytic leukemia
M6	Acute erythroid leukemia
M7	Acute megakaryocytic leukemia

TABLA COMPARATIVA GRUPO EDAD

	Menores 65 años	Mayores 65 años
Sexo (hombres)	74 (52,2%)	121 (56,3%)
Edad mediana (rangos)	51 (20-64)	74 (65-98)
Leucemia secundaria	22 (16,4%)	59 (27,4%)
Citogenética		
- NE/N° mitosis	14 (10,4)	77 (35,8)
- Riesgo favorable	7 (5,2)	3 (1,4)
- Riesgo intermedio	91 (67,9)	92 (42,8)
- Riesgo desfavorable	22 (16,4)	43 (20)
Comorbilidades	46 (34,3%)	127 (59,1%)
ECOG 0-1	116 (86,6%)	112 (52%)
ECOG ≥ 2	18 (13,4%)	102 (47,4%)
Leucocitos mediana	9.400	10.365
Creatinina > 1,5mg/dL	7 (5,3)	52 (24,2%)
Albúmina < 3,5 mg/dL	29 (23,8%)	74 (39,8%)
GPT > 50 UI	22 (17,3%)	22 (11%)
Supervivencia a 1 año	57 %	27 %
Supervivencia a 2 años	44 %	11 %
Supervivencia a 5 años	30 %	4,3 %
Supervivencia a 10 años	25 %	3,6 %
QT intensiva	132 (98,5%)	69 (32,1%)
Vivo	44 (33,6%)	14 (6,5%)

Diferencia global según grupo de edad

SUPERVIVENCIA SEGÚN PRONÓSTICO CITOGÉNÉTICO CLÁSICO



Supervivencia 7. Supervivencia según pronóstico citogenético clásico [p=0,015].



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 CASTELLON. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE VIDA REAL

ALUMNO/A: María Colonques Leon

DNI: 53791752L

PROFESOR/A TUTOR/A:

Fdo (Tutor/a): RAIMUNDO GARCIA BOYERO

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):