

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

Mauricio Efraín Gómez Ortiz

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Especialización de Hematología
Bogotá D.C., Colombia

2017

Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

Mauricio Efraín Gómez Ortiz

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en Hematología

Director:

Doctor Leonardo José Enciso Olivera

Línea de Investigación:

Leucemia - Linfomas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

Especialización de Hematología

Bogotá D.C., Colombia

2017

Dedicatoria

A mi esposa y compañera de viaje. Por su amor y por estar siempre ahí, acompañándome en la búsqueda de mis sueños.

A mis padres y hermanos. Por su apoyo incondicional y porque han sido el motor en cada paso de mi vida.

Agradecimientos

A mis profesores, Doctor Octavio Martínez Betancur, Doctor Leonardo José Enciso Olivera y Doctor Marco Antonio Grajales Buitrago, por su tiempo y enseñanzas académicas y de vida. A ellos un eterna gratitud y respeto.

A mis compañeros de Especialización, Claudia, Humberto, Vladimir, Leonardo y Oliver, por su hermandad, aportes a mi formación académica y tantas cosas buenas compartidas.

Al personal del Instituto Nacional de Cancerología, por su disposición, paciencia y por ser parte de mi formación.

A nuestros pacientes, pues somos por y para ellos.

Resumen

Antecedentes: La leucemia mieloide aguda (LMA) representa el 80% de las leucemias agudas en los adultos y tiene un sustrato en múltiples alteraciones genéticas que son las principales determinantes del riesgo y pronóstico de la enfermedad. LMA primarias y secundarias tienen pronósticos diferentes. Ante el poco impacto de los cambios en el tratamiento en la supervivencia, la quimioterapia de inducción 7+3 más consolidación con dosis altas de citarabina (HiDAC) sigue siendo la estrategia estándar con intención curativa. Fallar a la inducción o recaer, acortan dramáticamente la supervivencia global de esos pacientes y junto a la muerte se consideran los eventos más relevantes. En Colombia no se conocen datos precisos de supervivencia libre de esos eventos específicamente en LMA primaria, usando ese estándar de tratamiento y discriminando los resultados por el riesgo citogenético.

Diseño del estudio: Estudio descriptivo de cohorte retrospectiva, para evaluar la supervivencia libre de eventos (SLE: combinado entre falla a la inducción, recaída y muerte por cualquier causa), discriminando los resultados por el riesgo citogenético en un grupo de pacientes con LMA primaria no promielocítica, tratados en primera línea, usando inducción 7 + 3 con idarrubicina más HiDAC, en un centro de referencia nacional de Colombia.

Resultados: En una cohorte de 55 pacientes con LMA primaria, a un seguimiento mínimo de 12 meses y máximo de 56 meses, el 54,5% presentó eventos, la supervivencia libre de eventos (SLE) fue de 319 días, (rango: min: 228 – max: 791), para quienes tenían estudio citogenético (48 pacientes), la mediana de SLE fue de 403 días, (rango: min: 220 – max: 945) y discriminada por el riesgo citogenético, las medianas de

VI Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

SLE para los riesgos favorable, intermedio y desfavorable fueron respectivamente: 497 días, (rango: min: 425 – max: no alcanzada); 403 días, (rango: min: 228 – max: 1147) y 56 días, (rango: min: 50 – max: No alcanzado), diferencia que fue estadísticamente significativa, log-Rank: $p= 0,00542$.

Conclusiones: El riesgo citogenético afectó significativamente la supervivencia libre de eventos (falla a inducción, recaída o muerte) en una cohorte colombiana de pacientes con LMA primaria tratados con quimioterapia estándar con intención curativa.

Palabras clave: Leucemia mieloide aguda, riesgo citogenético, supervivencia libre de evento (SLE).

Abstract

BACKGROUND: Acute myeloid leukemia (AML) accounts for 80% of acute leukemias in adults and has a substrate in multiple genetic alterations that are the main determinants of risk and prognosis of the disease. Primary and secondary AMLs have different prognoses. In view of the low impact of changes in treatment on survival, 7 + 3 induction chemotherapy plus high dose cytarabine (HiDAC) consolidation remains the standard strategy with curative intent. Failure to induction or relapse, dramatically shorten the overall survival of these patients and along with death are considered the most relevant events. In Colombia, there is no known accurate data on the survival of these events specifically in primary AML using that standard of treatment and discriminating the results by cytogenetic risk.

DESIGN: Retrospective cohort descriptive study to assess events free survival (EFS: combined failure to induction, relapse and death from any cause), discriminating outcomes by cytogenetic risk in a group of patients with primary AML Non-promyelocytic, first-line treatment, using 7 + 3 induction with idarubicin plus HiDAC, at a national referral center in Colombia.

RESULTS: In a cohort of 55 patients with primary AML at a minimum follow-up of 12 months and a maximum of 56 months, 54.5% presented events, events free survival (EFS) was 319 days, (range: 228 - max: 791), for those who had a cytogenetic study (48 patients), the median EFS was 403 days, (range: min: 220 - max: 945) and discriminated by cytogenetic risk; The favorable, intermediate and unfavorable risks were respectively: 497 days, (range: min: 425 - max: not reached); 403 days, (range: min: 228 - max: 1147) and 56 days, (range: min: 50 - max: unreached), difference that was statistically significant, log - rank: $p = 0.00542$.

VIII Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

CONCLUSIONS: Cytogenetic risk significantly affected event-free survival (failure to induction, relapse or death) in a Colombian cohort of patients with primary AML treated with standard chemotherapy with curative intent.

Key words: Acute myeloid leukemia, cytogenetic risk, events free survival (EFS).

Contenido

	PÁG.
RESUMEN	V
ABSTRACT	VII
LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE TABLAS	XIII
LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.....	XIV
INTRODUCCIÓN	1
1. Marco teórico.....	3
1.1 Definición de la enfermedad	3
1.2 Historia.....	3
1.3 Presentación clínica	5
1.4 Diagnóstico	6
1.5 Clasificación	7
1.6 Riesgo y pronóstico.....	7
1.6.1 Factores pronósticos pre-tratamiento.....	8
1.6.2 Factores pronósticos post-tratamiento	11
1.7 Tratamiento.....	11
1.7.1 Esquemas de quimioterapia de inducción.....	12
1.7.2 Esquemas de quimioterapia Post-remisión (consolidación)	14
1.8 Evaluación y definiciones de respuesta a la quimioterapia de inducción	16
1.8.1 Remisión completa (RC).....	17
1.8.2 Enfermedad mínima residual (EMR).....	17
1.8.3 Remisión morfológica completa con recuperación hematológica incompleta (RCi)	17
1.8.4 Falla a la inducción	18

- X Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia
-

1.8.5	Leucemia mieloide aguda refractaria.....	18
1.8.6	Leucemia mieloide aguda recaída.....	18
1.9	Mortalidad y toxicidad relacionada con el tratamiento (MRT).....	19
1.10	Resultados en términos de supervivencia.....	20
2.	Planteamiento del problema y justificación.....	21
2.1	Pregunta.....	21
2.2	Situación problema y justificación.....	21
3.	Objetivos.....	25
3.1	Objetivo primario.....	25
3.2	Objetivos secundarios.....	25
4.	Metodología.....	27
4.1	Diseño del estudio.....	27
4.2	Hipótesis operativas.....	27
4.2.1	Hipótesis alternativa.....	27
4.2.2	Hipótesis nula.....	27
4.3	Definición de sujetos del estudio.....	28
4.3.1	Criterios de inclusión.....	28
4.3.2	Criterios de exclusión.....	28
4.4	Descripción de las intervenciones.....	29
4.5	Procedimientos.....	29
4.5.1	Recolección de información, archivo de datos y sistematización.....	29
4.6	Plan de análisis.....	30
4.6.1	Descripción y definición de variables.....	30
4.6.2	Definición de los desenlaces principales del estudio.....	38
4.6.2.1	Remisión morfológica tras la inducción.....	38
4.6.2.2	Remisión completa (RC) a la inducción.....	39
4.6.2.3	Falla a la inducción.....	39
4.6.2.4	Enfermedad mínima residual (EMR).....	39
4.6.2.5	Recaída de la enfermedad.....	39
4.6.2.6	Supervivencia libre de eventos.....	39
4.6.2.7	Supervivencia global.....	40
4.6.3	Análisis estadístico.....	40
5.	Conducción del estudio.....	41
5.1	Sitio de investigación.....	41
5.2	Manejo de sustancias o especímenes biológicos.....	41
5.3	Consideraciones éticas.....	41
5.4	Control de la calidad.....	41
5.5	Seguridad y confidencialidad de la información.....	42

5.6	Consideraciones ambientales	43
5.7	Presupuesto	43
5.8	Cronograma	44
6.	Resultados.....	45
6.1	Características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico	45
6.2	Características de la enfermedad.....	49
6.2.1	Características hematológicas a la presentación	49
6.2.2	Clasificación y riesgo citogenético	49
6.3	Quimioterapia de inducción	51
6.3.1	Respuesta al primer ciclo de quimioterapia de inducción (7+3 Ida).....	51
6.3.2	Respuesta a la quimioterapia de re-inducción (segundo intento de inducción) 52	
6.3.3	Recuperación hematológica y enfermedad mínima residual (EMR)	53
6.3.4	Toxicidad hematológica de la quimioterapia de inducción.....	53
6.4	Quimioterapia de consolidación con protocolo HiDAC.....	54
6.5	Eventos y mortalidad.....	56
6.6	Análisis de supervivencia	57
7.	Discusión.....	63
8.	Limitaciones	67
9.	Conclusiones.....	68
10.	Anexos.....	69
11.	Bibliografía.....	76

Lista de figuras

PÁG.

Figura 1. Diagrama de selección de pacientes.....	46
Figura 2. Características clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico:	48
Figura 3. Distribución por alteraciones citogenéticas (n: 43 pacientes).	50
Figura 4. Distribución por riesgo citogenético (n: 55 pacientes).	51
Figura 5. Supervivencia global (GS).....	59
Figura 6. Supervivencia global (GS) discriminada por lograr o no remisión tras la inducción.....	59
Figura 7. Supervivencia libre de eventos (SLE) estratificada por el número de ciclos de consolidación.	61

Lista de tablas

PÁG.

Tabla 1. Manifestaciones frecuentes de LMA al momento del diagnóstico (4,6).	5
Tabla 2. Distribución de LMA por edad al diagnóstico y mortalidad relacionada (6).	6
Tabla 3. Clasificación OMS 2008 de leucemia mieloide aguda y neoplasias de precursores relacionados (2,6).	8
Tabla 4. Estado de riesgo para LMA basado en anormalidades citogenéticas y moleculares (3).	10
Tabla 5. Grados de toxicidad hematológica relacionada con agentes citotóxicos.	19
Tabla 6. Descripción de variables.	30
Tabla 7. Presupuesto.	43
Tabla 8. Cronograma de actividades y plan de trabajo.	44
Tabla 9. Características generales de la población al momento del diagnóstico. n: 55...	47
Tabla 10. Resultados de la quimioterapia de inducción y re-inducción. (n: 51).....	52
Tabla 11. Recuperación hematológica y enfermedad mínima residual a la evaluación de respuesta a inducción y re-inducción. (n: 48)	54
Tabla 12. Toxicidad relacionada con quimioterapia de inducción (n: 55)	55
Tabla 13. Quimioterapia de consolidación HiDAC (n:30)	55
Tabla 14. Eventos (n: 55)	56
Tabla 15. Mortalidad y causas de muerte (n: 55).....	57
Tabla 16. Supervivencia libre de eventos (SLE) en días discriminada por riesgo citogenético.	58
Tabla 17. Supervivencia libre de eventos (SLE) discriminada por número de ciclos de consolidación HiDAC (días).	60

Lista de símbolos y abreviaturas

Abreviatura	Término
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ara-C	Citarabina
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CAN	Conteo absoluto de neutrófilos
CBF	Core binding-factor
CEBPA	CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha
cels/mcl	Células por microlitro
DE	Desviación estándar
EMR	Enfermedad mínima residual
FAB	Clasificación Franco-Américo-Británica.
FLT3	Fms like tyrosine kinase 3
HiDAC	Dosis alta de citarabina
INC	Instituto Nacional de Cancerología de Colombia
Inv	Inversión
KIT	Tyrosine-protein kinase
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
MO	Médula ósea
MRT	Mortalidad relacionada al tratamiento
n	Número de pacientes
NPM1	Nucleofosmina 1.
Ph+	Cromosoma Filadelfia positivo
RC	Recuperación hematológica completa
RCi	Recuperación hematológica incompleta
RIQ	Rango intercuartílico
t	Translocación

Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica maligna relativamente frecuente, representando el 80% de las leucemias agudas en los adultos (1), con un origen clonal que tiene sustrato en un gran número de alteraciones genéticas y epigenéticas que pueden explicar su muy variable respuesta al tratamiento (2,3,4). En los últimos años se han conseguido importantes avances en el entendimiento de la enfermedad, conduciendo a una mejor estratificación del riesgo y pronóstico; sin embargo, los cambios y nuevas estrategias experimentales en el tratamiento en los últimos treinta años, han logrado poco impacto en los resultados de supervivencia de los pacientes y la quimioterapia de inducción 7+3 más consolidación con dosis altas de citarabina (HiDAC), sigue siendo la estrategia estándar de tratamiento con intención curativa (3). En la actualidad, la citogenética tiene un papel pronóstico preponderante y se establecen tres grupos de riesgo: favorable, intermedio y desfavorable, y así discriminadas, las tasas estimadas de supervivencia global a 2 años son del 55%, 36% y 23% respectivamente, con una probabilidad de recaída entre un 35 a 40%, 50 a 80% y mayor a 90% en ese mismo orden, por lo cual en los dos últimos grupos se considera que el riesgo de recaída es tan alto que indica la necesidad de consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico, que hasta el momento, es la única intervención que logra superar esa barrera de riesgo y modifica significativamente el pronóstico de esos pacientes (3).

Otros aspectos relevantes que influyen negativamente en la supervivencia son: 1. Relacionados a la enfermedad, como tratarse de una leucemia secundaria (asociadas a mielodisplasia o exposición previa a quimioterapia o radioterapia). 2. Propios del paciente: edad avanzada, pobre clase funcional y comorbilidad. 3. Relacionados con resultados al tratamiento: fallar a la inducción, recaer y la presencia de enfermedad mínima residual (EMR) (3). Fallar a la inducción o recaer, acortan dramáticamente la

supervivencia global de esos pacientes y junto a la muerte pueden ser considerados los eventos más relevantes en términos de desenlaces para la enfermedad y de otro lado la EMR está fuertemente asociada con recaída afectando directamente el pronóstico. Finalmente parece haber también un efecto del número de ciclos de consolidación HiDAC en la supervivencia global y libre de recaída, que varía según el riesgo citogenético de la LMA y la presencia o no de EMR tras la inducción (5). Todos éstos aspectos deberán tenerse en cuenta al hacer el análisis de los resultados en términos de supervivencia.

En Colombia no se conocen datos precisos de supervivencia libre de esos eventos específicamente en LMA primaria usando ese estándar de tratamiento y discriminando los resultados por el riesgo citogenético, por ello se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, para evaluar la supervivencia libre de eventos (SLE: definida como un combinado entre falla a la inducción, recaída o muerte por cualquier causa), discriminando los resultados por el riesgo citogenético en un grupo de pacientes con LMA primaria no promielocítica, tratados con quimioterapia en primera línea, usando el protocolo de inducción 7 + 3 con idarrubicina más consolidación con dosis altas de citarabina, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, centro de referencia nacional.

1. Marco teórico

1.1 Definición de la enfermedad

La leucemia mieloide aguda (LMA) incluye un grupo de neoplasias hematológicas que tienen un origen clonal que compromete el linaje mieloide, afectando su capacidad de diferenciarse a elementos celulares maduros, resultando en la acumulación de formas inmaduras (blastos) en médula ósea, sangre periférica y ocasionalmente en otros tejidos. La acumulación de blastos en médula ósea, interfiere con la hematopoyesis normal, conduciendo a un estado de falla medular, generando el espectro de manifestaciones clínicas y complicaciones de la enfermedad, incluido la muerte (2,3,6).

El origen de la enfermedad se basa en un gran número de alteraciones genéticas y epigenéticas que explican las variaciones en la respuesta al tratamiento y en el comportamiento pronóstico de cada paciente. Dichas alteraciones citogenéticas, pueden ser resultado de mutaciones espontáneas (leucemias primarias) o estar asociadas a condiciones previas desencadenantes como mielodisplasia o exposición a quimioterapia o radioterapia (leucemias secundarias), que tienen también un comportamiento y pronóstico distintos (2,3,4).

1.2 Historia

A mediados del siglo XIX, Virchow introdujo por primera vez los términos de "Weisses Blut" y "Leukämie" (sangre blanca) para describir el exceso de glóbulos blancos en la sangre (7,8). Epstein, en 1889 usó el término "leucemia aguda" diferenciando las leucemias rápidamente progresivas de las más indolentes a las que denominó "leucemias crónicas". Naegeli en 1900, identificó el mieloblasto en las leucemias y las dividió en "mieloides" y "linfoides" (9). A partir del siglo XX, se inició el refinamiento en la

4 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

descripción y subclasificación de la LMA, en principio basadas en las semejanzas con los precursores hematopoyéticos normales usando microscopía de luz y tinciones de citohistoquímica (10,11,12,13). La primera clasificación de LMA fue desarrollada por el grupo cooperativo (FAB) (Franco-Américo-Británico) en 1976 (14) con una base netamente morfológica (15). La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicada en 1997 y actualizada en 2002, 2008 y 2016 (16,17,18,19,20) ha ido incorporando datos clínicos, citogenéticos y moleculares que han demostrado ser fuertes predictores de pronóstico y resultados al tratamiento, optimizando la clasificación y separando grupos pronósticos con significado clínico. Así mismo separó la LMA secundaria (relacionados con la terapia y con síndromes mielodisplásicos) de la LMA primaria (de novo), debido a que también tiene un comportamiento clínico y pronóstico diferente (21,22,23,24,25,26). Más recientemente, la secuenciación completa de genomas de LMA “citogenéticamente normales” (27,28) demostró cerca de 12 genes con mutaciones adquiridas, además de distintos patrones de expresión de microARN, que también ha demostrado importancia pronóstica y aunque aún no han sido incluidos en la clasificación, pueden representar a futuro nuevos blancos terapéuticos para la enfermedad (29,30,31).

A pesar de todos esos avances en el entendimiento de la enfermedad, pocos cambios se han generado en cuanto a su tratamiento en las últimas décadas. La quimioterapia de inducción 7+3 más consolidación con dosis altas de citarabina, sigue siendo la estrategia estándar para los pacientes candidatos a tratamiento intensivo con intención curativa. En los pacientes de riesgo citogenético favorable, es el tratamiento definitivo de la enfermedad, y en aquellos pacientes con riesgo intermedio a desfavorable, es la estrategia de inducción de remisión previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos, que hoy en día se mantiene como el tratamiento de consolidación más utilizado para disminuir el porcentaje de recaída que es mayor al 50% en ese grupo de pacientes (3). Opciones terapéuticas alternativas como la adición a la quimioterapia estándar de Gemtuzumab Ozogamicina, un anticuerpo anti CD33 ha tenido resultados contradictorios, ya que su beneficio se ha opacado en parte por su toxicidad evidenciada y aunque hay alguna evidencia de que puede tener resultados favorables en

un grupo seleccionado de pacientes (jóvenes y sin citogenética de alto riesgo), a la fecha aún no han globalmente aceptado como parte del estándar de tratamiento. 32 Otras terapias, como inhibidores de FLT3 (Sorafenib o Midostaurina) siguen en estudio y a la fecha tampoco han demostrado un beneficio significativo en supervivencia global en relación con las quimioterapias estándar (3).

1.3 Presentación clínica

La mayoría de síntomas y signos se relacionan con la alteración generada por la enfermedad sobre la hematopoyesis, derivando en citopenias (anemia, neutropenia y trombocitopenia) o en diferentes grados leucocitosis (6,4). Las manifestaciones más frecuentes al momento del diagnóstico en población norteamericana se describen en la Tabla 1.

LMA puede ocurrir a cualquier edad, aunque es más común en adultos, representando cerca del 80% de las leucemias agudas en ese grupo de edad, con una frecuencia incrementada en edad avanzada (6). La Tabla 2 muestra la incidencia y la muerte relacionada con LMA en población norteamericana distribuida por grupos etarios.

Tabla 1. Manifestaciones frecuentes de LMA al momento del diagnóstico (4,6).

Signos y síntomas	Frecuencia (%)
Fiebre	20%
Síntomas constitucionales:	
Pérdida de peso	50%
Fatiga	
Debilidad	
Infección	
Neutropenia febril	20%
Sepsis	
Manifestaciones hemorrágicas	
Petequias, epistaxis, gingivorragia	50%
Sangrados amenazantes de la vida	
Dolor óseo	20%
Sarcoma mieloide	3 - 8%

La tabla muestra la frecuencia en porcentaje de las manifestaciones clínicas más frecuentes al momento de la presentación de la enfermedad. Creado de Wintrobe's Clinical Hematology 13nd (4,6). LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

- 6 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia
-

1.4 Diagnóstico

Además de una presentación clínica sugestiva, para el diagnóstico, clasificación y determinación del pronóstico de la enfermedad, se requieren los siguientes estudios: frotis de sangre periférica, mielograma, clasificación inmunológica de leucemias por citometría de flujo y estudio citogenético por cariotipo convencional y pruebas moleculares (para detección de mutaciones en genes: *NPM1*, *CEBPA*, *RUNX1*, mutaciones en *FLT3*, *TP53* y *ASLX1*) (33,34).

Tabla 2. Distribución de LMA por edad al diagnóstico y mortalidad relacionada (6).

Edad (años)	Incidencia LMA (%)	Muerte relacionada con LMA (%)
< 20	6	2,2
20 - 34	6,6	3,2
35 - 44	6,6	3,8
45 - 54	11,8	8,1
55 - 64	15,5	15,7
65 - 74	20,1	24,6
75 - 84	23,3	29,9
> 85	10,2	12,4

La tabla muestra la incidencia y la mortalidad relacionada a LMA en porcentaje, distribuida por grupos etáreos. Modificado de Wintrobe's Clinical Hematology 13nd (6). LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

El diagnóstico de LMA se establece por la presencia de más de 20% de blastos mieloides en médula ósea o sangre periférica, o compromiso por sarcoma mieloide o granulocítico (masa en tejidos blandos compuesta por blastos mieloides) (35). El origen mieloide de los blastos, se documenta mediante la observación de bastones de Auer al mielograma, por positividad en la inmunohistoquímica para mieloperoxidasa y/o identificando marcadores reconocidos de inmunofenotipo mieloide por inmunohistoquímica de la biopsia o citometría de flujo en el aspirado. Además, la

presencia de alguna de éstas tres anomalías citogenéticas: (t (15;17) (q24.1; q21.1) *PML-RARA*; t (8;21) (q22; q22) *RUNX1-RUNXT1*; e inv (16) (p13.1q22) o t (16;16) (p13.1; q22) *CBFB-MYH11*) soporta el diagnóstico de LMA, incluso con un conteo de blastos menor a 20% (6).

1.5 Clasificación

A través del tiempo, se han elaborado varias clasificaciones. El primer intento por distinguir entre diferentes tipos de LMA fue creado en 1976 como el sistema de clasificación franco-americano-británica (FAB), basado en las características morfológicas y citoquímicas de las células leucémicas definiendo ocho subtipos (M0 a M7) (16-20). En 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo un nuevo sistema de clasificación haciendo un esfuerzo por integrar avances en el diagnóstico y tratamiento de la LMA. Su versión revisada en 2008, tiene la ventaja de incorporar datos de inmunofenotipo, genéticos, moleculares y clínicos, definiendo siete entidades patológicas principales: LMA con anomalías genéticas recurrentes; LMA con características relacionadas con mielodisplasia; LMA relacionadas con la terapia; LMA sin otra especificación; el sarcoma mielóide; la proliferación mielóide relacionado con el síndrome de Down; y la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, separando leucemias primarias y secundarias e identificando subtipos con comportamiento clínico y pronóstico distintos (2) Tabla 3. La última revisión en 2016, establece algunos cambios, principalmente estableciendo como subtipos definidos a la LMA con *CEBPA* mutado (bialélico) y LMA con *NPM1* mutado, que previamente eran provisionales y adiciona como provisionales LMA con *BCR-ABL1* y LMA con *RUNX1* mutado, quedando 11 subtipos de LMA con alteraciones citogenéticas recurrentes (primarias) (20). Para la clasificación y estratificación del riesgo de los pacientes incluidos, se utilizó la clasificación OMS 2008, dado que era la que estaba vigente y fue aplicada por el grupo tratante, Tabla 3.

1.6 Riesgo y pronóstico

Existen factores de riesgo de importancia pronóstica pre y post tratamiento.

- 8 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia
-

1.6.1 Factores pronósticos pre-tratamiento

Se reconocen aquellos relacionados con las características propias del paciente y su estado general de salud y los relacionados con las características particulares del clon de LMA (3,36). Los primeros, generalmente predicen la mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) y se vuelven más relevantes, a medida que aumenta la edad del paciente, mientras que los segundos predicen la resistencia a la terapia.

Tabla 3. Clasificación OMS 2008 de leucemia mieloide aguda y neoplasias de precursores relacionados (2,6).

LMA con anomalías genéticas recurrentes
LMA con t(8;21) (q22;q22) (<i>RUNX1-RUNX1T1</i>)
LMA con inv (16) (p13.1;q22) o t(16;16) (p13.1;q22) (<i>CBFB-MYH11</i>)
LPMA con t(15;17) (q24.1;q21.1) (<i>PLM-RARA</i>)
LMA con t(9;11) (q22;q23) (<i>MLLT3-MLL</i>)
LMA con t(6;9) (p23;q34) (<i>DEK-NUP214</i>)
LMA con inv(3) (q21;q26.2) o t(3;3) (q21;q26.2) (<i>RPN1-EVI1</i>)
LMA megacarioblástica con t(1;22) (p13;q13) (<i>RBM15-MKL1</i>)
Entidad provisional: LMA con <i>CEBPA</i> mutado
Entidad provisional: LMA con <i>NPM1</i> mutado
LMA con cambios relacionados a mielodisplasia
Neoplasia mieloide relacionada a terapia
LMA sin otra especificación
M0: LMA mínimamente diferenciada
M1: LMA sin maduración
M2: LMA con maduración
M3: Leucemia aguda promielocítica
M4: Leucemia mielomonocítica aguda
M5: M5a: Leucemia monoblástica y M5b: Leucemia monocítica
M6: Leucemia eritroide aguda
M7: Leucemia megacariocítica aguda
* Leucemia basofílica aguda
* Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide (granulocítico)

Proliferación mieloide asociada a síndrome de Down**Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blástica**

Tomado de: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2008 y Wintrobe's Clinical Hematology 13nd (2,6). LMA: Leucemia Mieloide Aguda, LPMA: Leucemia promielocítica aguda.

La edad es un factor de riesgo adverso independiente, principalmente por encima de los 60 años (37). Los peores resultados en ese grupo de pacientes, obedecen a una mayor frecuencia de hallazgos citogenéticos desfavorables, mayor prevalencia de LMA relacionada con tratamiento o con mielodisplasia, las comorbilidades, el peor estado funcional, entre otros (38,39). Si bien la toxicidad del tratamiento aumenta a mayor edad, ésta no debe ser la única razón para no ofrecer un tratamiento con intención curativa y debe tenerse en cuenta en conjunto con la funcionalidad, comorbilidades y el riesgo intrínseco de la enfermedad (3).

Entre los factores pronósticos reconocidos para LMA se incluye: las características citogenéticas y moleculares de las células leucémicas, el recuento de leucocitos y el antecedente de mielodisplasia o terapia citotóxica, entre otros. La citogenética de las células leucémicas es el factor pronóstico más fuerte en relación con la respuesta a la terapia de inducción y la supervivencia, dividiéndose la enfermedad en tres grupos de riesgo: favorable, intermedio y adverso. Algunos grupos subdividen la categoría de riesgo intermedio en I y II, y si bien puede haber alguna diferencia pronóstica, esa diferenciación no tiene implicación en un cambio de la conducta al momento del abordaje y la terapia por lo cual en el estudio no se hizo esa subclasificación. La Tabla 4 describe las características citogenéticas y moleculares para cada grupo de riesgo. El porcentaje de distribución por grupos de riesgo citogenético reportada por el European Leukemia Net en 2016, informa que el riesgo favorable representa el 20%, Intermedio 49% y adverso 31% de los casos de LMA (3). Igualmente, según el riesgo citogenético, las tasas de remisión completa son: 80 a 90%, 50 a 80% y menor al 50% para los grupos de riesgo favorable, intermedio y desfavorable respectivamente; y la tasa de recaída son del 35 a 40%, 50 a 80% y mayor al 90% en ese mismo orden (3).

Hoy en día es indispensable definir el pronóstico según el riesgo citogenético, realizando al menos un estudio de cariotipo convencional, e idealmente complementar el estudio con pruebas moleculares por PCR o FISH que tiene mayor sensibilidad en detección y confirmación de ciertas translocaciones o anormalidades en ciertos genes como el FLT3,

- 10 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

nucleofosmina 1 (NPM1), KIT o CEBPA, que tienen implicaciones pronósticas y terapéuticas como la necesidad de consolidación con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos a aquellos pacientes con alteraciones de riesgo intermedio a alto que a pesar de haber alcanzado la remisión con quimioterapia estándar, tienen una probabilidad de recaída de la enfermedad mayor al 50% sin trasplante (2,3,36).

Tabla 4. Estado de riesgo para LMA basado en anomalías citogenéticas y moleculares (3).

Riesgo/Pronóstico	Citogenético	Molecular
Favorable	Inv(16), t(16;16)* t(8;21)*	Citogenética normal con: mutación NPM1 o mutación aislada de CEBPA δ Sin mutación de FLT3-ITD
Intermedio	Cariotipo normal +8 t(9;11) Otras no definidas	t(8;21), Inv(16), t(16;16) con mutación c-KIT ‡
Adverso	Cariotipo complejo (tres o más anomalías clonales) -5, 5q-, -7, 7q- 11q23 - no t(9;11) Inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)**	Citogenética normal con mutación FLT3-ITD¶

Modificado de 2016 Update on risk-stratification and management. Am J Hematol. 2016;91(8):824-46. [3]

Otras anomalías citogenéticas adicionales a éstas no alteran el riesgo.

** LMA Filadelfia + (Ph+) t (9;22): Considerar manejo como Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en crisis blástica.

δ Doble mutación de CEBPA parece confirmar el pronóstico relativamente favorable

‡ c-KIT en t (8;21) y en menor medida en Inv (16,) confiere mayor riesgo de recaída. Esos pacientes deberían ser considerados para ensayos clínicos

Mutación en FLT3-ITD confiere significativamente peor pronóstico en pacientes con cariotipo normal y esos pacientes deberían ser considerados para ensayos clínicos. Existe controversia si FLT3-TKD confiere igualmente un peor pronóstico.

La t (15;17), hace parte de las alteraciones citogenéticas de riesgo favorable, pero condiciona un tipo de LMA conocido como leucemia promielocítica aguda que tiene un comportamiento clínico y pronóstico muy diferente y por ello no se incluyó en el cuadro.

1.6.2 Factores pronósticos post-tratamiento

La respuesta a la terapia de inducción tiene una implicación pronóstica relevante. Aquellos pacientes que no responden a la inducción tienen un pronóstico adverso comparado con quienes responden. Sin embargo, algunos reportes han demostrado que aquellos pacientes que no responden al primer esquema de inducción, pero responden un rescate o re-inducción, tienen un pronóstico similar a responder al primer intento y mucho mejor que aquellos que no responden a la re-inducción, por lo cual algunos protocolos de inducción consideran los dos intentos en conjunto (inducción y re-inducción) como el "ciclo inicial de tratamiento de inducción" y se considera falla al tratamiento cuando no se logra remisión posterior a la re-inducción (3,40). De otro lado, el tipo de respuesta también parece tener implicación en el pronóstico, y el alcanzar respuesta morfológica completa pero con recuperación hematológica incompleta (RCi): recuento de plaquetas < 100.000 cels/mcl o neutrófilos < 1.000 cels/mcl parece asociarse con menor mantenimiento de la remisión y disminución en la supervivencia comparados con quienes alcanzan remisión completa (RC), siendo probable que la demora en la recuperación hematológica se deba más a un tratamiento insuficiente para la enfermedad, que a toxicidad sobre los progenitores hematopoyéticos normales. De todas formas, alcanzar RCi se ha asociado con mejor pronóstico que ser refractario a la inducción (41). Por último, también ha sido asociada como un factor de pronóstico adverso independiente la presencia de enfermedad mínima residual (EMR), definida como la detección por citometría de flujo de persistencia de células leucémicas en un paciente que alcanzó remisión morfológica completa (40), pues la probabilidad de recaída en aquellos pacientes con EMR detectable es del 85 a 95% y sin ella es del 20 a 33% (3,42).

1.7 Tratamiento

Definir la estrategia de tratamiento, depende en gran medida del riesgo y del pronóstico (principalmente citogenético). El tratamiento puede tener una intención paliativa o curativa (3,43). La intención curativa puede hacerse con una terapia estándar o bajo el marco de un ensayo clínico. El estándar con intención curativa en leucemia mieloide aguda (LMA) se ha dividido en quimioterapia de inducción y tratamiento post-remisión o consolidación. El objetivo de la inducción es alcanzar la remisión completa de la

- 12 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia
-

enfermedad y la escogencia del esquema de quimioterapia de inducción estará influenciado por factores como la edad del paciente, comorbilidades, el estado funcional y la existencia o no de mielodisplasia previa. Los esquemas de inducción tienen una toxicidad importante, pues si bien se consigue la eliminación de los blastos de la sangre y la médula ósea, la toxicidad medular conlleva a un periodo de aplasia (pancitopenia) con riesgo de sangrado y requerimiento de apoyo transfusional de plaquetas y glóbulos rojos, así como la necesidad del manejo de las complicaciones infecciosas relacionadas a la neutropenia que pueden ser muy severas. Afortunadamente, con las actuales terapias de soporte, se ha logrado disminuir la mortalidad relacionada al tratamiento (3,6).

1.7.1 Esquemas de quimioterapia de inducción

Los regímenes de inducción en pacientes menores de 60 años no han presentado cambios significativos en las últimas décadas. Como en otras neoplasias hematológicas, el concepto de sinergia entre agentes con diferentes mecanismos de acción llevó a la combinación de medicamentos en protocolos de quimioterapia, mejorando los resultados (6).

La estrategia más utilizada como terapia estándar con intención curativa es el protocolo 7 + 3, que incluye el uso de citarabina (ara-C) durante 7 días y una antraciclina (daunorubicina o idarubicina) en los primeros 3 días de tratamiento. Éstos regímenes han demostrado tasas de remisión completa (RC) entre 60 y 80% y fueron más efectivos y menos tóxicos que regímenes 5 + 2 o 10 + 3 respectivamente (6,44,45,46,47).

La citarabina (ara-C) se incorpora en el ADN durante la síntesis, por lo cual sólo es eficaz en células en la fase S del ciclo celular. Su efecto antileucémico depende de dosis y tiempo. El protocolo convencionalmente usa citarabina 100 mg/m²/día en infusión continua de 24 horas durante 7 días. Aumentar la dosis a 200 mg/m²/día o prolongar la infusión a 10 días, aumentó la toxicidad sin mejoría significativa en la eficacia (48), por ello, no se recomienda el uso de dosis más altas de 100 mg/m²/día ni prolongar el

tratamiento más allá de 7 días durante la inducción.

Las antraciclinas no son ciclo celular específicas y parecen ser los agentes individuales más activos. Ellas inhiben la replicación del ADN al intercalar pares de bases e inhibir la Topoisomerasa II. Daunorrubicina se usa a dosis de 60 a 90 mg/m²/día. En 2009, un estudio estadounidense comparando 90 mg/m²/día vs. 45 mg/m²/día demostró una tasa de RC significativamente mayor (70,6% vs. 57,3%) y mejor supervivencia global (mediana 23,7 vs. 15,7 meses) con la dosis más alta, con tasas de eventos adversos graves como insuficiencia cardíaca y otros tipos de toxicidad miocárdica, similares en los dos grupos (46). Esa ventaja dosis dependiente es más evidente en pacientes con riesgo citogenético intermedio a desfavorable comparado con aquellos de riesgo bajo a cualquier edad.

La otra antraciclina frecuentemente usada es la Idarrubicina, que tiene la ventaja de una vida media más larga dentro de los medicamentos de su clase. Tres ensayos clínicos aleatorizados, han comparado idarrubicina a dosis de 12 mg/m²/día durante 3 días con diferentes dosis de daunorrubicina, ambas en combinación con ara-C y mostraron una tasa de RC más alta con Idarrubicina y con mayor frecuencia requirieron un sólo ciclo para inducir la remisión, asociándose con mejor supervivencia en algunos de esos estudios (49,50,51). Esa superioridad en conseguir RC usando idarrubicina (10 a 12 mg/m²/día) frente a daunorrubicina (45 a 60 mg/m²/día) en el régimen 7 + 3, fue confirmada por un meta-análisis en publicado en 1988 (52).

De otro lado, aunque la quimioterapia con dosis altas de Citarabina (HiDAC): (>2 a 3 g/m²/día) ha sido usualmente una terapia de consolidación o de rescate de recaída, estudios publicados hacia 1990, observaron altas tasas de RC (hasta 90%) cuando HiDAC se usó como terapia de inducción (53). Un ensayo aleatorizado que comparó HiDAC (4 g/m²/día) vs dosis estándar de ara-C en pacientes menores de 65 años con LMA de reciente diagnóstico, demostró una mejor supervivencia libre de recaída a 4 años en pacientes menores de 50 años a favor de HiDAC (33% vs 21%) y entre los pacientes de 50 a 64 años de (21% vs. 9%), aunque con un riesgo significativamente mayor de toxicidad fatal. El estudio EORTC-GIMEMA comparó como estrategia de inducción a citarabina a dosis estándar (100 mg/m²/día en infusión continua durante 10 días) acompañando a daunorrubicina y etopósido vs. HiDAC (3 g/m² cada 12 horas en infusión de 3 horas) en los días 1, 3, 5 y 7, obteniendo tasas de RC del 75,6% vs. 82,4%

- 14 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia
-

para los pacientes menores de 46 años ($p= 0,01$) y a 6 años de seguimiento, la supervivencia global fue 43,3% vs. 51,9% (análisis multivariado $p= 0,003$), mientras que no hubo diferencias en los pacientes mayores de 46 años. Por otra parte, también se beneficiaron de HiDAC aquellos pacientes de todas las edades con anomalías citogenéticas de alto riesgo (ej: FLT3-ITD mutado). La toxicidad asociada fue mayor en el grupo de HiDAC (54).

Finalmente, se puede concluir que el protocolo 7 + 3 es la estrategia de inducción más utilizada y considerado el estándar, pero también hay que anotar que muchos protocolos de inducción 7 + 3, incluyen un segundo intento predeterminado de inducción (llamado re-inducción) para aquellos pacientes con evidencia de enfermedad persistente después del 7 + 3, y la quimioterapia con protocolo HiDAC es una de las estrategias de re-inducción recomendada. Los dos intentos se consideran como el "ciclo inicial de tratamiento de inducción" y se debe considerar falla a la inducción solo si falla a los dos ciclos (40).

Drogas hipometilantes (5-azacitidina o decitabine) han sido considerados de primera elección en pacientes de edad avanzada (> 65 a 70 años) considerados no candidatos a quimioterapia intensiva estándar, principalmente secundarios a mielodisplasia. Otros medicamentos utilizados en la inducción, principalmente asociados a la quimioterapia estándar han sido: cladribine, fludarabina, clofarabina, gentuzumab y midostaurina, con resultados variables y no suficientes para ser considerados hasta la fecha dentro de la terapia convencional.

1.7.2 Esquemas de quimioterapia Post-remisión (consolidación)

La terapia post-remisión, es la terapia que administra después de conseguir la remisión completa, con el objetivo de prolongar la duración en remisión retrasando o previniendo la recurrencia de la enfermedad (recaída) y con ello aumentar la probabilidad de curación. Se considera necesaria, ya que sin ella todos los pacientes recaerían en un promedio de 6 meses. La consolidación puede hacerse con protocolos de quimioterapia

similares a los utilizados en la inducción como HiDAC o con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, al que algunos autores se refieren como intensificación (55).

La eficacia de la consolidación con HiDAC varía según factores como la edad o el riesgo citogenético. Estudios han demostrado una mejor supervivencia libre de enfermedad en pacientes más jóvenes (menores de 60 años) (56). El estudio CALGB evaluó el mantenimiento de la remisión a 5 años, posterior a consolidación con HiDAC (protocolo CALGB: Citarabina a dosis de 3 gr/m² cada 12 horas los días 1, 3 y 5 por cuatro ciclos), encontrando supervivencia libre de enfermedad del 78% en el grupo de pacientes con citogenética favorable, del 40% en los de cariotipo normal y 21% en los que tenían otro tipo de alteraciones citogenéticas (57,58), por ello, para los pacientes adultos más jóvenes (<60 años) con hallazgos citogenéticos y moleculares favorables, la consolidación con HiDAC se considera la mejor opción de tratamiento definitivo; pero en pacientes con citogenética y hallazgos moleculares de pronóstico intermedio o alto, deberían consolidarse con HiDAC más trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, si cuenta con donante disponible y el riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante no supera el beneficio del mismo. Así mismo hay documentado algunas diferencias en términos de supervivencia y beneficio respecto al número de ciclos de consolidación HiDAC, en asociación con el riesgo citogenético y la presencia o no de enfermedad mínima residual (EMR), reportándose en comparaciones no aleatorizadas un beneficio con tres a cuatro ciclos de HiDAC en la LMA positiva para t (8; 21) y con tres ciclos más trasplante en LMA citogenéticamente normal. En LMA consideradas de pronóstico favorable: las llamadas LMA-CBF (Core binding-factor) por tener mutaciones en que afectan ese factor y que incluyen: t (8;21) (q22; q22) o inv (16) (p13q22) /t (16;16) (p13; q22) y aquellas LMA con mutación en el gen de la NPM1 y que tienen EMR positiva después del primer ciclo de consolidación, tienen mejor supervivencia sin recaída con tres o cuatro ciclos de consolidación HiDAC en lugar de 2 ciclos. Sin embargo, si los pacientes con LMA-CBF siguen siendo positivos después de dos ciclos de consolidación, no hay evidencia de beneficio para agregar uno o dos ciclos adicionales de consolidación y deberían trasplantarse después del segundo ciclo (5).

En los pacientes mayores de 60 a 65 años, con riesgo desfavorable, la decisión crítica radica en definir la administración o no de quimioterapia intensiva de inducción, decisión que como previamente se ha anotado, no debe basarse solo en la edad, sino también en

16	Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia
----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

aspectos como el estado funcional, las comorbilidades, el perfil de riesgo citogenético, etc. (59,60). Si esos pacientes tienen donante disponible y cumplen con condiciones de salud que lo permitan, también podría considerarse el trasplante alogénico, pero en quienes no tienen opciones de trasplante o no lo desean, puede utilizarse un régimen HiDAC como estrategia de consolidación o puede ser incluido en ensayos clínicos (61).

La terapia de mantenimiento en el caso de leucemia mieloide aguda si bien es probable que prolongue en algo la remisión inicial, a la fecha, no ha demostrado mejorar la tasa de cura, excepto en leucemia promielocítica aguda, por lo cual en LMA no promielocítica no estaría justificada (62,63).

1.8 Evaluación y definiciones de respuesta a la quimioterapia de inducción

La evaluación de la efectividad de la quimioterapia de inducción se puede hacer en diferentes tiempos durante el protocolo. Una evaluación temprana, se hace aproximadamente 14 días después del inicio de la quimioterapia (durante la aplasia). El objetivo es alcanzar el “estado morfológico libre de leucemia” (40), definido como la presencia de menos de 5% de blastos en una muestra de aspirado de médula ósea con espículas. Su importancia radica en que quienes no consiguen ésta meta temprana, tienen menos probabilidad de alcanzar remisión en la recuperación hematológica y deberá pensarse en la necesidad de terapias adicionales de “re-inducción o intensificación” como parte del “ciclo inicial de tratamiento de inducción” (40). Para algunos grupos de tratamiento, la evaluación temprana no es costo-efectiva y prefieren esperar hasta la recuperación hematológica cercano al día 28 de la inducción, pero otros justifican la evaluación temprana en la rápida identificación de falla al primer ciclo e iniciar la re-inducción o intensificación a fin de alcanzar la remisión y mejorar el pronóstico.

La evaluación de la respuesta a la terapia de inducción al momento de la recuperación

hematológica (normalización de los recuentos celulares sanguíneos) cercano al día 28 de la inducción, se ha clasificado así:

1.8.1 Remisión completa (RC)

Se define como la presencia de menos de 5% de blastos en aspirado de médula ósea con un recuento de al menos 200 células nucleadas, en ausencia de blastos con bastones de Auer y alcanzar la recuperación hematológica completa (una serie roja recuperada con independencia de transfusión, un recuento absoluto de neutrófilos de más de 1.000 Cels/mcl un recuento de plaquetas de >100.000 cels/mcl). No debe haber evidencia de leucemia extramedular (40). Adicionalmente, la respuesta debe sostenerse al menos 4 semanas, tiempo en el cual debe iniciar la quimioterapia de consolidación.

1.8.2 Enfermedad mínima residual (EMR)

Para aquellos que cumplieron con criterios de alcanzar RC, la detección submicroscópica de células leucémicas se conoce como enfermedad mínima residual. Los métodos más comúnmente utilizados para detectar EMR son basados en citometría de flujo (CMF) y en reacción en cadena de polimerasa (PCR), que pueden alcanzar una sensibilidad de 10^{-5} y 10^{-6} respectivamente. La citometría de flujo es el método más fácilmente disponible en la mayoría de centros y algunos autores consideran EMR como la detección por CMF de persistencia de cualquier número de células de LMA con el fenotipo de las células neoplásicas pre-tratamiento en la médula ósea morfológicamente libre de leucemia (<5% de blastos), utilizando una prueba con capacidad de detección de al menos 10^{-4} eventos (40).

1.8.3 Remisión morfológica completa con recuperación hematológica incompleta (RCi)

Definida como el cumplimiento de todos los criterios de remisión morfológica, pero sin recuperación hematológica completa: neutropenia residual (<1.000 Cels/ μ l) o trombocitopenia (<100.000 Cels/ μ l) (40).

18	Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia
----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1.8.4 Falla a la inducción

Definida como no alcanzar remisión (RC o RCi) después de un curso inicial de quimioterapia de inducción. El curso inicial de quimioterapia de inducción incluye la posibilidad de un segundo intento o re-inducción para aquellos pacientes con enfermedad persistente después del primer intento de inducción (40).

1.8.5 Leucemia mieloide aguda refractaria

En general, cerca de un 20% de los pacientes con LMA que reciben quimioterapia estándar fallarán a la quimioterapia de inducción, porcentaje que varía dependiendo del riesgo citogenético, la edad y otros factores pronósticos ya mencionados. La mitad de los pacientes jóvenes y la mayoría de los mayores de 60 años, no lograrán una remisión completa o recaerán. La refractariedad se define como: 1) no lograr remisión completa tras la quimioterapia de inducción y re-inducción, 2) tener una primera remisión completa corta (menos de 6 a 12 meses) y 3) recaer dos o más veces (64).

1.8.6 Leucemia mieloide aguda recaída

Recaída en LMA, se define como la reaparición de blastos leucémicos en sangre periférica, el hallazgo de más de 5% de blastos en médula ósea no atribuible a otra causa o la presencia de compromiso extramedular, después de haber conseguido previamente una remisión completa. La probabilidad de recaída depende en gran medida del riesgo y los factores pronósticos del individuo y la enfermedad. Aquellos pacientes con riesgo citogenético intermedio o alto, tiene una tasa de recaída sin trasplante de progenitores hematopoyéticos mayor al 50%. Quienes no alcanzan recuperación hematológica completa y aquellos con enfermedad mínima residual (EMR) detectada, también han sido asociada como mayores tasas de recaída y menor supervivencia (3).

1.9 Mortalidad y toxicidad relacionada con el tratamiento (MRT)

La mortalidad relacionada al tratamiento (MTR) se refiere a la muerte del paciente antes de alcanzar la remisión o a la muerte en remisión, asociado a complicaciones atribuibles a efecto tóxico de los medicamentos (principalmente aplasia medular, derivando en sepsis o sangrado) más que a actividad de la enfermedad (sin evidencia de falla al tratamiento o recaída). Muchas veces es difícil hacer la diferenciación por la superposición de ambas condiciones. El protocolo 7 + 3 y la consolidación con HiDAC, son considerados quimioterapia de alta intensidad y tienen un perfil de toxicidad importante, con grados que pueden llegar a ser limitantes de la continuidad de tratamiento o incluso fatales. Para la inducción 7 + 3 a un punto de corte de 28 a 30 días a partir del inicio, ha sido un criterio utilizado con frecuencia para asociar la muerte con el tratamiento, apoyado en la observación de que la tasa de mortalidad semanal cae bruscamente a partir de la cuarta semanas desde el inicio del protocolo, coincidiendo con la mediana de tiempo en que se produce la recuperación hematológica completa, como un medidor de efecto tóxico de los medicamentos sobre los progenitores hematopoyéticos normales (65).

La optimización en las medidas de soporte ha disminuido de manera importante las complicaciones y mortalidad relacionada con el tratamiento, la cual ha caído del 18% en 1991 al 3 % en 2006 (66), sin embargo, hemorragias severas fatales y principalmente la neutropenia febril, siguen dando cuenta de un porcentaje importante de complicaciones y mortalidad relacionada con la terapia. La profundidad y duración de las citopenias tienen una asociación directamente proporcional a la severidad de las complicaciones, como por ejemplo el riesgo incrementado de infección fúngica asociado a neutropenia prolongada más allá de 7 días. La Tabla 5 muestra los grados de toxicidad hematológica asociada a quimioterapia.

Tabla 5. Grados de toxicidad hematológica relacionada con agentes citotóxicos.

Serie	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hemoglobina (anemia)	Normal a 10 mg/dl	10 a 8 mg/dl	8 a 6,5 mg/dl	< 6,5 mg/dl
Leucocitos (Leucopenia)	Normal a 3000 /mm ³	3000 a 2000 /mm ³	2000 a 1000 /mm ³	< 1000 /mm ³

- 20 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia
-

Neutrófilos (neutropenia)	Normal 1500/mm ³	a 1500 a 1000 /mm ³	1000 a 500 /mm ³	< 500 /mm ³
Plaquetas (trombocitopenia)	Normal 75000/mm ³	a 75000 /mm ³	a 50000 50000 /mm ³	a 25000 < 25000 /mm ³

Tomado de del Instituto Nacional de salud y El Instituto Nacional de Cáncer de los estados Unidos, versión 4.0; junio de 2010.

1.10 Resultados en términos de supervivencia

Las nuevas estrategias experimentales de tratamiento incluidas en las últimas tres décadas, han mejorado en muy poco los resultados de supervivencia de los pacientes, los cuales aún siguen siendo insatisfactorios. En general, discriminadas por el riesgo citogenético, las tasas estimadas de supervivencia global a 2 años son del 55%, 36% y 23% para los pacientes de riesgo favorable, intermedio y desfavorable respectivamente, y en ese mismo orden la probabilidad de recaída está entre un 35 a 40%, 50 a 80% y mayor a 90% (3). Por grupos etarios, la supervivencia global a 3 años es del 66 y 33%, para menores y mayores de 60 años respectivamente (67). También hay evidencia de que fallar a la inducción, recaer y la presencia de enfermedad mínima residual afectan negativamente la supervivencia independientemente del riesgo citogenético, aunque su ocurrencia pudiera estar influenciada por el sustrato genético de la enfermedad (3). Por último, también parece haber también un efecto del número de ciclos de consolidación HiDAC en la supervivencia global y libre de recaída, que puede variar según el riesgo citogenético de la enfermedad y la presencia o no de EMR tras la inducción (5). Éstos aspectos deberán tenerse en cuenta al hacer el análisis de los resultados en términos de supervivencia para leucemia mieloide aguda.

2. Planteamiento del problema y justificación

2.1 Pregunta

¿La supervivencia libre de eventos (SLE: definida como un combinado entre falla a la inducción, recaída o muerte por cualquier causa) es afectada por el riesgo citogenético en una cohorte colombiana de pacientes con LMA primaria no promielocítica, tratados con quimioterapia en primera línea, usando el protocolo de inducción 7 + 3 con idarrubicina más consolidación con dosis altas de citarabina?

2.2 Situación problema y justificación

La leucemia mieloide aguda (LMA) representa el 80% de las leucemias agudas en los adultos, con una incidencia de 3 a 5 casos por 100.000 habitantes por año. En Estados Unidos, solo en el año 2015, 10.000 personas murieron a causa de la enfermedad (71). LMA incluye un grupo de neoplasias hematológicas que tienen un origen clonal que compromete el linaje mieloide, afectando su capacidad de diferenciarse a elementos celulares maduros, resultando en la acumulación de formas inmaduras (blastos) en médula ósea, sangre periférica y ocasionalmente en otros tejidos. La acumulación de blastos en médula ósea, interfiere con la hematopoyesis normal, conduciendo a un estado de falla medular, generando el espectro de manifestaciones clínicas y complicaciones de la enfermedad, incluido la muerte (2,3,6).

A pesar de los avances en el entendimiento de la enfermedad que han conducido a una mejor estratificación del riesgo y pronóstico de los pacientes, las nuevas estrategias experimentales de tratamiento incluidas en los últimos treinta años, han logrado poco impacto en los resultados de supervivencia de los pacientes. Definir una estrategia

terapéutica depende en gran medida de la estratificación del riesgo citogenético individual; sin embargo, debe tenerse en cuenta algunas condiciones propias del paciente como su edad, estado clínico y funcional, que pueden ser limitantes de la intensidad de la terapia. La intención del tratamiento puede ser paliativa o curativa y ésta última puede estar basada en una terapia estándar o en el marco de un ensayo clínico. La terapia estándar con intención curativa, consiste en una fase de inducción y otra de consolidación. En la actualidad, la estrategia más utilizada es una inducción con protocolo 7 + 3 (citarabina durante 7 días + una antraciclina (daunorrubicina o idarrubicina) en los primeros 3 días de tratamiento) seguido de 2 a 4 ciclos de consolidación con dosis alta de citarabina (HiDAC). Esa aproximación es considerada el estándar de tratamiento definitivo en los pacientes de riesgo citogenético favorable, y en aquellos pacientes con riesgo intermedio a desfavorable, que tienen una probabilidad de recaída mayor al 50%, se usa como medida inicial de inducción de remisión de la enfermedad previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos, que se mantiene como la consolidación más utilizada en esos pacientes (3,43).

Discriminadas por el riesgo citogenético, las tasas estimadas de supervivencia global a 2 años son del 55%, 36% y 23% para los pacientes de riesgo favorable, intermedio y desfavorable respectivamente y en ese mismo orden, la probabilidad de recaída está entre un 35 a 40%, 50 a 80% y mayor a 90%, demostrando el papel pronóstico preponderante de la citogenética (3). Otros aspectos relevantes que influyen negativamente en la supervivencia son: 1. Relacionados la enfermedad, como tratarse de una leucemia secundaria (asociadas a mielodisplasia o exposición previa a quimioterapia o radioterapia). 2. Propios del paciente: edad avanzada, pobre clase funcional y comorbilidad. 3. Relacionados con resultados al tratamiento: fallar a la inducción, recaer y la presencia de enfermedad mínima residual (EMR) (3). De hecho, fallar a la inducción o recaer, acortan dramáticamente la supervivencia global de esos pacientes y junto a la muerte pueden ser considerados los eventos más relevantes en términos de desenlaces para la enfermedad. De otro lado, la EMR está fuertemente asociada con recaída afectando directamente el pronóstico (3). Finalmente, también parece haber un efecto del número de ciclos de consolidación HiDAC en la supervivencia

global y libre de recaída, que varía según el riesgo citogenético de la LMA y la presencia o no de EMR tras la inducción (5). Todos éstos aspectos deberán tenerse en cuenta al hacer el análisis de los resultados en términos de supervivencia.

En Colombia en el año 2012 (68), un estudio reportó una tasa de supervivencia global a un año del 49%; sin embargo, incluían pacientes con LMA primaria y secundarias, con distintas estrategias de tratamiento y sin discriminación por riesgo citogenético. Otro estudio evaluó una cohorte retrospectiva de 66 pacientes menores de 60 años que recibieron tratamiento con intención curativa, discriminando los resultados según el riesgo citogenético por cariotipo convencional y por tratamiento recibido, encontrando una supervivencia global a 2 años de 90%, 61% y 30% para los grupos de riesgo favorable, intermedio y desfavorable respectivamente ($p = 0,016$); además reportaron como factores adicionales que afectaron la supervivencia el no haber alcanzado la remisión completa (HR: 16,36; IC 95 %: 6,17 - 43,33) y no recibir trasplante de progenitores hematopoyéticos (HR: 4,76; IC 95 %: 1,36 - 16,69). Éste estudio también incluyó leucemias agudas primarias y secundarias (69).

A la fecha, no se conocen datos de supervivencia usando el estándar de tratamiento, discriminando los resultados por el riesgo citogenético en LMA primaria, por ello se planteó la realización de un estudio de cohorte retrospectiva, para evaluar la supervivencia libre de eventos (SLE), definida como un combinado entre falla a la inducción, recaída o muerte por cualquier causa, discriminando los resultados por el riesgo citogenético, en un grupo de pacientes con LMA primaria no promielocítica, tratados con quimioterapia en primera línea, usando el protocolo de inducción 7 + 3 con idarrubicina más consolidación con dosis altas de citarabina, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, centro de referencia nacional.

Adicionalmente exploramos algunas posibles asociaciones que además del riesgo citogenético pudieran afectar la supervivencia global y libre de eventos de los pacientes de la cohorte, como son la respuesta al primer ciclo de inducción, la presencia de enfermedad mínima residual y el número de ciclos de consolidación recibidos, que pueden dar paso a próximos estudios que ayuden a comprender el comportamiento de la enfermedad y generar estrategias de optimización del tratamiento en aras a mejorar los resultados en la población colombiana.

3. Objetivos

3.1 Objetivo primario

Estimar la supervivencia libre de eventos (SLE: definida como un combinado entre falla a la inducción, recaída o muerte por cualquier causa), discriminando los resultados por el riesgo citogenético en una cohorte retrospectiva de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria no promielocítica, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 con idarrubicina más consolidación con dosis altas de citarabina, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

3.2 Objetivos secundarios

- 3.2.1** Estimar la supervivencia global.
- 3.2.2** Estimar el porcentaje de pacientes de la cohorte que presentan eventos:
 - 3.2.2.1** Estimar el porcentaje de pacientes de la cohorte que presentan falla a la inducción.
 - 3.2.2.2** Estimar el porcentaje de pacientes de la cohorte que presentan recaída de la enfermedad.
 - 3.2.2.3** Estimar el porcentaje de pacientes de la cohorte que presentan muerte por cualquier causa.
- 3.2.3** Caracterizar la cohorte de acuerdo a su comportamiento clínico.
- 3.2.4** Caracterizar la cohorte por grupos de riesgo citogenético.

26 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

3.2.5 Explorar otros factores diferentes al riesgo citogenético, que pudieran estar asociados con un efecto en la supervivencia global y libre de eventos en la cohorte:

- 3.2.5.1** Evaluar la asociación entre la respuesta al primer ciclo de inducción y la supervivencia global.
- 3.2.5.2** Evaluar la asociación entre el número de ciclos de consolidación y la supervivencia libre de eventos.
- 3.2.5.3** Evaluar la asociación entre la presencia de enfermedad mínima residual y la incidencia de recaída.

4. Metodología

4.1 Diseño del estudio

Estudio de análisis de supervivencia.

4.2 Hipótesis operativas

4.2.1 Hipótesis alternativa

La supervivencia libre de eventos (SLE: definida como un combinado entre falla a la inducción, recaída o muerte por cualquier causa) es afectada por el riesgo citogenético en una cohorte colombiana de pacientes con LMA primaria no promielocítica, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 con idarrubicina más consolidación con dosis altas de citarabina.

4.2.2 Hipótesis nula

La supervivencia libre de eventos (SLE: definida como un combinado entre falla a la inducción, recaída o muerte por cualquier causa) no es afectada por el riesgo citogenético en una cohorte colombiana de pacientes con LMA primaria no promielocítica, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 con idarrubicina más consolidación con dosis altas de citarabina.

28	Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia
----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4.3 Definición de sujetos del estudio

4.3.1 Criterios de inclusión

1. Ser mayor de 18 años.
2. Tener diagnóstico de LMA confirmado por la realización de un estudio de médula ósea que demostrara un porcentaje de blastos mayor al 20% en el mielograma, con un origen de linaje mieloide, establecido por la evidencia de bastones de Auer o mediante citometría de flujo utilizando un panel de anticuerpos monoclonales estandarizado. También se incluye la presencia de alguna de las alteraciones citogenéticas definitorias de LMA.
3. Haberse establecido e iniciado una estrategia de tratamiento en primera línea con intención curativa usando el protocolo de quimioterapia de inducción 7 + 3 con idarrubicina más consolidación con dosis alta de citarabina.
4. Haber sido tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia en el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2014.

4.3.2 Criterios de exclusión

1. Tener LMA relacionada con mielodisplasia:
 - Tener diagnóstico previo de síndrome mielodisplásico o síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo.
 - Documentarse alguna anomalía citogenética relacionada con mielodisplasia.
 - Tener más del 50% de células displásicas en al menos dos líneas celulares en el estudio de médula ósea.
2. Tener antecedente de leucemia mieloide crónica (estar en crisis blástica).

3. Tener LMA relacionada con el tratamiento: Haber recibido previamente algún tipo de quimioterapia o medicamentos citotóxicos o haber sido sometido a radioterapia o radiación ionizante.
4. Tener síndrome de Down (trisomía 21).
5. Tener diagnóstico de leucemia promielocítica.
6. Haber recibido alguna de las fases de quimioterapia de inducción 7 + 3 o consolidación con dosis alta de citarabina, en un centro diferente al Instituto Nacional de Cancerología.
7. Haber sido considerado paciente paliativo y no recibir quimioterapia de inducción con intención curativa.

4.4 Descripción de las intervenciones

Por la naturaleza del estudio no se realizaron intervenciones directas a los pacientes incluidos.

4.5 Procedimientos

4.5.1 Recolección de información, archivo de datos y sistematización

- La identificación de los pacientes con diagnóstico de Leucemia mieloide aguda, se hizo en el registro de la base de datos de hemato-patología del Instituto Nacional de Cancerología registrados en el sistema MED. Se identificaron todos los casos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda registrados en el periodo comprendido entre el primero de enero de 2009 y el treinta y uno de diciembre de 2014.
- Una vez identificados los casos, se revisaron los registros digitales de los reportes de las muestras recibidas y analizadas en el servicio de patología (morfología, citogenética y citometría de flujo) verificando el diagnóstico.
- Una vez confirmados los casos, se revisaron los registros internos de las historias clínicas de cada uno de los pacientes.

30 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

- La recolección de datos se hizo a través de un instrumento de recolección de información diseñado para fines del estudio (ver anexo) el cual fue diligenciado por el investigador.
- Con la información obtenida en los instrumentos, se realizaron dos bases de datos por separado en hojas de cálculo de Excel para validar la concordancia y asegurar la fidelidad del dato. Si hubo inconsistencia en algún dato, se hizo una verificación del dato en la fuente original (reporte de patología, laboratorio o historia clínica).

4.6 Plan de análisis

4.6.1 Descripción y definición de variables

Tabla 6. Descripción de variables.

Número	Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Unidad de medida
Módulo 1. Datos de identificación:					
1	Iniciales del nombre	Letra inicial de nombres y apellidos	Cualitativa	Nominal	Letras
2	Número de identificación interno (RA)	Corresponde al número de asignación individual para cada paciente en la historia clínica del Instituto Nacional de Cancerología (número de historia clínica)	Cualitativa	Nominal	Números enteros
3	Edad	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de inicio de quimioterapia de inducción.	Cuantitativa	Razón	Años
4	Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Cualitativa	Nominal	1. Mujer (M) 2. Hombre (H)
Módulo 2. Datos de la patología:					
5	Fecha de diagnóstico:	Se consignó la fecha del reporte de estudio de médula ósea, sangre periférica o estudio citogenético en el que se confirma el diagnóstico.	Cualitativa	Nominal	día/mes/año

<p>6</p>	<p>A cuál de los siguientes tipos morfológicos pertenece la LMA según el resultado de estudio de médula ósea y/o lo consignado en la historia clínica? (Marque con una X). (Clasificación morfológica FAB)</p>	<p>Se marcó con X la casilla correspondiente al tipo morfológico de leucemia de acuerdo a la clasificación FAB.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>0. M0: LMA mínimamente diferenciada: Tiene descripción de: Los blastos leucémicos están morfológicamente sin diferenciación a linaje mieloide, pero el linaje lo establece la inmunohistoquímica o citometría de flujo. 1. M1: LMA sin maduración: Tiene descripción de que: Los blastos mieloides representan más del 90% de células no eritroides. 2. M2: LMA con maduración: Tiene descripción de: Presencia de más del 10% de células mieloides maduras (promielocitos, mielocitos y neutrófilos maduros), pero menos de 20% de monocitos maduros. 3. M4: Leucemia mielomonocítica aguda: Tiene descripción de que: Los neutrófilos y sus precursores son más del 20% de las células leucémicas y los monocitos y sus precursores también son más del 20%, y la presencia de al menos 3% de blastos con MPO positiva. 4. M5a: Leucemia monoblástica: Tiene descripción de que: Al menos 80% de células leucémicas son de linaje monocítico, de ellas más del 80% son monoblastos. Además, el componente neutrófilo es menor de 20%. 5. M5b: Leucemia monocítica: Tiene descripción de que: Al menos 80% de células leucémicas son de linaje monocítico, de ellas más del 80% son promonocitos. Además, el componente neutrófilo es menor de 20%. 6. M6: Leucemia eritroide aguda (eritroleucemia): Tiene descripción de que: Más del 50% de las células nucleadas de la médula ósea son precursores eritroides y de que, de la población no eritroide, más del 20% son mieloblastos (% calculados solo en población no eritroide). 7. M7: Leucemia megacariocítica aguda: Tiene descripción de que: más</p>
----------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------	----------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

					del 50% de los blastos son de linaje megacariocítico. (excluidos LMA relacionado con Down, con mielodisplasia o presencia de t(1:22) o Inv(3) - t(3;3).
Módulo 3. Datos clínicos al diagnóstico:					
7	Presentó neutropenia febril al ingreso?	Se consignó si al ingreso presentó o no temperatura corporal mayor a 38,3°C o mayor a 38°C sostenida por una hora en presencia de un valor absoluto de neutrófilos menor a 500 (Cels/μl)	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No
8	¿Presentó manifestaciones de sangrado al ingreso? petequias, epistaxis, gingivorragia, etc.	Se consignó si al ingreso presentó o no cualquier tipo de manifestaciones de sangrado como petequias, epistaxis, gingivorragia, etc.	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No
9	Presentó sarcoma mieloide (granulocítico) al ingreso?	Se consignó si al ingreso presentó o no sarcoma mieloide (granulocítico): definido como proliferación extramedular de las células mieloides inmaduras.	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No
Módulo 4. Datos de citogenética:					
10	Tiene alguna de las siguientes anomalías genéticas?: (marque con una X sólo la anomalía presente)	Se marcó con X la casilla correspondiente a la anomalía genética documentada en el resultado del estudio citogenético.	Cualitativa	Nominal	1. t (8;21) 2. Inv (16), t (16;16) 3. t (9;11) 4. Inv (3), t (3;3) 5. t (9;22) 6. t (15;17) 7. 11q23 diferente de t (9;11) 8. -5 o 5q- 9. -7 o 7q- 10. +8 11. t (6;9) 12. Cariotipo normal 13. Cariotipo complejo: >2 (3 o más) anomalías cromosómicas 14. Cariotipo sin crecimiento (no se obtuvieron metafases) 15. No se realizó citogenética ni pruebas moleculares o se desconoce resultado 16. Otra: Anótela tal como aparece en el resultado citogenético:

Módulo 5. Datos de laboratorio al diagnóstico:					
11	Fecha primer hemograma al diagnóstico	Se consignó la fecha del reporte del primer hemograma realizado al momento del diagnóstico.	Cualitativa	Nominal	día/mes/año
12	Conteo absoluto de neutrófilos (CAN)	Se consignó el valor absoluto de neutrófilos reportado en el cuadro hemático tomado el mismo día en que se confirma el diagnóstico, o el día más cercano con una diferencia no mayor a 5 días.	Cuantitativa	Razón	Células/microlitro (Cels/ μ l)
13	Hemoglobina (Hb)	Se consignó el valor de hemoglobina reportado en el cuadro hemático tomado el mismo día en que se confirma el diagnóstico, o el día más cercano con una diferencia no mayor a 5 días.	Cuantitativa	Razón	Gramos/decilitro (gr/dl)
14	Recuento de plaquetas (PLT)	Se consignó el valor absoluto de plaquetas reportado en el cuadro hemático tomado el mismo día en que se confirma el diagnóstico, o el día más cercano con una diferencia no mayor a 5 días.	Cuantitativa	Razón	Células/microlitro (Cels/ μ l)
15	Blastos en mielograma (%)	Se consignó el porcentaje (%) de blastos reportado en el mielograma al momento del diagnóstico.	Cuantitativa	Razón	Porcentaje (%)
Módulo 6. Datos de la quimioterapia de inducción (7 + 3)					
16	Fecha de inicio de quimioterapia de inducción	Se consignó la fecha del primer día de aplicación de la quimioterapia de inducción.	Cualitativa	Nominal	día/mes/año
Módulo 7. Datos de la respuesta a la inducción (7 + 3)					
17	Alcanzó respuesta completa a la inducción?	Se consignó si alcanzó o no remisión morfológica: tener menos de 5% de blastos en aspirado de médula ósea y ausencia de leucemia extramedular.	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No 3. No evaluable
18	Si la respuesta a la pregunta 19 es sí, esa respuesta completa duró más de 4 semanas?	Se consignó si respuesta completa duró más de 4 semanas o no.	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No
19	Fecha de estudio de confirmación de la respuesta a la inducción	Se consignó la fecha del día de realización del estudio de médula ósea para evaluación de respuesta a la quimioterapia de inducción.	Cualitativa	Nominal	día/mes/año
20	Recuento absoluto de neutrófilos en hemograma a la evaluación de respuesta a la inducción: (Cels/ μ l)	Se consignó el valor absoluto de neutrófilos reportado en el cuadro hemático tomado el mismo día de evaluación de la respuesta de la respuesta a la inducción en la médula ósea, o el día más cercano con una diferencia no	Cuantitativa	Razón	Células/microlitro (Cels/ μ l)

		mayor a 5 días.			
21	Hemoglobina en hemograma a la evaluación de respuesta a la inducción: (gr/dl)	Se consignó el valor de hemoglobina reportado en el cuadro hemático tomado el mismo día de evaluación de la respuesta de la respuesta a la inducción en la médula ósea, o el día más cercano con una diferencia no mayor a 5 días.	Cuantitativa	Razón	Gramos/decilitro (gr/dl)
22	Recuento de plaquetas en hemograma a la evaluación de respuesta a la inducción (Cels/ μ l)	Se consignó el valor de plaquetas reportado en el cuadro hemático tomado el mismo día de evaluación de la respuesta de la respuesta a la inducción en la médula ósea, o el día más cercano con una diferencia no mayor a 5 días.	Cuantitativa	Razón	Células/microlitro (Cels/ μ l)
23	Blastos en mielograma a la evaluación de respuesta a la inducción: (%)	Se consignó el porcentaje (%) de blastos en mielograma de evaluación de la respuesta a la inducción.	Cuantitativa	Razón	Porcentaje (%)
Módulo 8. Datos de la quimioterapia de re-inducción o rescate (HIDAC)					
24	Si el paciente no alcanzó remisión completa con la inducción, se realizó quimioterapia de re-inducción?	Se consignó si el paciente recibió o no quimioterapia de re-inducción.	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No
25	¿Alcanzó respuesta completa a la re-inducción?	Se consignó si alcanzó o no remisión morfológica: tener menos de 5% de blastos en aspirado de médula ósea y ausencia de leucemia extramedular.	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No 3. No evaluable
26	Si la respuesta a la pregunta 28 es sí, esa respuesta duró más de 4 semanas?	Se consignó si la respuesta duró o no más de 4 semanas?	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No 3. No evaluable
27	Fecha de estudio de confirmación de la respuesta a la re-inducción	Se consignó del día de realización del estudio de médula ósea para evaluación de la respuesta a la quimioterapia de re-inducción.	Cualitativa	Nominal	día/mes/año

28	Recuento absoluto de neutrófilos en hemograma a la evaluación de respuesta a la reinducción: (Cels/ μ l)	Se consignó el valor absoluto de neutrófilos reportado en el cuadro hemático tomado el mismo día de evaluación de la respuesta de la respuesta a la re-inducción en la médula ósea, o el día más cercano con una diferencia no mayor a 5 días.	Cuantitativa	Razón	Células/microlitro (Cels/ μ l)
29	Hemoglobina en hemograma a la evaluación de respuesta a la reinducción: (gr/dl)	Se consignó el valor de hemoglobina reportado en el cuadro hemático tomado el mismo día de evaluación de la respuesta de la respuesta a la re-inducción en la médula ósea, o el día más cercano con una diferencia no mayor a 5 días.	Cuantitativa	Razón	Gramos/decilitro (gr/dl)
30	Recuento de plaquetas en hemograma a la evaluación de respuesta a la reinducción (Cels/ μ l)	Se consignó el valor de plaquetas reportado en el cuadro hemático tomado el mismo día de evaluación de la respuesta de la respuesta a la re-inducción en la médula ósea, o el día más cercano con una diferencia no mayor a 5 días.	Cuantitativa	Razón	Células/microlitro (Cels/ μ l)
31	Blastos en mielograma a la evaluación de respuesta a la reinducción: (%)	Se consignó el porcentaje (%) de blastos en mielograma de evaluación de la respuesta a la reinducción.	Cuantitativa	Razón	Porcentaje (%)
Módulo 9. Datos de la toxicidad hematológica a la terapia de inducción (7 + 3)					
32	¿Presentó neutropenia febril durante la quimioterapia de inducción?	Se consignó si durante la quimioterapia de inducción presentó o no temperatura corporal mayor a 38,3°C o mayor a 38°C sostenida por una hora en presencia de un valor absoluto de neutrófilos menor a 500 (Cels/ μ l)	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No
33	¿A cuál de las siguientes categorías de neutropenia febril correspondió?	Se marcó con X la casilla correspondiente a la categoría de neutropenia febril presentada durante la quimioterapia de inducción.	Cualitativa	Nominal	0. Fiebre sin foco aparente (origen desconocido). 1. Fiebre con foco clínico documentado sin aislamiento microbiológico. 2. Fiebre con foco clínico documentado y con aislamiento microbiológico.
34	Requirió antifúngico durante la neutropenia febril de la quimioterapia de inducción	Se consignó si requirió o no antifúngico durante la neutropenia febril en la quimioterapia de inducción	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No
35	Fecha de primer día con recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 Cels/ μ l durante la quimioterapia de inducción.	Se consignó la fecha del primer día con recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 Cels/ μ l durante la quimioterapia de inducción.	Cualitativa	Nominal	día/mes/año

36	Alcanzó recuento absoluto de neutrófilos mayor a 1500 Cels/ μ l después de la neutropenia?	Se consignó si alcanzó o no un recuento absoluto de neutrófilos mayor a 1500 Cels/ μ l después de la neutropenia?	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No
37	Fecha de primer día con recuento absoluto de neutrófilos mayor a 1.500 Cels/ μ l después de la neutropenia durante la quimioterapia de inducción.	Se consignó la fecha del primer día con recuento absoluto de neutrófilos mayor a 1.500 Cels/ μ l después de la neutropenia durante la quimioterapia de inducción.	Cualitativa	Nominal	día/mes/año
38	Fecha de primer día con hemoglobina menor a 7,0 gr/dl durante la quimioterapia de inducción.?	Se consignó la fecha del primer día con hemoglobina menor a 7,0 gr/dl durante la quimioterapia de inducción.	Cualitativa	Nominal	día/mes/año
39	Alcanzó hemoglobina mayor a 7,0 gr/dl después de la aplasia medular, sin necesidad de transfusión?	Se consignó si alcanzó o no hemoglobina mayor a 7,0 gr/dl después de la aplasia medular, sin necesidad de transfusión.	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No
40	Fecha de primer día con hemoglobina mayor a 7,0 gr/dl sin necesidad de transfusión durante la quimioterapia de inducción.	Se consignó la fecha del primer día con hemoglobina mayor a 7,0 gr/dl sin necesidad de transfusión durante la quimioterapia de inducción.	Cualitativa	Nominal	día/mes/año
41	Fecha de primer día con recuento de plaquetas menor a 50.000 Cels/ μ l durante la quimioterapia de inducción?	Se consignó la fecha del primer día con recuento de plaquetas menor a 50.000 Cels/ μ l durante la quimioterapia de inducción.	Cualitativa	Nominal	día/mes/año
42	Alcanzó recuento de plaquetas mayor a 100.000 Cels/ μ l después de la trombocitopenia?	Se consignó si alcanzó o no recuento de plaquetas mayor a 100.000 Cels/ μ l después de la trombocitopenia?	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No

43	Fecha de primer día con recuento de plaquetas mayor a 100.000 Cels/ μ l después de la trombocitopenia?	Se consignó la fecha del primer día con recuento de plaquetas mayor a 100.000 Cels/ μ l después de la trombocitopenia durante la quimioterapia de inducción.	Cualitativa	Nominal	día/mes/año
44	¿Presentó sangrado mayor o amenazante de la vida durante la quimioterapia de inducción?	Se consignó si presentó o no sangrado con necesidad de transfusión de más de 2 unidades de glóbulos rojos, sangrado intracraneal o retroperitoneal, paro cardiorrespiratorio, necesidad de intervención quirúrgica inmediata o que produjo secuelas irreversibles en la trombocitopenia durante la quimioterapia de inducción.	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No
Módulo 10. Datos de la quimioterapia de consolidación (HiDAC)					
45	Si el paciente alcanzó remisión completa con la inducción, se realizó quimioterapia de consolidación?	Se consignó si el paciente recibió o no realizó quimioterapia de consolidación	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No
46	¿Cuántos ciclos de consolidación recibió?	Se consignó el número de ciclos de consolidación recibidos.	Cuantitativa	Razón	Números enteros.
Módulo 11. Datos de la recaída					
47	Presentó recaída?	Se consignó si se documentó o no la presencia de recaída (presencia de más del 5% de blastos en médula ósea o sangre periférica o la presencia de enfermedad extramedular).	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No
48	Si recayó, escriba la fecha de confirmación de la recaída.	Se consignó la fecha del día de realización del estudio de médula ósea que confirmó la recaída.	Cualitativa	Nominal	día/mes/año
49	Si no recayó, escriba la fecha del último contacto en el que estuvo en respuesta?	Se consignó la fecha del último contacto en el que estuvo con el paciente y estaba aún en respuesta.	Cualitativa	Nominal	día/mes/año
Módulo 12. Datos de la Muerte.					
50	¿Murió?	Se consignó si el paciente murió o no durante el seguimiento.	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No
51	Fecha de muerte:	Se consignó la fecha de defunción consignada en la historia clínica del paciente.	Cualitativa	Nominal	día/mes/año

52	¿Probable causa de muerte? (marque con una X)	Se marcó con X la casilla correspondiente a la probable causa de muerte según lo registrado en la historia clínica del paciente.	Cualitativa	Nominal	1. Murió en aplasia durante inducción antes de recuperación hematológica? 2. Murió en remisión completa por toxicidad durante la inducción? 3. Murió en remisión completa por toxicidad durante el la re-inducción? 4. Murió en remisión completa por toxicidad durante la consolidación? 5. Murió por leucemia en progresión? 6. Murió de causa indeterminada?
53	Si no murió, cual fue la fecha del último contacto vivo?	Se consignó la fecha del último contacto que se tuvo con el paciente independientemente de si estaba o no en remisión.	Cualitativa	Nominal	día/mes/año
54	¿Presentó evento?	Se consignó si el paciente presentó o no alguno de los eventos definidos para el estudio.	Cualitativa	Nominal	1: Si 2. No

4.6.2 Definición de los desenlaces principales del estudio

Para el estudio se consideraron desenlaces clínicos relevantes:

4.6.2.1. Remisión morfológica tras la inducción

Definida como la presencia de menos de 5% de blastos en aspirado de médula ósea con un recuento de al menos 200 células nucleadas, en ausencia de blastos con bastones de Auer, ni evidencia de leucemia extramedular. Adicionalmente, la respuesta debe sostenerse al menos 4 semanas, para descartar falsas interpretaciones como remisión a los casos con recuperación medular incompleta a la quimioterapia de inducción.

4.6.2.2 Remisión completa (RC) a la inducción

Definida como la presencia de remisión morfológica más alcanzar la recuperación hematológica completa, que es tener una serie roja recuperada (hemoglobina mayor a 7.0 gramos/decilitro) con independencia de transfusión, un recuento absoluto de neutrófilos de más de 1.000 Cels/ μ l y un recuento de plaquetas de >100.000 cels/ μ l.

4.6.2.3 Falla a la inducción

Definida como no alcanzar remisión morfológica después de un curso inicial de quimioterapia de inducción. El curso inicial de quimioterapia de inducción incluye la inducción 7 + 3 y un segundo intento o re-inducción con HiDAC para aquellos pacientes con enfermedad persistente después del 7 + 3.

4.6.2.4 Enfermedad mínima residual (EMR)

Definida para aquellos que cumplieron con criterios de alcanzar RC, la detección de células leucémicas menor al 4% por mielograma o citometría de flujo (CMF), utilizando una prueba con capacidad de detección de al menos 10^{-4} eventos.

4.6.2.5 Recaída de la enfermedad

Definida como la reaparición de blastos leucémicos en sangre periférica, el hallazgo de más de 5% de blastos en médula ósea no atribuible a otra causa o la presencia de recaída extramedular, después de haber conseguido previamente una remisión completa.

4.6.2.6 Supervivencia libre de eventos

Definida como el periodo de tiempo transcurrido en días entre el primer día de inicio de la quimioterapia de inducción 7 + 3, hasta el primer día en que se documenta la falla al tratamiento de inducción, recaída o muerte por cualquier causa. Para los pacientes en

40 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

los que no se conoció que presentaran evento durante el seguimiento, se censuró a la derecha a la fecha del último contacto sin evento.

4.6.2.7 Supervivencia global

Definida como el periodo de tiempo transcurrido en días entre el primer día de inicio de la quimioterapia de inducción 7 + 3, hasta la muerte por cualquier causa. Para los pacientes en los que no se conoció que murieran durante el seguimiento, se censuró a la derecha a la fecha del último contacto vivo.

4.6.3 Análisis estadístico

Las variables cualitativas nominales y ordinales se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas, resumidas en tablas. La validación del supuesto de normalidad en la distribución de las variables cuantitativas continuas se hizo aplicando la prueba de Shapiro-Wilk y la escogencia de las medidas de resumen utilizadas para su descripción se hizo de acuerdo a su distribución. Las comparaciones entre las variables cuantitativas continuas se hicieron utilizando pruebas paramétricas o no paramétricas según la normalidad y homogeneidad de la variable estudiada entre los grupos de interés. Los datos de supervivencia global y libre de eventos fueron determinados por el método de Kaplan-Meier y las comparaciones entre funciones de supervivencia por estratos, se analizaron mediante la prueba de los rangos logarítmicos (log-Rank). Para la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos, se tuvieron en cuenta las censuras por pérdidas en el seguimiento y administrativas. No hubo censuras por exclusión. La verificación del supuesto de riesgos proporcionales en la comparación de grupos de riesgo citogenético para el modelo de supervivencia libre de eventos se hizo aplicando el método de residuos de Schoenfeld. Se utilizó el programa estadístico R versión 3.1.1.

5. Conducción del estudio

5.1 Sitio de investigación

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

5.2 Manejo de sustancias o especímenes biológicos

No se requirió.

5.3 Consideraciones éticas

Según lo estipulado en el artículo 11, resolución 8430 de 1993, se consideró una investigación sin riesgo y, por lo tanto, según el párrafo primero de ese artículo, no es necesario de la obtención de un consentimiento informado.

El protocolo de investigación fue aprobado tanto por el comité de ética de la Universidad Nacional de Colombia como por el comité de ética en investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC).

5.4 Control de la calidad

- Se construyó un instrumento para la recolección de los datos, el cual fue aprobado por los comités evaluadores y quedó archivado en el disco duro de la investigación para cualquier revisión ulterior. El investigador revisó las historias y diligenció el instrumento de recolección de datos.
- Para validar la concordancia y asegurar la fidelidad del dato registrado, se realizaron dos bases de datos por separado en hojas de cálculo de Excel.
- El estudio estuvo abierto a la monitorización por parte de los entes correspondientes tanto de la Universidad Nacional de Colombia como del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia durante todas sus fases de desarrollo.

42 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

- El protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el comité asesor de trabajos de investigación en hematología de la Universidad Nacional de Colombia.

5.5 Seguridad y confidencialidad de la información

La revisión de las historias clínicas se hizo manteniendo estricta confidencialidad de la información obtenida y de los datos de los pacientes incluidos.

- El investigador quien accedió a la información, es conocedor de la importancia de la confidencialidad del dato tanto para el paciente y particulares, como para la liberación de sesgos durante la investigación.
- Sólo el investigador tuvo acceso a la información que identifique a quien pertenecen los datos consignados. Esa información reposa segura en poder del investigador en un disco duro asignado para la investigación.
- Sólo el investigador hizo la revisión de las bases de datos de hemato-patología y de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, y fue quien diligenció el instrumento de recolección de información.
- Desde el momento de diligenciamiento del instrumento, se asignó un número serial a cada formato, manteniendo únicamente ese número y las iniciales del paciente, como herramienta de identificación en caso de que se hubiera requerido alguna verificación ulterior de datos.
- Ese número serial asignado a cada paciente en el formato, fue el ingresado para el registro de los datos de cada individuo en la base de datos del trabajo de investigación, de tal manera que en ella no hay ningún dato que permita a particulares ajenos a la investigación, identificar a quien corresponde cada registro.
- A partir de la realización de la base de datos, ésta estuvo disponible para verificación cuando la solicitaran los entes de vigilancia correspondientes, tanto de la Universidad Nacional de Colombia como del Instituto Nacional de Cancerología durante todas sus fases de desarrollo del estudio.
- Para el procesamiento y análisis de la información se trabajó sobre una base de datos que no incluía ningún dato de filiación o identificación de los datos consignados en

cada caso, de tal manera que los cálculos para y el análisis se hicieron de manera cegada.

- Realizados los cálculos, se hizo la interpretación de los resultados, sin necesitar ni utilizar ningún dato que identifique a ninguno de los pacientes incluidos en el estudio.
- La base de datos y los resultados generados, reposan en el computador y un disco duro que está en poder del investigador y del comité verificador de Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.
- Los instrumentos en físico, se almacenaron en un archivador físico que reposa en el archivo personal investigador con una copia en manos del comité verificador de Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

5.6 Consideraciones ambientales

No aplicaron.

5.7 Presupuesto

La inversión en el estudio se reporta en la Tabla 7.

Tabla 7. Presupuesto.

Rubros	Total
Recurso humano	\$20.000.000
Equipos	\$500.000
Materiales	\$2.000.000
Transporte	\$2.000.000
Material bibliográfico	\$500.000
Total	\$25.000.000

44 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

5.8 Cronograma

Tabla 8. Cronograma de actividades y plan de trabajo.

Fecha / Actividad		Entrega y revisión de formatos	Entrega de proyecto a comité de ética del INC y de la Universidad	Recolección de datos	Realización de bases de datos	Análisis	Entrega de resultados
2015	Junio						
	Julio						
	Agosto						
	Septiembre						
	Octubre						
	Noviembre						
	Diciembre						
2016	Enero						
	Febrero						
	Marzo						
	Abril						
	Mayo						
	Junio						
	Julio						
	Agosto						
	Septiembre						
	Octubre						
	Noviembre						
	Diciembre						
2017	Enero						

6. Resultados

En la base de datos del servicio de hemato-patología del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, se identificaron 116 reportes con diagnóstico de LMA entre enero de 2009 y diciembre de 2014, a los cuales se hizo revisión de historia clínica, de ellos siete pacientes tenían revisión de patología con un diagnóstico diferente a LMA y se excluyeron, al igual que otros 31 pacientes por tratarse de LMA secundarias. De los 78 pacientes con LMA primaria, 23 pacientes debieron excluirse por no haber recibido quimioterapia de inducción con intención curativa o no haberla recibido en la institución. Finalmente 55 pacientes fueron incluidos en el análisis de supervivencia, Figura 1.

6.1 Características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico

Cincuenta y cinco pacientes fueron incluidos, 34 hombres y 21 mujeres correspondientes al 61.8% y 38.2% respectivamente. La mediana de edad fue de 43 años (RIQ= 32.5 a 53.5, min 18 max 73), que distribuida por sexo fue de 42 años en los hombres (RIQ= 32.25 a 51.75, min 18 max 73) y 43 años en las mujeres (RIQ= 37 a 55, min 19 max 67), Tabla 8. Ocho pacientes de la cohorte tenían más de 60 años.

46 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

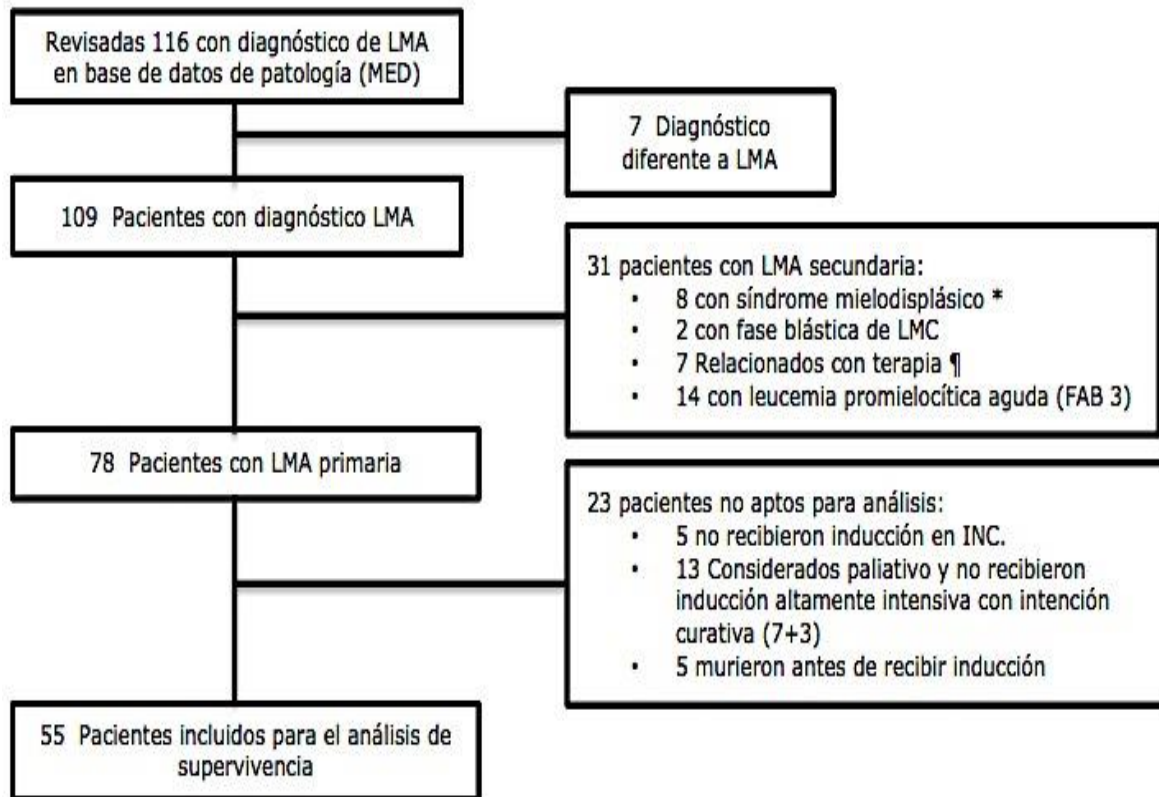


Figura 1. Diagrama de selección de pacientes.

*Pacientes que tenían diagnóstico previo de síndrome mielodisplásico, síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo, tenían alguna anomalía citogenética relacionada con mielodisplasia o se documentó más del 50% de células displásicas en al menos dos líneas celulares en el estudio de médula ósea.

¶ Pacientes que habían recibido algún tipo de quimioterapia, medicamentos citotóxicos o habían sido sometido a radioterapia o radiación ionizante.

LMA: Leucemia mieloide aguda, LMC: Leucemia mieloide crónica, FAB: Clasificación (French-American-British), INC: Instituto Nacional de Cancerología.

Se tomaron en cuenta tres características clínicas relevantes al momento del diagnóstico: la presencia de neutropenia febril que se documentó en 16 pacientes (29,1%), las manifestaciones hemorrágicas se documentaron en 14 pacientes (25,5%) y el sarcoma mieloide estuvo presente en tres pacientes (5%). La Tabla 9 y la Figura 2 resumen las características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico.

Tabla 9. Características generales de la población al momento del diagnóstico. n: 55

	Mediana	RIQ	Min - Max
Edad (años)	43	32,5 a 53,5	18 - 73
Sexo n (%)	Hombres / Mujeres		
	34 (61,8%) / 21 (38,2%)		
Clasificación	n	(%)	
Clasificables con FAB:	46 de 55	(83,3%)	
M0: Mínimamente diferenciada.	10	(18,2%)	
M1: Sin maduración.	9	(16,4%)	
M2: Con maduración.	11	(20,0%)	
M4: Mielomonocítica aguda.	3	(4,5%)	
M5a: Monoblástica.	5	(9,0%)	
M5b: Monocítica.	4	(7,3%)	
M6: Eritroide aguda (eritroleucemia).	1	(1,8%)	
M7: Megacariocítica aguda.	3	(5,5%)	
Clasificables con alteraciones citogenéticas recurrentes n (%)	9 de 55	(16,3%)	
t(8;21)	8	(14,5%)	
Inv(16), t(16;16)	1	(1,8%)	
Condiciones clínicas al ingreso:	n	(%)	
Neutropenia febril	16	(29,1%)	
Sangrado de cualquier tipo	14	(25,5%)	
Sarcoma mieloide	3	(5,4%)	
Laboratorio al diagnóstico:	Mediana	RIQ	Min - Max
Blastos en M.O (%)	60%	40,3 a 78,0	15,3 - 96,5
Recuento de Leucocitos (Cels/ μ L)	12010	2735 a 29110	310 - 272000
Conteo absoluto de neutrófilos (Cels/ μ L)	1370	389 a 3805	0 - 93160
Recuento de plaquetas (Cels/ μ L)	41000	15150 a 81800	5000 - 245000
Hemoglobina (g/dl)		Media	DS
		8,4	2,1

Características de los pacientes al momento del diagnóstico. Se muestra las características poblacionales, clínicas y de laboratorio al momento de la presentación de la enfermedad. RQI: Rango intercuartílico, n: Número de pacientes, %: Porcentaje, t: translocación, Inv: Inversión, M.O. Médula ósea. DS: Desviación estándar, FAB: Clasificación (French-American-British).

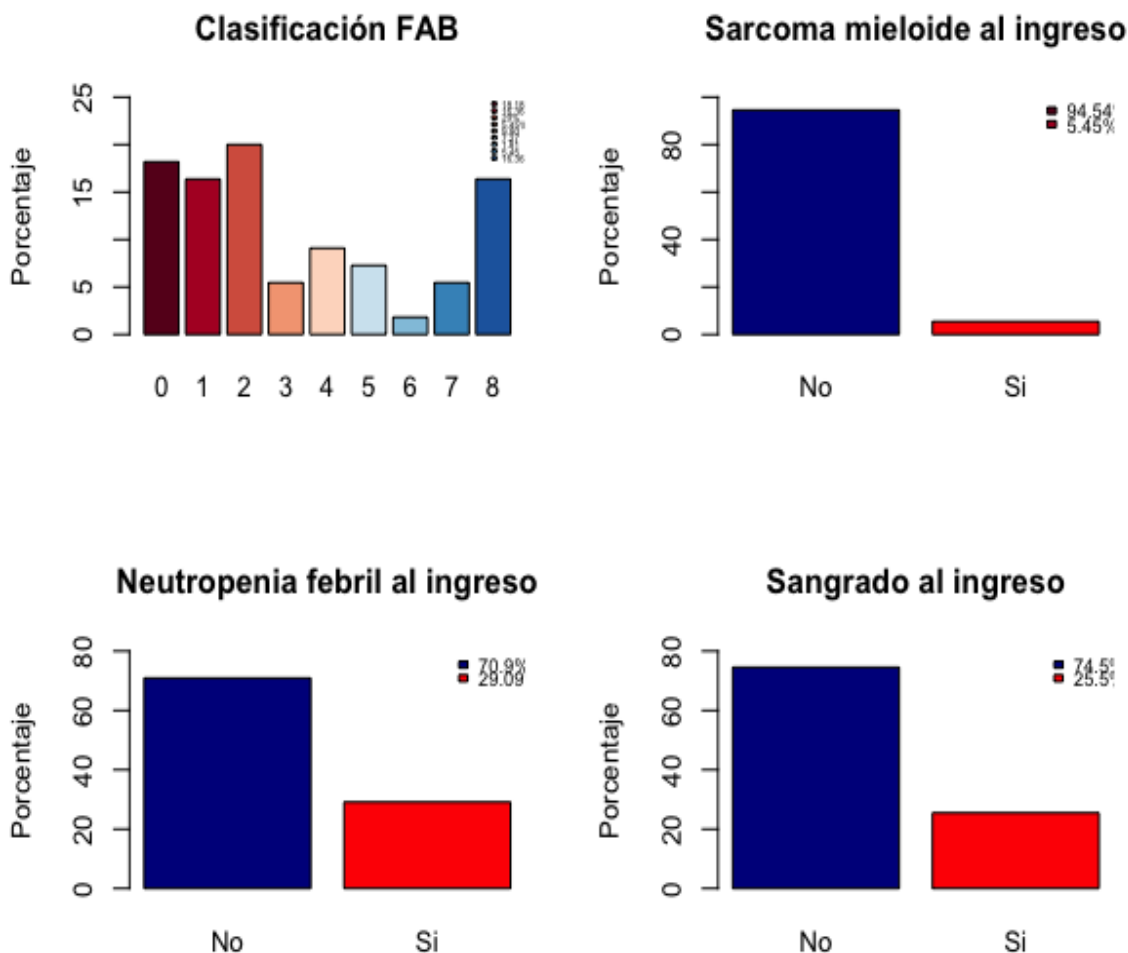


Figura 2. Características clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico:

Clasificación FAB y características clínicas al diagnóstico: Figura A. Clasificación FAB: 0: M0 (LMA Mínimamente diferenciada), 1: M1 (LMA Sin maduración), 2: M2 (LMA con maduración), 3: M4 (LMA Mielomonocítica), 4: M5a (LMA Monoblástica), 5: M5b (LMA monocítica), 6: M6 (LMA eritroide – eritroleucemia), 7: M7 (LMA megacariocítica), 8: Con alteración citogenética recurrente (No clasificada por FAB). Figura B. Porcentaje de Sarcoma mieloide al diagnóstico. Figura C. Porcentaje de neutropenia febril al diagnóstico. Figura D. Porcentaje de manifestaciones hemorrágicas al diagnóstico.

6.2 Características de la enfermedad

6.2.1 Características hematológicas a la presentación

En cuanto al recuento de leucocitos, la mediana fue de 12010 células/microlitro (RIQ= 2735 a 29110, min: 310 – max: 272000). Discriminado por sexo, la mediana de leucocitos en hombres fue de 17360 células/microlitro (RIQ= 2978 a 54780, min: 310 – max: 272000) y en mujeres fue 7490 células/microlitro (RIQ= 2270 a 19670, min: 1600 – max: 74400); t-student = 2.9324, df = 37.775, p= 0.005685, 95%, IC [12746.59 - 69616.86]. La mediana de porcentaje de blastos de la cohorte fue 60% (RIQ= 40.3 a 78.0, min: 15.3 – max: 96.5), sin encontrar diferencias significativas entre los sexos: (mediana de porcentaje de blastos en hombres: 59.1% versus mujeres: 57.7%; t-student = 0.20817, df = 46.315, p = 0.836, 95% IC [-11.52420 a 14.18329]. Respecto al conteo absoluto de neutrófilos (CAN), la mediana fue 1370 células/microlitro, (RIQ= 389 a 3805, min: 0 – max: 93160). La mediana del recuento de plaquetas fue 41000 células/microlitro, (RIQ= 15150 a 81800, min: 5000 – max: 245000) y finalmente para la hemoglobina que fue la única variable hematológica con distribución normal (Shapiro-Wilk: p = 0.2775), la media fue de 8,4 gramos/decilitro y su desviación estándar (DS) de 2,1, ver Tabla 9.

6.2.2 Clasificación y riesgo citogenético

Dado que al momento en que los pacientes fueron diagnosticados y tratados, la clasificación vigente era la de la OMS 2008, se escogió esa misma clasificación para verificar y estratificar el riesgo citogenético. Los pacientes se clasificaron en aquellos que tenían o no alteraciones citogenéticas recurrentes aceptadas para diagnóstico de LMA (2,6), y quienes no las tenían se sub-clasificaron morfológicamente con la clasificación FAB. El 79% de la cohorte tenía resultado de estudio citogenético por cariotipo convencional, de ellos nueve pacientes (16%) tenían alguna de las anomalías citogenéticas recurrentes, siendo la t(8;21) la más frecuente, representada en el 14% de la cohorte (8 pacientes) y un paciente tenía inversión del cromosoma 16 (2%), Figura 2 y Figura 3. La mitad de los pacientes (49%) tuvo un cariotipo normal. Solo siete pacientes

tenían estudio molecular además del cariotipo convencional y solo en uno de ellos fue positivo reportando FLT3 en tandem mutado modificando el riesgo de ese paciente con cariotipo normal de intermedio a desfavorable. Morfológicamente fueron clasificados 46 pacientes (83,7%), de los cuales la mayoría tenían morfología inmadura e indiferenciada: 11 pacientes (20%) con morfología M2 (con maduración), 10 pacientes (18%) fueron M0 (mínimamente diferenciada) y 9 pacientes (16%) eran M1 (sin maduración), Figura 3. Con esos resultados, los pacientes se clasificaron en tres grupos de riesgo citogenético así: favorable: 9 pacientes (16,36%), intermedio: 31 pacientes (56,36%), desfavorable: 3 pacientes (5,45%) y debido a que 12 pacientes (21% de la cohorte) no tenía dato de estudio citogenético para clasificarlo, se incluyeron en el análisis como un grupo de riesgo independiente, Figura 4.

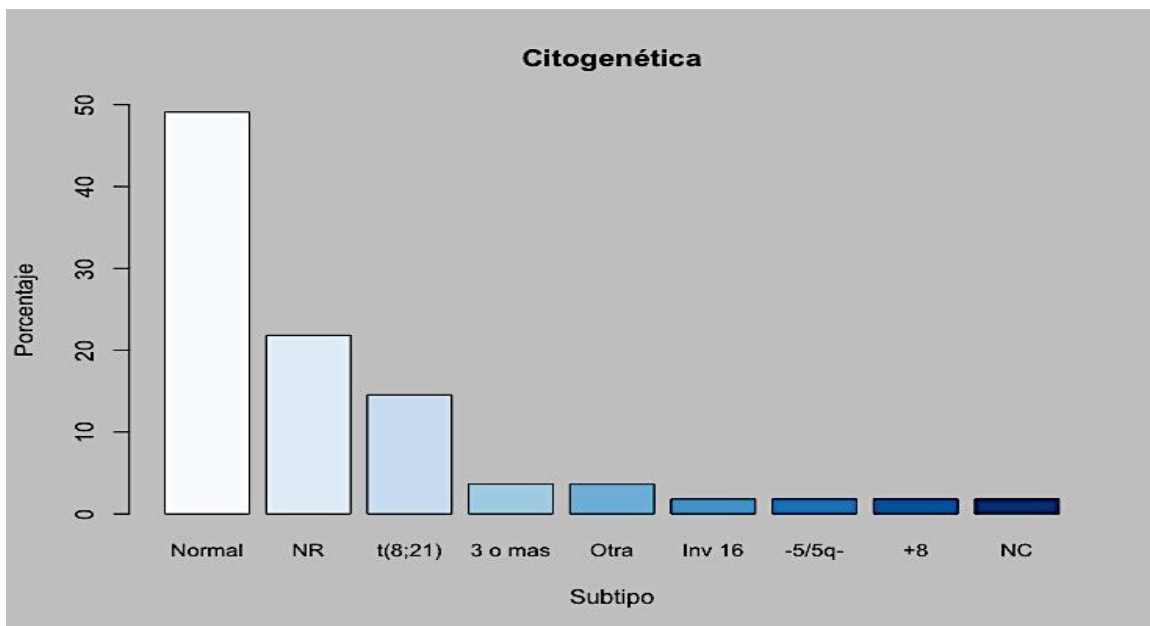


Figura 3. Distribución por alteraciones citogenéticas (n: 43 pacientes).

De 55 pacientes, 43 (79%) tenían estudio citogenético. El 49% (n: 27) tenía cariotipo normal, 14% (n:8) t (8;21), 3,65% (n:2) tenían cariotipo complejo (3 o más alteraciones), 2% (n:1) tenían: Inv (16) o t (16;16), -5, +8 o sin crecimiento, 3,65% (n:2) tenían otra alteración y el 21% no tenía resultado de estudio citogenético.

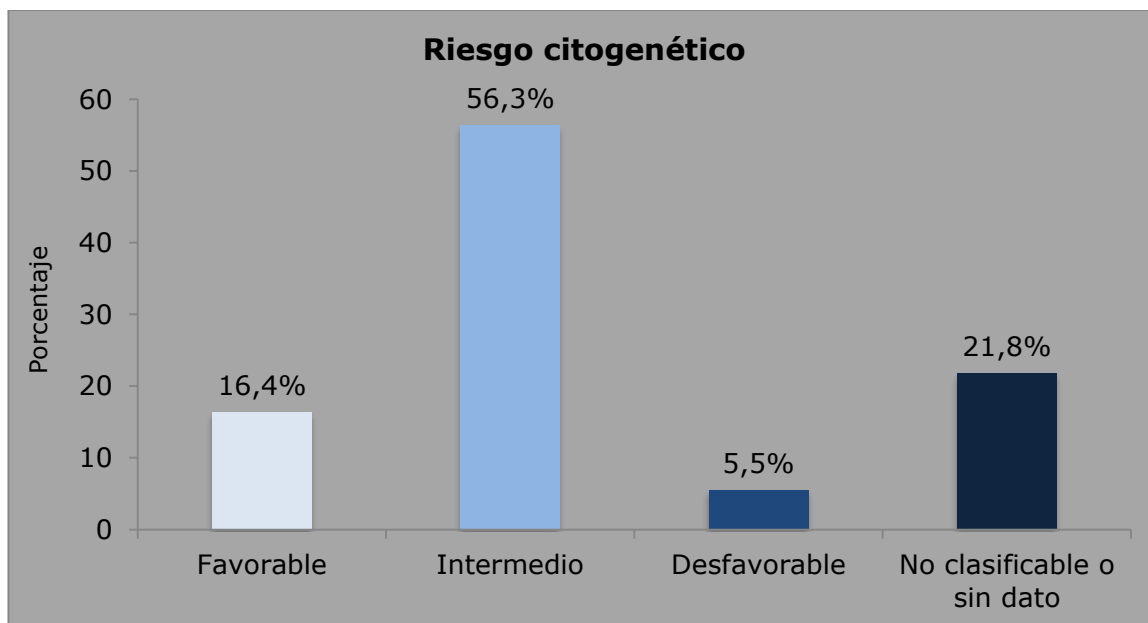


Figura 4. Distribución por riesgo citogenético (n: 55 pacientes).

Distribución por riesgo citogenéticas. El 79% (n:43) de los pacientes tenían estudio citogenético y el 21% (n:12) no. Quienes tenían dato, se clasificaron en tres categorías de riesgo: Riesgo favorable: 16,36% (n:9), Riesgo intermedio: 56,36% (n: 31) y Riesgo desfavorable 5,45% (n:3).

6.3 Quimioterapia de inducción

Los 55 pacientes de la cohorte recibieron quimioterapia de inducción con intención curativa bajo el protocolo 7 + 3 con Idarrubicina: Citarabina 100 mg/m² intravenoso en infusión de 24 horas cada día por 7 días, más Idarrubicina 12 mg/m² intravenoso en 3 horas los días 1, 2 y 3 del protocolo.

6.3.1 Respuesta al primer ciclo de quimioterapia de inducción (7+3 Ida)

Debido a que 4 pacientes no tenían datos para una adecuada valoración de la respuesta a la inducción, el análisis de la respuesta a la inducción se hizo sobre 51 pacientes. El porcentaje de respuesta (remisión morfológica) tras el primer ciclo 7 + 3 fue del 66,6% (34 de 51 pacientes). La evaluación de la respuesta por el médico tratante, se hizo entre los días 20 a 30 del protocolo (promedio día 26). Posteriormente, de los 34 pacientes que entraron en remisión morfológica, en 31 se tenían dato de si la duración de la respuesta

52 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

se mantuvo por 4 semanas, donde solo un paciente perdió la respuesta y en 30 pacientes se pudo verificar que mantuvieron la respuesta, siendo finalmente un 58,8% de la cohorte (30 de 51 pacientes) quienes cumplieron el criterio de remisión morfológica sostenida 4 semanas. Tabla 10.

Tabla 10. Resultados de la quimioterapia de inducción y re-inducción. (n: 51)

Respuesta a la inducción (7 + 3 Ida)	n	(%)
Remisión morfológica	34	(66,6%)
Remisión morfológica sostenida 4 semanas	30	(58,8%)
Recibieron re-inducción (HiDaC)	13/21	(61,9%)
Remisión morfológica en re-inducción	5/13	(45,2%)
Remisión morfológica global (2 intentos)	35	(68,6%)
Falla a la inducción	16	(31,4%)

La tabla muestra los resultados de respuesta a la estrategia de inducción de remisión, donde a los 2 intentos de inducción alcanzaron respuesta 35 de 51 pacientes para un 68,6%. HiDaC: dosis alta de citarabina.

6.3.2 Respuesta a la quimioterapia de re-inducción (segundo intento de inducción)

Veintiuno pacientes fallaron a la primera inducción con 7 + 3 (41,2%), de ellos solo 13 recibieron re-inducción, todos con dosis alta de citarabina (HiDaC). El no someter a re-inducción fue justificado por los médicos tratantes en su mayoría por la severidad de la toxicidad evidenciada con el 7 + 3. El 35,2% entró en remisión morfológica con la re-inducción (5 de 13), todos la sostuvieron 4 semanas, ver Tabla 10. Teniendo en cuenta que el protocolo acepta dos intentos (inducción y re-inducción) para establecer el criterio de remisión o falla, la respuesta (remisión morfológica) global de la cohorte fue del 68,6% (35 de 51 pacientes) y fallaron a la inducción 16 (31,4%). Tabla 10.

6.3.3 Recuperación hematológica y enfermedad mínima residual (EMR)

En la cohorte, al momento de la evaluación de la respuesta a la inducción por el médico tratante (promedio día 26 de inducción), solo el 42,9% de los pacientes que entraron en remisión morfológica, tenían recuperación hematológica completa, la mayoría no cumplían el criterio de más de 100.000 plaquetas/microlitro. A ese momento, la mediana del conteo absoluto de neutrófilos (CAN) fue de 2020 células/microlitro, (RIQ= 190 a 4435, min: 0 – max: 17700), la mediana de recuento de plaquetas fue de 45000 células/microlitro, (RIQ= 10000 a 517000, min 6000 max 711000) y la media de hemoglobina fue de 9,02 gramos/decilitro, DS: 1,5, ver Tabla 11. De otro lado, se evidenció que 31 de los 35 pacientes que entraron en remisión morfológica juntando inducción y re-inducción correspondiente al 88,6%, tenían enfermedad mínima residual (EMR), Tabla 11.

6.3.4 Toxicidad hematológica de la quimioterapia de inducción

De los 55 pacientes incluidos en el estudio, el 90% (50 pacientes) presentó neutropenia febril durante la inducción, que, distribuidos por categorías, el 34% eran sin foco aparente, el 23% con foco un clínico y el 34% con aislamiento microbiológico. El 68% de quienes entraron en neutropenia febril requirió uso de anti fúngico por la persistencia de la fiebre y la duración de la neutropenia, siguiendo el protocolo institucional. Durante la quimioterapia de inducción, la mediana de días con conteo absoluto de neutrófilos (CAN) menores a 500 (Células/ μ l) fue 19 días; de hemoglobina menor a 7,0 (gramos/decilitro) y dependencia de transfusiones fue de 14 días y de recuento de plaquetas menor a 100000 (Células/ μ l) fue de 28 días, con cuatro pacientes correspondiente al 7,3% que presentaron un sangrado mayor amenazante de la vida durante la inducción, Tabla 12.

54 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

Tabla 11. Recuperación hematológica y enfermedad mínima residual a la evaluación de respuesta a inducción y re-inducción. (n: 48)

Inducción	Mediana	RIQ	Min - Max
Conteo absoluto de neutrófilos (Cels/ μ l)	2020	190 a 4435	0 - 17700
Recuento de plaquetas (Cels/ μ l)	45000	10000 a 517000	6000 - 711000
Hemoglobina (g/dl)	Media: 9,02		DS: 1,49
Porcentaje de recuperación hematológica completa en quienes alcanzaron RC	42,9%		(15 / 34)
Re-inducción	Mediana	RIQ	Min - Max
Conteo absoluto de neutrófilos (Cels/ μ l)	695	300 a 2250	0 - 15100
Recuento de plaquetas (Cels/ μ l)	16000	14000 a 256000	4890 - 312000
Hemoglobina (g/dl)	Media: 9,3		DS: 1,5
Porcentaje de recuperación hematológica completa en quienes alcanzaron RC	60%		(3 / 5)
Enfermedad mínima residual global (EMR) (Post inducción y reinducción)	31 de 35 (88,6%)		

La tabla muestra las medidas de resumen de la recuperación hematológica al momento de la evaluación de la respuesta a la inducción 7+3. Sólo el 42,9% había alcanzado recuperación hematológica completa al momento de la revaloración a la inducción y el 60% a la re-inducción. En total, el 88,6% de quienes entraron en remisión morfológica tenían EMR (enfermedad mínima residual). RIQ: rango intercuartílico.

6.4 Quimioterapia de consolidación con protocolo HiDAC

En la cohorte, 30 de los 35 pacientes que alcanzaron remisión morfológica tras la inducción recibieron quimioterapia de consolidación, correspondiente al 85,7%, todos con protocolo HiDAC. De los cinco pacientes que no la recibieron, en uno fue justificado por el médico tratante por la toxicidad que tuvo en la inducción y los otros cuatro no regresaron a la consolidación y se perdieron en el seguimiento. En cuanto al número de ciclos recibidos, la mayoría alcanzaron ente 3 y 4 ciclos, ver Tabla 13.

Tabla 12. Toxicidad relacionada con quimioterapia de inducción (n: 55)

Duración de toxicidad hematológica (días):	Mediana	RIQ	Min – Max
CAN < 500 (Cels/mcl)	19	8 a 33	0 - 51
Hemoglobina < 7,0 (g/dl)	14	1 a 30	0 - 49
Recuento de plaquetas (Cels/mcl)	28	14 a 41	11 - 59
		n (%)	
Neutropenia febril (NF)	50	(90,9%)	
Categoría de NF			
Fiebre sin foco aparente (origen desconocido)	17	(34%)	
Fiebre con focos clínicos documentados sin aislamiento microbiológico	16	(23%)	
Fiebre con focos clínicos documentados y con aislamiento microbiológico	17	(34%)	
Requerimiento de uso de antifúngico	34 de 50	(68%)	
Sangrado mayor	4	(7,3%)	

La tabla muestra las medidas de resumen de la toxicidad hematológica a la inducción 7+3. Se muestra además el porcentaje de neutropenia febril durante la inducción y su distribución porcentual por categorías, así como la presencia de sangrado mayor durante la inducción.

Tabla 13. Quimioterapia de consolidación HiDAC (n:30)

Numero de ciclos de consolidación	n	(%)
1 Ciclo:	4	(13%)
2 Ciclos:	3	(10%)
3 Ciclos:	13	(43,3%)
4 Ciclos:	10	(33,3%)

La tabla muestra el número de ciclos de consolidación recibidos en la cohorte. 30 de los 35 pacientes que alcanzaron remisión morfológica continuaron en consolidación. HiDAC: Protocolo con dosis alta de citarabina.

6.5 Eventos y mortalidad

Se definió como evento un combinado de falla a la inducción, recaída o muerte por cualquier causa. De los 51 pacientes con dato para evaluar la respuesta a la inducción, fallaron 16 pacientes (31,4%), de los 35 pacientes que alcanzaron remisión morfológica, recayeron 14 (40%) y del total de los 55 pacientes de la cohorte, murieron 24 (43,6%). En total, teniendo en cuenta que la muerte se superpone a algunos pacientes que fallaron a la inducción o recayeron, el 54,5% de la cohorte presentó evento, correspondiente a 30 pacientes, Tabla 14. Como dato relevante, todos los pacientes que recayeron tenían EMR positiva en la evaluación de la respuesta. Las causas de muerte se clasificaron en cuatro grupos, siendo la causa más frecuente en la cohorte la progresión de la leucemia representando el 66% de las muertes, seguida de la muerte en aplasia durante la inducción o consolidación que causó el 25% de las muertes, ver Tabla 15.

Tabla 14. Eventos (n: 55)

	n	(%)
Falla a la inducción (2 ciclos)	16 / 51	(31,4%)
Recaída	14 / 35	(40,0%)
Mortalidad global	24 / 55	(43,6%)
Presentaron evento	30 / 55	(54,5%)
Combinado de Falla a inducción, recaída o muerte por cualquier causa		

La tabla muestra el número y porcentaje correspondiente de los pacientes que presentaron el evento combinado y los desenlaces individuales en la cohorte.

Tabla 15. Mortalidad y causas de muerte (n: 55)

Mortalidad global	24	(43,6%)
Causa de muerte		
Por leucemia en progresión	16	(66,6%)
En aplasia antes de recuperación	6	(25%)
Por toxicidad (en remisión completa)	1	(4,2%)
Causa indeterminada	1	(4,2%)

La tabla muestra el número y porcentaje correspondiente de los pacientes que murieron y la distribución por causas de muerte en la cohorte.

6.6 Análisis de supervivencia

El objetivo del estudio fue estimar la supervivencia libre de evento (SLE) discriminada por el riesgo citogenético en la cohorte. Un total de 51 pacientes tenían datos para evaluar la respuesta a la inducción y sobre ellos se hizo en análisis de supervivencia libre de eventos. Los pacientes se incluyeron hasta diciembre de 2014 y los datos se tomaron en enero de 2016 para tener un mínimo de un año de seguimiento. Del total de la cohorte, solo 43 pacientes tenían estudio de riesgo citogenético por cariotipo convencional que permitieron clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo: favorable, intermedio y desfavorable. El grupo de pacientes sin dato, por representar el 21% de la cohorte, se analizó por separado, Figura 4.

Analizada por método de Kaplan Meier y censurando por las pérdidas en el seguimiento, para toda la cohorte, la mediana de supervivencia libre de eventos (SLE) definida como el tiempo desde el inicio de la quimioterapia de inducción hasta el momento del evento fue de 319 días (10,6 meses), (rango en días: min: 228 – max: 791). Para los pacientes que tenían estudio citogenético, la mediana de SLE fue de 403 días (13,4 meses), (rango en días: min: 220 – max: 945) y en esos pacientes, al discriminar por el riesgo citogenético, la mediana de SLE para el riesgo favorable fue de 497 días (16,5 meses), (rango en días: min: 425 – max: no alcanzada), para riesgo intermedio fue de 403 días (13,4 meses), (rango en días: min: 228 – max: 1147) y para el riesgo desfavorable fue de 56 días (1,8 meses), (rango en días: min: 50 – max: No alcanzado), siendo las diferencias estadísticamente significativas, log-Rank: $p=0,00542$. El mantenimiento de la proporcionalidad del riesgo para cada grupo fue verificado por el método de residuales

58 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

de Schoenfeld: $\rho = -0.162$, $X^2 = 0.963$, $p = 0.326$. Para los pacientes que no tenían estudio citogenético, que son una mezcla de los tres grupos de riesgo, la SLE fue de 311 días (10,3 meses), (rango en días: min: 43 – max: no alcanzada), Tabla 16.

Tabla 16. Supervivencia libre de eventos (SLE) en días discriminada por riesgo citogenético.

Riesgo	n	Eventos	Mediana	IC 95%
Favorable	8	2	497	(425 – no alcanzado)
Intermedio	29	20	403	(428 – 1147)
Desfavorable	3	3	56	(50 – no alcanzado)
95% IC; P= 0,00542				
Sin estudio citogenético	11	5	311	(43 – no alcanzado)

La tabla muestra la supervivencia libre de eventos (SLE) en días discriminada por riesgo citogenético; la diferencia de medianas de SLE entre los tres grupos de riesgo citogenético fue estadísticamente significativa P= 0,00542.

Igualmente por el método de Kaplan Meier y censurando las pérdidas al seguimiento, la mediana de supervivencia global de la cohorte, definida como tiempo desde el inicio de la quimioterapia de inducción hasta la muerte, fue de 635 días (21,1 meses), (rango en días: min: 312 días - max: no alcanzado), Figura 5. Hubo una diferencia significativa en la supervivencia de acuerdo a si alcanzaron o no remisión con el primer ciclo de inducción: mediana 848 días (28,2 meses) (rango en días: min:635 - max: no alcanzado) Vs 137 días (4,5 meses) (rango en días: min: 43 – max: no alcanzado); log-Rank $p = 0,000142$. Figura 6.

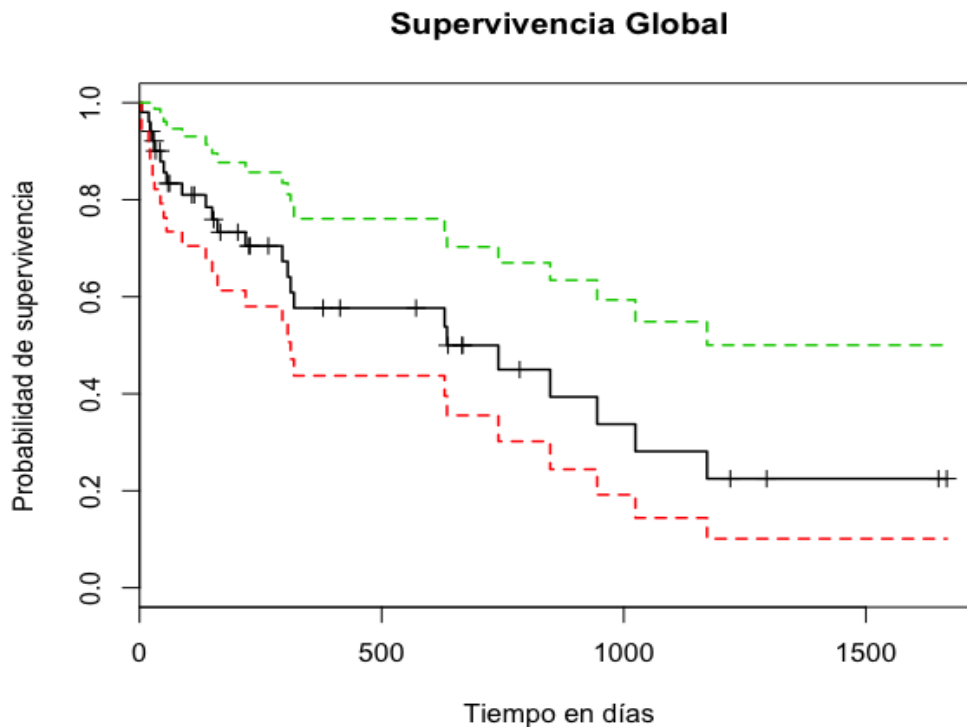


Figura 5. Supervivencia global (GS).

Curva de Kaplan Meier que muestra la supervivencia global en días (línea negra) y los intervalos de confianza (superior: línea verde, inferior línea roja): 635 días, (rango en días: min: 312 días - max: no alcanzado).

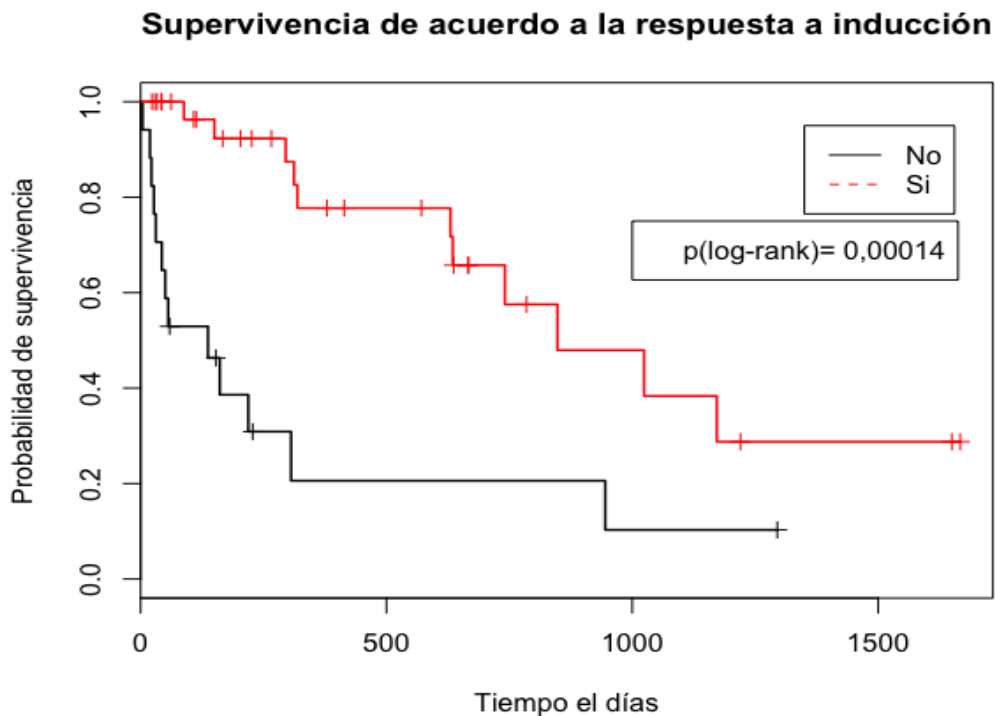


Figura 6. Supervivencia global (GS) discriminada por lograr o no remisión tras la inducción.

Curva de Kaplan Meier que muestra la supervivencia global en días de acuerdo a si alcanzaron o no remisión tras la quimioterapia de inducción. Línea roja intermitente: Si remisión; línea negra continua: No remisión. Las medianas de supervivencia fueron 848 días Vs 137 días; $P= 0,000142$.

También se hizo una estratificación de la SLE de acuerdo al número de ciclos de consolidación HiDAC recibidos, por el método de Kaplan Meier, Tabla 17. Por el limitado número de pacientes con menos de tres ciclos y por la relevancia clínica, la comparación de la SLE se hizo entre quienes recibieron tres versus cuatro ciclos de consolidación HiDAC, mostrando unas medianas de 425 días (14,1 meses) (rango en días: min: 319 – max: no alcanzado) Vs 1147 días (38,2 meses) (rango en días: min: 569 – max: no alcanzado); log-Rank $p=0.324$. Figura 7 y Tabla 17.

Finalmente, ocho pacientes correspondientes al 14,5% de la cohorte tenían más de 60 y recibieron esa intensidad de quimioterapia. Por el método de Kaplan Meier, la mediana de SLE discriminada por edad entre pacientes menores y mayores de 60 años fue respectivamente: 635 días (21,1 meses) (rango en días: min: 312 – max: no alcanzado) Vs 88 días (2,9 meses) (rango: min: 27 – max: No alcanzado), Log-Rank: $p=0,685$ una diferencia evidente, aunque no fue estadísticamente significativa probablemente por el tamaño de la muestra.

Tabla 17. Supervivencia libre de eventos (SLE) discriminada por número de ciclos de consolidación HiDAC (días).

Nº de ciclos HiDAC	n	Eventos	Mediana	IC 95%
Uno	4	2	791	(79 – no alcanzado)
Dos	2	1	644	(no alcanzado)
Tres	11	5	425	(319 – no alcanzado)
Cuatro	8	3	1147	(569 – no alcanzado)

La tabla muestra las medianas de supervivencia libre de eventos (SLE) en días discriminada por el número de ciclos de consolidación recibidos. Hay una tendencia a la diferencia de medianas de SLE entre los quienes recibieron tres Vs cuatro ciclos de consolidación, pero en el presente estudio por el tamaño de muestra, no fue estadísticamente significativa $P=0,324$. HiDAC: protocolo con dosis altas de citarabina.

Supervivencia Global según número de ciclos de consolidación HiDaC

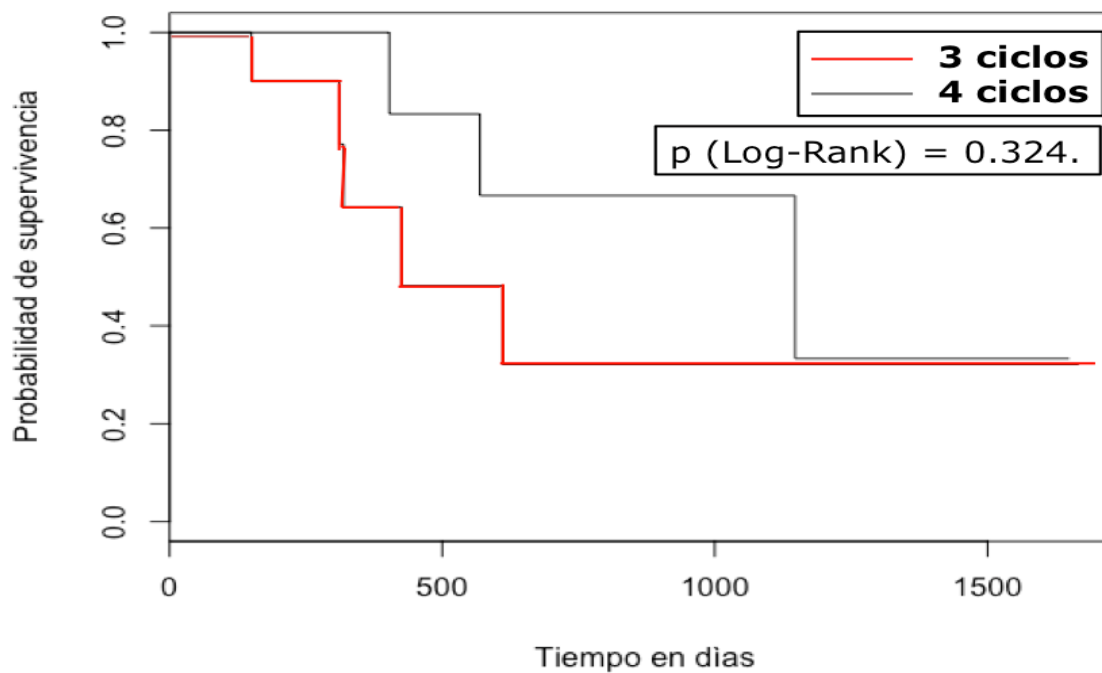


Figura 7. Supervivencia libre de eventos (SLE) estratificada por el número de ciclos de consolidación.

Curva de Kaplan Meier que muestra la supervivencia libre de eventos en días de acuerdo al número de ciclos de consolidación HiDaC recibidos. Línea roja: tres ciclos; línea negra: cuatro ciclos. Las medianas de supervivencia fueron: tres Vs cuatro ciclos: 425 días Vs 1147 días; P= 0,324.

7. Discusión

Ésta es la primera cohorte a nivel nacional de la cual conocemos que se incluye únicamente pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) primaria no promielocítica tratados con quimioterapia con intención curativa usando el protocolo de inducción 7 + 3 y consolidación con dosis altas de citarabina. Se incluyeron 55 pacientes, la mayoría eran hombres (61,8%) en concordancia a lo reportado en otras series (6). La mediana de edad fue de 43 años, similar a las vistas en los estudios que usaron el protocolo 7 + 3 e HiDAC (70), pues si bien ésta es una enfermedad donde el 60% de los pacientes tiene más de 55 años, para el estudio se ha seleccionado un grupo de pacientes candidatos a quimioterapia de alta intensidad con fines curativos.

Para la clasificación por riesgo citogenético de la cohorte, el 79% (43 pacientes) tenía resultado de estudio citogenético y los pacientes se clasificaron en tres grupos de riesgo: favorable, intermedio, desfavorable y dado que el 21% de la cohorte no tenía estudio, se decidió analizarlos como un grupo de riesgo independiente. La falta de estudio citogenético prevaleció en los pacientes que habían sido atendidos entre 2009 a 2011 y se debió principalmente a la falta del recurso. No se subdividió la categoría de riesgo intermedio en I y II, pues se consideró que esa diferenciación no tiene un efecto importante en cuanto a diferencias pronósticas ni tampoco genera un cambio de la conducta al momento del abordaje y el plan terapéutico de los pacientes.

Un poco más de la mitad de la cohorte (54,5%) presentó eventos (como fueron definidos para el estudio) a un seguimiento de mínimo 12 meses y máximo de 56 meses y la mediana de supervivencia libre de eventos (SLE) para quienes tenían estudio citogenético fue de 403 días (13,4 meses) encontrándose una diferencia estadísticamente significativa a la estratificación por grupos de riesgo citogenético: medianas de SLE en días de 497 vs 403 vs 56 días (SLE en meses: 16,5 vs 13,4 vs 1,8), para los grupos de riesgo favorable, intermedio y desfavorable respectivamente, (log-Rank: $p= 0,00542$), Tabla 16. Esos resultados confirman el efecto discriminatorio que

ejerce la citogenética en la supervivencia libre de eventos de los pacientes con LMA primaria y son proporcionalmente similares a los reportados por otras series (3). Además, al comparar el tiempo en que se comenzaron a presentarse los eventos y estratificando por el riesgo citogenético, se evidenció que los eventos comienzan a presentarse a los días 425, 228 y 50 para los grupos de riesgo favorable, intermedio y desfavorable respectivamente, llamando poderosamente la atención el hecho de que la mayoría de los pacientes con riesgo citogenético desfavorable fallan a la inducción y re-inducción, un dato pronóstico relevante a tener en cuenta al momento de tratar pacientes con éste grupo de riesgo, Tabla 16. El incluir la falla a la inducción como parte de los eventos, pudo hacer caer tempranamente esa supervivencia libre de eventos, pero era un dato clínicamente relevante y nos permitió establecer asociaciones relacionadas con la respuesta a la inducción.

Se exploraron otras asociaciones: 1) La supervivencia global (SG) de la cohorte fue de 635 días (21,1 meses), que es un poco mayor a la reportada en otras series nacionales (68,69) y se considera buena teniendo en cuenta que no se incluyó el seguimiento pos-trasplante, Figura 5. 2) En la evaluación de la respuesta a la inducción, se encontró que el 68,6% de la cohorte entró en remisión con la inducción o reinducción y fallaron el 31,4%, resultados que está dentro del rango esperado según lo reportado por otras series, en el que la respuesta esperada está entre el 60 al 80% (6,44,45,46,47). 3) Al evaluar el efecto en la supervivencia global (SG) que tiene el alcanzar o no remisión morfológica teniendo en cuenta solo el primer ciclo de inducción 7 + 3, se encontró que la SG fue casi 6 veces mayor en quienes si respondieron: mediana de SG en días 848 vs 137 (meses: 28,2 vs 4,5); log-Rank $p= 0.000142$, Figura 6. Es probable que esos resultados se deban a la naturaleza particular de la enfermedad y ello pudiera justificar la valoración de la respuesta al día 14 de la inducción, que permitiría identificar tempranamente esos casos que están fallando al 7 + 3, para quienes sería necesario usar una estrategia de intensificación. 4) En la evaluación de la recaída, se encontró que de los 35 pacientes que alcanzaron remisión morfológica, recayó el 40%, un porcentaje esperado teniendo en cuenta que el 62% de los pacientes tenían riesgo citogenético adverso (intermedio o desfavorable), aunado a que el 88% tenían EMR, condición en la

que se espera un porcentaje de recaída entre el 85 al 95% sin trasplante (3,42). 5) Al evaluar la asociación entre el número de ciclos de consolidación HiDAC recibidos y la SLE estratificando entre aquellos que recibieron tres versus cuatro ciclos, aunque no se logró establecer una diferencia con significancia estadística, se evidenció una tendencia a favor al recibir 4 ciclos: medianas de SLE: 425 días vs 1147 días (meses: 14,1 vs 38,2), log-Rank $p=0.324$. Ésa tendencia puede obedecer a la alta proporción de pacientes de riesgo intermedio y a la prevalencia de EMR de la cohorte, pues se han reportado diferencias en términos de supervivencias según el número de ciclos de consolidación HiDAC en relación al riesgo citogenético y la presencia o no de enfermedad mínima residual (EMR) (5), diferencias que por el tamaño de la cohorte y el número de pacientes en cada grupo de riesgo citogenético no fueron significativas. 6) En la evaluación del efecto de la edad en la supervivencia libre de eventos (SLE), se estratificó por grupos entre mayores o menores de 60 años y hubo una diferencia evidente en las medianas de SLE: 635 días vs 88 días (meses: 21,1 vs 2,9) respectivamente, resultado que aunque no fue estadísticamente significativa (Log-Rank: $p=0,685$) probablemente debido al tamaño de la muestra, nos plantean la necesidad de evaluar si a nivel local están dadas las condiciones para soportar esos pacientes mayores de 60 años y si vale la pena exponerlos a terapias de alta intensidad o si debería preferirse el uso de hipometilantes. 7) Al evaluar la enfermedad mínima residual, se encontró que la mayoría de los pacientes (88,6%) que entraron en remisión morfológica sumando inducción y re-inducción tenían EMR y eso se asoció a que todos los pacientes que recayeron habían sido positivos para EMR, resultados esperables pues como se anotó previamente, se ha establecido que la probabilidad de recaída en pacientes con EMR va del 85 a 95% sin trasplante (3,42). No se pudo establecer una asociación estadísticamente significativa entre el riesgo citogenético y la presencia o no de EMR (Log-Rank: $p=0,676$) debido a que la mayoría eran positivos para EMR. Sin embargo, ese porcentaje tan alto de pacientes con EMR en la cohorte es muy relevante, puesto que su presencia es un factor de pronóstico adverso post-tratamiento independiente del riesgo citogenético y es indicación de necesidad de consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). 8) Finalmente, en la evaluación de la toxicidad del protocolo de inducción 7 + 3 en la cohorte, se evidenció que un tercio de los pacientes que no entraron en remisión, presentaron una toxicidad tan severa que limitó el que pudieran recibir re-inducción. Además, durante la inducción el 90% hizo neutropenia febril, el 7,3% presentó un sangrado mayor amenazante de la vida y la mortalidad relacionada con la

66 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

terapia (MRT) incluyendo inducción 7 + 3 y consolidación HiDAC fue del 30% (en aplasia o por toxicidad post remisión), cifras muy altas en comparación con otras series que reportan una MRT entre el 3 al 18% (65,66). Esos resultados nos obligan a revisar las estrategias de soporte utilizadas durante ésta terapia, solo su optimización permitirá mejorar esos desenlaces.

8. Limitaciones

El ser tan selectivos en los criterios de inclusión afectó el tamaño de cohorte, consideración que debe tenerse en cuenta para la validez externa de los datos. Debido al diseño retrospectivo se generaron sesgos de selección con una inequitativa distribución del número de pacientes en cada grupo de riesgo citogenético y sesgos de seguimiento además de la falta de datos principalmente de estudio citogenético, lo cual limitó el número de pacientes para las comparaciones de asociación planteadas y pudo afectar la significancia estadística de las mismas al discriminar los resultados por el riesgo citogenético. Aun con esas limitaciones, fue posible cumplir con el objetivo primario de discriminar la supervivencia libre de eventos por el riesgo citogenético obteniendo resultados estadísticamente significativos con verificación del mantenimiento de la proporcionalidad del riesgo para cada grupo. Con el diseño de éste estudio y el número de pacientes de la cohorte, solo podemos acercarnos a la descripción de las asociaciones encontradas, que pueden ser tenidas en cuenta para futuros trabajos con diseños que permitan esclarecer dichas asociaciones. Finalmente, la falta de datos del trasplante claramente afecta la interpretación de las supervivencias en la cohorte, por lo que los resultados del estudio deben interpretarse como asociaciones en términos supervivencia derivados del tratamiento únicamente hasta la quimioterapia estándar en una cohorte de leucemia mieloide aguda primaria.

9. Conclusiones

El riesgo citogenético afectó significativamente la supervivencia libre de eventos definida como un combinado entre falla a inducción, recaída o muerte por cualquier causa, en una cohorte colombiana de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria tratados con quimioterapia estándar con intención curativa usando el protocolo de inducción 7 + 3 con idarrubicina y consolidación con protocolo de dosis altas de citarabina. Se requieren estudios prospectivos optimizando la clasificación de riesgo citogenético incluyendo estudios moleculares y/o de secuenciación, así como la inclusión de los resultados post-trasplante, que permitan fortalecer las asociaciones estimadas en éste estudio.

10. Anexos

10.1 Instrumento de recolección de información:

“Caracterización de los pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia”.

Paciente N°:													
Fecha de diligenciamiento:				día			mes			año			

Módulo 1. Datos de identificación:													
1. Iniciales de su nombre:													
2. Número de identificación interno (RA):													
3. Edad: (años cumplidos)							4. Sexo:			Mujer:		Hombre:	

Módulo 2. Criterios de exclusión													
* Responda si el paciente presenta o no las siguientes características de exclusión:													
1. El paciente fue tratado en un centro diferente al Instituto Nacional de Cancerología o no recibió quimioterapia en INC?										Si:		No:	
2. Tiene diagnóstico previo de síndrome mielodisplásico, síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo o se describe alguna anomalía citogenética relacionada con mielodisplasia?										Si:		No:	
3. Tiene más del 50% de células displásicas en al menos dos líneas celulares en el estudio de médula ósea?										Si:		No:	
4. Tiene antecedente de leucemia mieloide crónica? (está en crisis blástica?)										Si:		No:	
5. Ha recibido algún tipo de quimioterapia o medicamentos citotóxicos o fue sometido a radioterapia o radiación ionizante en los últimos 5 años?										Si:		No:	
6. Ha recibido algún tipo de quimioterapia o medicamentos citotóxicos o fue sometido a radioterapia o radiación ionizante 10 años atrás pero no en los últimos 5 años al diagnóstico?										Si:		No:	
7. Tiene síndrome de Down (trisomía 21)?										Si:		No:	
8. Tiene Leucemia promielocítica aguda?										Si:		No:	

9. Se consideró paliativo y no recibió quimioterapia de inducción?	Si:		No:	
10. No alcanzó a recibir quimioterapia de inducción?	Si:		No:	
11. Tenía un diagnóstico diferente a LMA?	Si:		No:	
5. El paciente se excluye? (se excluye si al menos una respuesta es si)	Si:		No:	

**** Continuar llenando formulario sólo para quienes no sean excluidos ****

Módulo 3: Datos de la patología:

6. Fecha de diagnóstico:	día			mes			año			
7. A cuál de los siguientes tipos morfológicos pertenece la LMA según el resultado de estudio de médula ósea y/o consignado en historia clínica? (Marque con una X). (Clasificación morfológica FAB)										
0. M0: LMA mínimamente diferenciada.										
1. M1: LMA sin maduración.										
2. M2: LMA con maduración.										
3. M4: Leucemia mielomonocítica aguda.										
4. M5a: Leucemia monoblástica.										
5. M5b: Leucemia monocítica.										
6. M6: Leucemia eritroide aguda (eritroleucemia).										
7. M7: Leucemia megacariocítica aguda.										

Módulo 4. Datos clínicos al diagnóstico:

8. Presentó neutropenia febril al ingreso?	Si:		No:	
9. Presentó manifestaciones de sangrado al ingreso? petequias, epistaxis, gingivorragia, etc.	Si:		No:	
10. Presentó sarcoma mieloide (granulocítico) al ingreso?	Si:		No:	

Módulo 5. Datos de citogenética:

11. Tiene alguna de las siguientes anomalías genéticas?: (marque con una X sólo la anomalía presente)										
1. t(8;21)		2. Inv(16), t(16;16)		3. t(9;11)		4. Inv(3), t(3;3)		5. t(9;22)		
6. t(15;17)		7. 11q23 diferente de t(9;11)		8. -5 o 5q-		9. -7 o 7q-		10. +8		
11. t(6;9)		12. Cariotipo normal		13. Cariotipo complejo: >2 (3 o más) anomalías cromosómicas						

25. Blastos en mielograma a la evaluación de respuesta a la inducción: (%)															
Módulo 9. Datos de la quimioterapia de reinducción o rescate															
*** Conteste únicamente si el paciente no alcanzó respuesta completa a la inducción (respuesta 19 o 20: No)*** "De lo contrario salte al módulo 10 pregunta número 35".															
26. Si el paciente no alcanzó remisión completa con la inducción, se realizó quimioterapia de reinducción?										Si:		No:			
27. Cuál fue el protocolo de quimioterapia reinducción recibido?															
1. Protocolo 4 + 2 con Daunorrubicina						2. Protocolo 4 + 2 con Idarrubicina									
3. Protocolo dosis altas citarabina (HIDAC)						4. Otro. Cual?:									
28. Alcanzó respuesta completa a la reinducción?										Si:		No:		No evaluable:	
29. Si la respuesta es sí, esa respuesta completa duró más de 4 semanas?										Si:		No:		No evaluable:	
30. Fecha de estudio de confirmación de la respuesta a la reinducción:				día			mes			año					
31. Recuento absoluto de neutrófilos en hemograma a la evaluación de respuesta a la reinducción: (Cels/ μ l)															
32. Hemoglobina en hemograma a la evaluación de respuesta a la reinducción: (gr/dl)															
33. Recuento de plaquetas en hemograma a la evaluación de respuesta a la reinducción (Cels/ μ l)															
34. Blastos en mielograma a la evaluación de respuesta a la reinducción: (%)															
Toxicidad relacionada con el tratamiento de inducción															
Módulo 10. Datos de la toxicidad hematológica a la terapia de inducción															
35. Presentó neutropenia febril durante la quimioterapia de inducción?										Si:		No:			
36. A cuál de las siguientes categorías de neutropenia febril correspondió?															
0. Fiebre sin foco aparente (origen desconocido)															
1. Fiebre con foco clínicos documentado sin aislamiento microbiológico															
2. Fiebre con foco clínicos documentado y con aislamiento microbiológico															
37. Requirió antifúngico?										Si:		No:			
38. Fecha de primer día con recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 Cels/ μ l en hemograma?				día			mes			año					

39. Alcanzó recuento absoluto de neutrófilos mayor a 1500 Cels/ μ l después de la neutropenia?							Si:		No:	
40. Si recuperó neutrófilos, cual fue la fecha de primer día con recuento absoluto de neutrófilos mayor a 1.500 Cels/ μ l en hemograma después de la neutropenia?	día			mes		año				
41. Fecha de primer día con hemoglobina menor a 7,0 gr/dl en hemograma?	día			mes		año				
42. Alcanzó hemoglobina mayor a 7,0 gr/dl después de la aplasia medular, sin necesidad de transfusión?							Si:		No:	
43. Si recupero hemoglobina, cual fue la fecha de primer día con hemoglobina mayor a 7,0 gr/dl en hemograma sin necesidad de transfusión?	día			mes		año				
44. Fecha de primer día con recuento de plaquetas menor a 50.000 Cels/ μ l en hemograma?	día			mes		año				
45. Alcanzó recuento de plaquetas mayor a 100.000 Cels/ μ l después de la trombocitopenia?							Si:		No:	
46. Si recuperó plaquetas, cual fue la fecha de primer día con recuento de plaquetas mayor a 100.000 Cels/ μ l en hemograma después de la trombocitopenia?	día			mes		año				
47. Presentó sangrado mayor o amenazante de la vida?							Si:		No:	

Terapia post inducción

*** Conteste únicamente si el paciente alcanzó respuesta completa a la inducción (respuesta 19 o 20: Sí)*** "De lo contrario salte al módulo 13 pregunta número 54".

Módulo 11. Datos de la quimioterapia de consolidación

48. Si el paciente alcanzó remisión completa con la inducción, se realizó quimioterapia de consolidación?							Si:		No:	
49. Cuál fue el protocolo de quimioterapia consolidación recibido?										
1. Dosis altas de citarabina (HIDAC)				2. Dosis intermedia de citarabina + Idarrubicina						
3. Dosis intermedia de citarabina + Daunorrubicina				4. Dosis intermedia de citarabina + Mitoxantrona						
5. Orto?				Cual?:						
50. Cuantos ciclos de consolidación recibió?										

Módulo 12. Datos de la recaída

51. Presentó recaída?							Si:		No:	
52. Si recayó, escriba la fecha de confirmación de la recaída.	día			mes		año				

74 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

53. Si no recayó, escriba la fecha del último contacto en el que estuvo en respuesta?	día			mes			año				
Módulo 13. Datos de la Muerte.											
54. Murió?								Si:		No:	
55. Fecha de muerte:	día			mes			año				
56. Probable causa de muerte? (marque con una X)											
1. Murió en aplasia durante inducción antes de recuperación hematológica?											
2. Murió en remisión completa por toxicidad durante la inducción?											
3. Murió en remisión completa por toxicidad durante la reinducción?											
4. Murió en remisión completa por toxicidad durante la consolidación?											
5. Murió por leucemia en progresión?											
6. Murió de causa indeterminada?											
57. Si no murió, cual fue la fecha del último contacto vivo?	día			mes			año				
58. Presentó evento?								Si:		No:	

11. Bibliografía

1. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 379–390.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC Press, Lyon 2008.
3. Estey E. Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2016 Aug;91(8):824-46.
4. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005; 104:788.
5. Schlenk RF. Is there justification for 4 cycles of consolidation therapy in AML? *Best Pract Res Clin Haematol* 2016;29(4):341-344.
6. Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology* 13nd. Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
7. Virchow RLK. Wiesses Blut. *N Notiz Geb Natur u Heilk* 1845; 36:151–156.
8. Virchow R. Wiesses Blut und Milztumoren. II. *Med Z* 1847;16:9–15.
9. Naegli O. Ueber rotes knoxhenmark and myeloblasten. *Dtsch Med Wochenschr* 1900; 26:287.
10. Reschad H, Schilling-Torgau V. Ueber eine neue leukamie durch echte uebergangsformen (splenozyten-leukamie) and ihre bedeutung fur die selbstandigkeit dieser zellen. *Munch Med Wochenschr* 1913.
11. DiGuglielmo G. Ricerche di hematologia: I. Una casa di eritroleucemia. *Folia Med* 1917;13.
12. Von Boros J, Karenyi A. Uber einem fall von akuter megakaryoblastenleukamie, zugleich einige bemerkungen zum problem der akuten leukamie. *Z Klin Med* 1931;118.

13. Hilstad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1947;159.
14. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33(4): 451–458.
15. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO). *Br J Haematol* 1991; 78(3): 325–329.
16. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100(7):2292–2302.
17. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937–951.
18. Head DR. Proposed changes in the definitions of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: are they helpful? *Curr Opin Oncol* 2002; 14(1): 19–23.
19. Brunning RD, Vardiman J, Matutes E. Acute Myeloid Leukemia. In: Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J, editors. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press, 2001:75–107.
20. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20):2391-405.
21. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, 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; 116(3): 354–365.
22. Pfirrmann M, Ehninger G, Thiede C, et al. Prediction of post-remission survival in acute myeloid leukaemia: a post-hoc analysis of the AML96 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(2): 207–214.
23. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998;92(7):2322–2333.

24. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Blood* 2000; 96(13): 4075–4083.
25. Cancer, Leukemia Group B, Farag SS, et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood* 2006; 108(1): 63–73.
26. Buchner T, Berdel WE, Haferlach C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 61–69.
27. Ley TJ, Mardis ER, Ding L, et al. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 2008;456(7218):66–72.
28. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1058–1066.
29. Li Z, Lu J, Sun M, et al. Distinct microRNA expression profiles in acute myeloid leukemia with common translocations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(40):15535–15540.
30. Garzon R, Volinia S, Liu CG, et al. MicroRNA signatures associated with cytogenetics and prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2008; 111(6): 3183–3189.
31. Wieser R, Scheideler M, Hackl H, et al. microRNAs in acute myeloid leukemia: expression patterns, correlations with genetic and clinical parameters, and prognostic significance. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(3):193–203.
32. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15 (9):986-96.
33. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, 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; 100:4325.
34. Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:42.
 35. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.
 36. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115:453.
 37. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107(9): 3481–3485
 38. Lowenberg B. Managing therapy in older adult patients with acute myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2001;38(3 Suppl 6):10–16.
 39. Fialkow PJ, Singer JW, Raskind WH, et al. Clonal development, stem-cell differentiation, and clinical remissions in acute nonlymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1987; 317(8): 468–473.
 40. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(24): 4642–4649.
 41. Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3244–3254.
 42. Chen X, Xie H, Wood B, et al. Relation of clinical response and minimal residual disease and their prognostic impact on outcome in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015; 33:1258– 1264.
 43. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009;113: 4179–4187.
 44. Preisler H, Rza A, Early A. Intensive remission induction and consolidation therapy in the treatment of acute non-lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1987; 5:722.

45. Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol* 2010; 28:808–814.
46. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361:1249–1259.
47. Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 2005; 23:482–493.
48. Dillman RO, Davis RB, Green MR, et al. A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1991; 78(10): 2520–2526.
49. Wiernik PH, Banks PL, Case DC Jr, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79(2): 313–319.
50. Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group study. *J Clin Oncol* 1992;10(7):1103–1111.
51. Berman E, Heller G, Santorsa J, et al. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991; 77(8): 1666–1674.
52. A systematic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukaemia. AML Collaborative Group. *Br J Haematol* 1998;103(1):100–109.
53. Phillips GL, Reece DE, Shepherd JD, et al. High-dose cytarabine and daunorubicin induction and postremission chemotherapy for the treatment of acute myelogenous leukemia in adults. *Blood* 1991; 77(7): 1429–1435.
54. Willemze R1, Suciú S, Meloni G, Labar B, Marie JP, Halkes CJ, Muus P, Mistrik M, Amadori S, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the

- outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(3): 219-28.
55. Bloomfield CD. Post-remission therapy in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1985;3(12):1570–1572.
56. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996;88(8):2841–2851.
57. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994; 331(14): 896–903.
58. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998; 58(18): 4173–4179.
59. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107(9): 3481–3485.
60. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116(22): 4422–4429.
61. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1878–1887.
62. Sauter C, Berchtold W, Fopp M, et al. Acute myelogenous leukaemia: maintenance chemotherapy after early consolidation treatment does not prolong survival. *Lancet* 1984; 1(8373): 379–382.
63. Baer MR. Is there a role for maintenance therapy in acute myeloid leukaemia? *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22(4): 517–521
64. Hiddemann W, Schleyer E, Uhrmeister C, et al. High-dose versus intermediate-dose cytosine arabinoside in combination with mitoxantrone for the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia—preliminary clinical and pharmacological data of a randomized comparison. *Cancer Treat Rev* 1990; 17(2–3): 279–285.

82 Supervivencia libre de eventos discriminada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7 + 3 más consolidación con dosis alta de citarabina, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

65. Walter RBOM, Borthakur G, Ravandi F, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: A novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol* 2011;29: 4417–4423.
66. Othus M, Kantarjian HM, Petersdorf S, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) given “intensive” induction regimens: A report from the Southwest Oncology Group (SWOG) and MD Anderson Cancer Center (MDA). *Leukemia* 2014; 28:289–292.
67. Mrozek K, Marcucci G, Nicolet D, Maharry KS, Becker H, Whitman SP et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4515–4523.
68. Díaz LM, Madrid CA, Combariza JF, Gálvez KM, Olaya V, Donado JH. Supervivencia de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda en el departamento de Hematología del Hospital Pablo Tobón Uribe entre los años 2004 y 2010. *MEDICINA U.P.B.* 2012; 31(2): 105-112.
69. Combariza JF. Cohorte de supervivencia en pacientes menores de 60 años con leucemia mieloide aguda de acuerdo con la citogenética y el tratamiento de consolidación. *IATREIA* 2015; 28(4): 378-387.
70. Castaigne S, Chevret S, Archimbaud E, Fenaux P, Bordessoule D, Tilly H, et al. Randomized comparison of double induction and timed-sequential induction to a “3 + 7” induction in adults with AML: long-term analysis of the Acute Leukemia French Association (ALFA) 9000 study. *Blood* 2004; 104:2467-2474.
71. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011 Oct 6;118(14):3785-93. 27.